

Влияние метформина пролонгированного высвобождения на кардиометаболические параметры у пациентов с предиабетом, хронической сердечной недостаточностью и абдоминальным ожирением (12-месячное наблюдение)

О.В. Цыганкова^{1, 2}, Н.Е. Апарцева¹ ✉, Л.Д. Латынцева¹, Я.В. Полонская^{1, 2}, Е.В. Каштанова¹

¹ Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины — филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук»; Россия, г. Новосибирск

² ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, г. Новосибирск

РЕЗЮМЕ

Цель. Изучить влияние метформина пролонгированного высвобождения (XR) через 12 месяцев применения на гуморальные кардиометаболические маркеры, параметры перекисного окисления липидов (ПОЛ) и сосудистой жесткости у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса (ХСНсФВ), предиабетом и абдоминальным ожирением (АО).

Дизайн. Одноцентровое открытое рандомизированное контролируемое клиническое исследование.

Материалы и методы. В исследование PredMet включены 64 пациента (50% — мужчины) с ХСНсФВ, предиабетом и АО. Пациенты были распределены на две группы: группа А — прием метформина XR в дозе 1000–1500 мг в сутки в течение 12 месяцев на фоне стандартной терапии ХСНсФВ; группа В — стандартная терапия ХСНсФВ. Оценивались гуморальные кардиометаболические параметры (уровни растворимой формы рецептора интерлейкина 33 (растворимого ST2), N-концевого пропептида натрийуретического гормона (NT-proBNP), высокочувствительного С-реактивного белка, вч СРБ), параметры окислительного стресса (исходный уровень малонового диальдегида (МДА) в липопротеинах низкой плотности (ЛНП) и их резистентность к окислению) и радиальный индекс аугментации.

Результаты. По истечении 12 месяцев основного периода наблюдения в группе А уровень NT-proBNP снизился на 1,5% ($p = 0,007$), вч СРБ сыворотки — на 20,7% ($p = 0,021$) от исходных значений. Концентрация МДА, оцененная непосредственно в ЛНП, при приеме метформина XR на фоне стандартной терапии ХСН стала ниже на 4% ($p = 0,018$), а содержание МДА в ЛНП после инкубации с ионами меди — на 0,3% ($p = 0,035$). В группе В, напротив, наблюдалось увеличение базального уровня МДА в ЛНП на 0,7% ($p = 0,044$) и его значения после инкубации ЛНП с ионами меди на 6,1% ($p = 0,009$). Уровни растворимого ST2 и показатели радиального индекса аугментации не различались на визитах 1 и 3 в обеих группах.

Заключение. Прием метформина XR в течение 12 месяцев в дозе 1000–1500 мг в сутки в дополнение к стандартной терапии ХСНсФВ у пациентов с предиабетом и АО ассоциирован со снижением концентраций маркеров воспаления и ПОЛ, а также с уменьшением уровня NT-proBNP.

Ключевые слова: метформин пролонгированного высвобождения, хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, N-концевой пропептид натрийуретического гормона, малоновый диальдегид, радиальный индекс аугментации.

Для цитирования: Цыганкова О.В., Апарцева Н.Е., Латынцева Л.Д., Полонская Я.В., Каштанова Е.В. Влияние метформина пролонгированного высвобождения на кардиометаболические параметры у пациентов с предиабетом, хронической сердечной недостаточностью и абдоминальным ожирением (12-месячное наблюдение). Доктор.Ру. 2025;24(4):23–29. DOI: 10.31550/1727-2378-2025-24-4-23-29

Effect of Extended Release Metformin on Cardiometabolic Parameters in Patients with Prediabetes, Chronic Heart Failure, and Abdominal Obesity (12-Month Follow-Up)

O.V. Tsygankova^{1, 2}, N.E. Apartseva¹ ✉, L.D. Latyntseva¹, Ya.V. Polonskaya^{1, 2}, E.V. Kashtanova¹

¹ Research Institute of Internal and Preventive Medicine — branch of the Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences; Novosibirsk, Russian Federation

² Novosibirsk State Medical University; Novosibirsk, Russian Federation

ABSTRACT

Aim. To study the effect of extended-release (XR) metformin after 12 months of use on humoral cardiometabolic markers, parameters of lipid peroxidation (LPO) and vascular stiffness in patients with chronic heart failure with preserved ejection fraction (ChPEF), prediabetes and abdominal obesity (AO).

Design. A single-center, open-label, randomized, controlled clinical trial.

Materials and methods. The PredMet study included 64 patients (50% men) with ChPEF, prediabetes, and AO. The patients were divided into two groups: group A — metformin XR at a dose of 1000–1500 mg per day for 12 months on the background of standard ChPEF therapy; group B — standard ChPEF therapy. Humoral cardiometabolic parameters (levels of the soluble form of interleukin 33 receptor (soluble ST2),

✉ Апарцева Наталья Евгеньевна / Apartseva, N.E. — E-mail: evdokimova1735.nsk@gmail.com

N-terminal propeptide of natriuretic hormone (NT-proBNP), highly sensitive C-reactive protein, hs CRP), oxidative stress parameters (baseline level of malondialdehyde (MDA) in low-density lipoproteins (LDL) and their resistance to oxidation) and the radial augmentation index.

Results. After 12 months of the main follow-up period in group A, the level of NT-proBNP decreased by 1.5% ($p = 0.007$), and the serum hs CRP decreased by 20.7% ($p = 0.021$) from the baseline values. The concentration of MDA, estimated directly in LDL, when taking metformin XR against the background of standard CHPEF therapy decreased by 4% ($p = 0.018$), and the content of MDA in LDL after incubation with copper ions decreased by 0.3% ($p = 0.035$). In group B, on the contrary, there was an increase in the baseline level of MDA in LDL by 0.7% ($p = 0.044$) and its value after incubation of LDL with copper ions by 6.1% ($p = 0.009$). The levels of soluble ST2 and the radial augmentation index did not differ at visits 1 and 3 in both groups.

Conclusion. Taking metformin XR for 12 months at a dose of 1000–1500 mg per day in addition to standard CHPEF therapy in patients with prediabetes and AO is associated with a decrease in markers of inflammation and LPO, as well as a decrease in the level of NT-proBNP.

Keywords: extended-release metformin, chronic heart failure with preserved ejection fraction, N-terminal propeptide of natriuretic hormone, malondialdehyde, radial augmentation index.

For citation: Tsygankova O.V., Apartseva N.E., Latyntseva L.D., Polonskaya Ya.V., Kashtanova E.V. Effect of extended release metformin on cardiometabolic parameters in patients with prediabetes, chronic heart failure, and abdominal obesity (12-month follow-up). Doctor.Ru. 2025;24(4):23–29. (in Russian) DOI: 10.31550/1727-2378-2025-24-4-23-29

ВВЕДЕНИЕ

Хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса (ХСНсФВ) левого желудочка (ЛЖ) является распространенным состоянием, его доля среди всех случаев ХСН — минимум 50%. Патофизиология ХСНсФВ многогранна и обусловлена рядом сложных и взаимосвязанных механизмов воспаления, окислительного стресса, дисфункции эндотелия, гипертрофии и фиброза миокарда, легочной гипертензии и хронотропной недостаточности [1]. Из-за снижения активности митохондриальной дыхательной транспортной цепи, утилизации жирных кислот и глюкозы, а также увеличения продукции митохондриальных разобщающих белков в миокарде у пациентов с ХСН уменьшается выработка аденозинтрифосфата и фосфокреатина, следовательно, энергоснабжение становится неадекватным, что является ключевым механизмом развития диастолической дисфункции [2].

Метформин — производное бигуанида — один из основных сахароснижающих препаратов с многолетней историей применения. Обладая прежде всего антигипергликемическим действием, он оказывает множество плейотропных эффектов на различные системы организма. В частности, описано влияние метформина на функцию кардиомиоцитов, процессы сердечного метаболизма, энергоснабжения и ремоделирования [3, 4]. За счет активации аденозинмонофосфат-активируемой протеинкиназы он усиливает митохондриальное окисление жирных кислот, снижая синтез конечных продуктов гликирования и апоптоз кардиомиоцитов [5].

Накапливаются научные данные о влиянии метформина на параметры окислительного стресса и эффективность работы миокарда у пациентов с ХСН со сниженной ФВ ЛЖ (ХСНнФВ) без сахарного диабета 2 типа (СД2), однако у пациентов с ХСНсФВ, в том числе без диабетической гипергликемии, оно остается неисследованным [6, 7].

С учетом тесной связи инсулинорезистентности с эластичностью крупных кровеносных сосудов и развитием сосудистой дисфункции, наблюдаемой в т. ч. у пациентов с ХСН [3, 4], метформин может быть рассмотрен как корректор эндотелиальной функции.

Циркулирующие биомаркеры, отражающие патофизиологические пути развития и прогрессирования ХСН, помогают клиницистам в диагностике, лечении и стратификации риска у пациентов с ХСН [8]. Натрийуретические пептиды (НУП) представляют собой кардиопротекторные гормоны, выделяемые кардиомиоцитами в ответ на перегрузку давлением или объемом. Неоднократно подтверждено значение мозгового

НУП типа В (BNP) и N-концевого пропептида натрийуретического гормона (NT-proBNP) для диагностики и стратификации риска при ХСН [9]. Напротив, существуют противоречивые данные о роли НУП в контроле эффективности терапии пациентов с ХСН [10]. Среди других биомаркеров растворимая форма рецептора интерлейкина 33, известная также как растворимая форма продукта гена *IL1RL1* (растворимый ST2), является многообещающей как для стратификации риска, так и для оценки адекватности терапии ХСН [10].

Цель исследования: изучить влияние метформина пролонгированного высвобождения (XR) через 12 месяцев применения на гуморальные кардиометаболические маркеры, параметры перекисного окисления липидов (ПОЛ) и сосудистой жесткости у пациентов с ХСНсФВ, предиабетом и абдоминальным ожирением (АО).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Одноцентровое открытое рандомизированное контролируемое исследование «Эффективность и безопасность применения метформина пролонгированного высвобождения у пациентов с предиабетом, ХСН и АО (PredMet)» (протокол этического комитета № 48 от 08.06.2021 г.; регистрационный номер в регистре НАРНИС РНИ.25.004) проводилось на базе НИИ терапии и профилактической медицины — филиала ИЦиГ СО РАН (Новосибирск). Исследование состояло из четырех последовательных этапов:

- скрининг (визит 0);
- вводный период (в течение 4 недель до рандомизации, когда все пациенты принимали оригинальный метформин XR 1000 мг (минимальная доза для включения в исследование) или 1500 мг (оптимальная, целевая доза) в сутки с оценкой его переносимости);
- рандомизация (группа продолживших прием метформина (А) и контрольная группа (В), где метформин был отменен; пациенты обеих групп продолжили получать оптимальную терапию ХСНсФВ);
- основной период — наблюдение, клинический, лабораторный и инструментальный мониторинг пациентов обеих групп в течение 52 недель.

В данной статье описывается 52-недельный фрагмент наблюдения за пациентами (визиты 1 и 3).

Критерии включения: возраст 45–60 лет; предиабет и ХСН I–III функционального класса (ФК) по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (New York Heart Association, NYHA), установленные не менее чем за 3 месяца до скрининга [9]¹; фракция выброса ЛЖ $\geq 50\%$, по данным эхокардиографии

¹ Сахарный диабет 2 типа у взрослых. Клинические рекомендации. Российская ассоциация эндокринологов; 2022. 196 с.

(ЭхоКГ), в период скрининга или в течение 12 месяцев до него; структурные поражения сердца, подтвержденные результатами ЭхоКГ в период скрининга или в течение 12 месяцев до начала участия в исследовании; уровень NT-proBNP ≥ 125 пг/мл; АО (окружность талии > 80 см у женщин и > 94 см у мужчин); офисное артериальное давление (АД) $\leq 140/85$ мм рт. ст., в том числе на фоне оптимальной антигипертензивной терапии; применение подобранной оптимальной фармакотерапии по поводу ХСН в течение как минимум 3 месяцев до скрининга (российские клинические рекомендации «Хроническая сердечная недостаточность» 2020 г.) [9].

Критерии не включения: непереносимость метформина; расчетная скорость клубочковой фильтрации < 45 мл/мин/1,73 м²; эндокринопатии, кроме предиабета; фибрилляция предсердий, острый коронарный синдром, инсульт или вмешательство на сердце в анамнезе; симптомы острой декомпенсированной ХСН на момент обследования или за последние 3 месяца; применение биологически активных добавок, сахароснижающих препаратов, препаратов для лечения ожирения в течение 6 месяцев до включения в исследование.

С подробными критериями включения и не включения/исключения в исследование, расчетом мощности выборки можно ознакомиться в нашей более ранней работе [11]. В основном периоде наблюдения пять пациентов были исключены: диагностирован СД2 ($n = 3$), развился ишемический инсульт ($n = 1$), отозвано согласия на участие в исследовании ($n = 1$). В итоговый анализ на 52-й неделе (визит 3) вошли 59 пациентов: 31 в группе А и 28 в группе В.

На визитах 1 и 3 проводились общеклиническое обследование пациентов, стандартная антропометрия, лабораторные исследования, в том числе оценка параметров липидного профиля, метаболизма глюкозы, уровня растворимого ST2 методом иммуноферментного анализа на микропланшетном фотометре Multiskan EX (Thermo Fisher Scientific, США) с использованием реактивов Presage ST2 Assay (Critical Diagnostics, США); количественного уровня NT-proBNP методом электрохемилюминесцентного иммуноанализа на анализаторе Roche Cobas e601 (Швейцария); с применением набора реагентов Roche (Швейцария); вч СРБ плазмы иммунотурбидиметрическим методом (нижний предел обнаружения — 0,1 мг/л); исходного уровня малонового диальдегида (МДА) в липопротеинах низкой плотности (ЛНП) и их резистентность к окислению с ионами меди *in vitro* по авторской методике, разработанной в НИИТПМ — филиале ИЦиГ СО РАН².

Измерение систолического и диастолического АД и пульса, а также тонометрию радиальной артерии производили прибором НЕМ-9000AI (Omron, Япония) в первой половине дня с исключением за 30 минут до начала процедуры физических и психологических нагрузок, курения, употребления тонизирующих напитков и средств, повышающих АД. Радиальный индекс аугментации рассчитывался компьютерной программой прибора по формуле [12]:

второй пик систолического артериального давления – диастолическое артериальное давление / первый пик систолического артериального давления – диастолическое артериальное давление $\times 100$ (%)

С целью исключения влияния частоты сердечных сокращений (ЧСС) на радиальный индекс аугментации произведен программный расчет ЧСС-корректированного индекса аугментации.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Исходная характеристика групп была подробно описана ранее [11]. Участники группы метформина не отличались от пациентов группы контроля по возрасту, половому составу, ФК ХСН по NYHA, антропометрическим параметрам, уровням NT-proBNP (группа А — 134,00 [128,00; 386,00] пг/мл; группа В — 130,50 [126,25; 200,50] пг/мл, $p = 0,353$).

Через 12 месяцев (визит 3) не зарегистрирована динамика ФК ХСН по NYHA в обеих группах. В группе приема метформина XR на фоне стандартной терапии ХСНсФВ индекс массы тела уменьшился на 2% (с 34,88 [32,99; 40,38] до 34,18 [32,50; 39,80] кг/м², $p = 0,001$), уровень глюкозы сыворотки крови натощак — на 7,7% (с 6,5 [6,2; 6,6] до 6,0 [5,9; 6,1] ммоль/л, $p < 0,0001$), гликированного гемоглобина — на 3,3% (с 6,10 [5,70; 6,30] до 5,9 [5,6; 6,0]%, $p = 0,008$) от исходных значений.

В группе В к визиту 3 содержание гликированного гемоглобина увеличилось на 3,4% (с 5,90 [5,70; 6,30] до 6,10 [6,00; 6,28]%, $p = 0,021$).

Динамики показателей АД, ЧСС, параметров липидного обмена через 12 месяцев с момента рандомизации в обеих группах не было. В группе приема метформина XR на визите 3 зафиксировано увеличение расчетной скорости клубочковой фильтрации на 8,8% (с 68,0 [63,3; 80,7] до 74,00 [67,86; 84,20] мл/мин/1,73 м², $p = 0,019$).

При анализе динамики биомаркеров ХСН по истечении 12 месяцев основного периода наблюдения зафиксировано снижение уровня NT-proBNP сыворотки на 1,5% ($p = 0,007$) от исходного значения только у пациентов, принимавших метформин XR на фоне стандартной терапии ХСНсФВ; величина изменения (Δ) от визита 1 и к визиту 3: $-3,0$ [$-31,0$; 2,0] пг/мл (табл. 1).

Уровни растворимого ST2 не различались на визитах 1 и 3 в обеих группах. В группе А значительно уменьшилось содержание вч СРБ сыворотки — на 20,7% ($p = 0,021$), Δ вч СРБ: $-0,8$ [$-2,4$; 0,8] мг/л.

При определении динамики параметров, отражающих окислительный стресс, выявлено, что базальный уровень МДА, оцененный непосредственно в ЛНП, через 12 месяцев терапии метформином XR на фоне стандартной терапии ХСН стал ниже на 4% ($p = 0,018$), Δ показателя составила $-0,5$ [$-1,6$; 0,3] ммоль/л. Концентрация МДА в ЛНП после инкубации с ионами меди уменьшилась на 0,3% ($p = 0,035$), Δ показателя: $-0,9$ [$-1,6$; 0,3] ммоль/л (табл. 2). В группе В, напротив, наблюдалось увеличение базального уровня МДА в ЛНП на 0,7% ($p = 0,044$) (Δ показателя: 0,2 [$-1,1$; 1,3] ммоль/л) и его значения после инкубации ЛНП с ионами меди на 6,1% ($p = 0,009$), Δ показателя: 3,2 [$-0,8$; 5,7] ммоль/л. Уровни базального содержания МДА в ЛНП на визите 3 между двумя группами различались в 1,9 раза ($p = 0,015$).

Параметры, отражающие жесткость сосудистой стенки (радиальный индекс аугментации, в том числе скорректированный по ЧСС), у пациентов групп А и В значительно не изменились (табл. 3).

² Рагино Ю.И., Душкин М.И., Никитин Ю.П. Способ определения резистентности к окислению липопротеинов низкой плотности сыворотки крови. Патент RU 97114653 А, 20.06.1999.

Таблица 1. Гуморальные кардиометаболические параметры у пациентов групп А и В, оцененные на визитах 1 и 3, Ме (Q1; Q3)**Table 1.** Humoral cardiometabolic parameters in patients of groups A and B, assessed at visits 1 and 3, Me (Q1; Q3)

Показатель (сыворотка крови)	Группа А (n = 31)		Группа В (n = 28)	
	Визит 1	Визит 3	Визит 1	Визит 3
N-концевой фрагмент мозгового натрийуретического гормона, пг/мл	134,00 [128,00; 386,00]	132,00 [127,00; 351,00]*	130,50 [126,25; 200,50]	132,00 [128,00; 198,75]
Растворимая форма рецептора интерлейкина 33, нг/мл	20,20 [18,95; 24,29]	21,00 [19,40; 24,30]	22,84 [19,18; 28,13]	21,05 [18,40; 27,88]
Высокочувствительный С-реактивный белок, мг/л	2,90 [1,00; 6,00]	2,30 [2,00; 3,10]**	2,60 [0,93; 4,98]	2,70 [1,30; 4,65]

Примечание. Различия между результатами на визитах 1 и 3 в группе А статистически значимы:

(*) — $p = 0,007$; (**) — $p = 0,021$.

Note. The differences between the results on visits 1 and 3 in group A are statistically significant:

(*) — $p = 0.007$; (**) — $p = 0.021$.

Таблица 2. Параметры перекисного окисления липидов у пациентов групп А и В, оцененные на визитах 1 и 3, Ме (Q1; Q3)**Table 2.** Parameters of lipid peroxidation in patients of groups A and B, assessed at visits 1 and 3, Me (Q1; Q3)

Показатель (сыворотка крови)	Группа А (n = 31)		p	Группа В (n = 28)		p
	Визит 1	Визит 3		Визит 1	Визит 3	
Базальное содержание малонового диальдегида в липопротеинах низкой плотности (ЛНП), нмоль/мг белка ЛНП	3,75 [1,50; 7,50]	3,60 [1,40; 6,50]	0,018	6,75 [3,19; 7,50]	6,80 [3,53; 8,20]*	0,044
Содержание малонового диальдегида в ЛНП после инкубации с ионами меди (окислитель) через 30 мин, нмоль/мг белка ЛНП	19,36 [12,76; 29,48]	19,30 [11,30; 28,10]	0,035	22,66 [10,67; 27,94]	24,05 [18,73; 28,90]	0,009

* Отличие от результатов группы А на визите 3 статистически значимо ($p = 0,015$).

* The difference from the results of group A on session 3 is statistically significant ($p = 0.015$).

Таблица 3. Параметры жесткости сосудистой стенки у пациентов групп А и В, оцененные на визитах 1 и 3, Ме (Q1; Q3)**Table 3.** Parameters of vascular wall stiffness in patients of groups A and B, assessed at visits 1 and 3, Me (Q1; Q3)

Показатель	Группа А (n = 31)		Группа В (n = 28)	
	Визит 1	Визит 3	Визит 1	Визит 3
Радиальный индекс аугментации, %	25,00 [14,00; 34,00]	23,00 [12,00; 34,00]	28,00 [22,00; 33,50]	29,00 [21,00; 33,75]
Скорректированный по частоте сердечных сокращений индекс аугментации, %	24,00 [16,00; 29,00]	22,00 [16,00; 30,00]	25,00 [19,25; 28,75]	26,00 [19,50; 31,00]

ОБСУЖДЕНИЕ

Мировым кардиологическим сообществом НУП признаны диагностическими маркерами ХСН [9, 10]. В то же время существуют противоречивые данные об использовании динамики этих показателей в качестве вспомогательного инструмента оценки эффективности терапии ХСН. Несмотря на дискуссируемость данного вопроса, некоторые исследования демонстрируют как минимум отсутствие ухудшения прогноза при снижении НУП на фоне терапии, а в большинстве работ такая динамика расценивается как положительная в прогностическом плане [8].

В проведенных ранее исследованиях не было регрессии уровня NT-proBNP на фоне приема метформина различного высвобождения у лиц с СД2, но в них нет детализации характеристик включенных пациентов по наличию ХСН и ФВ ЛЖ

[13, 14]. Схожие данные получены у больных с предиабетом и инсулинорезистентностью. Так, в исследовании MET-REMODEL (2019) терапия метформином XR в дозе 2000 мг в сутки в течение 12 месяцев не привела к динамике уровня NT-proBNP у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), предиабетом и/или инсулинорезистентностью, без уточнения наличия у них ХСН [15].

В исследовании MET-DIME (2021) прием метформина немедленного высвобождения (IR) в дозе 2000 мг в сутки в течение 12 месяцев не вызвал снижение уровня НУП у пациентов с метаболическим синдромом и диастолической дисфункцией [16].

Однако в многофакторном анализе исследования M. Rosiak и соавт. (2013) продемонстрировано, что прием метформина оказался отрицательным предиктором повышенной концен-

трации NT-proBNP (> 200 пг/мл) у пациентов с СД2 ($n = 185$; 77 (42%) больных имели ХСН ≤ 2 ФК по NYHA, без указания ФВ ЛЖ) [17].

Настоящее рандомизированное клиническое исследование впервые показало, что прием метформина XR в течение 12 месяцев в дополнение к стандартной терапии ХСНсФВ связан со значимым снижением уровня NT-proBNP у больных с ХСНсФВ, предиабетом и АО, что может быть ассоциировано с улучшением прогноза.

Опубликованные в 2023 г. результаты исследования R. Sabbar и соавт. говорят о благоприятном влиянии метформина IR в виде уменьшения уровня NT-proBNP у пациентов с ХСН с умеренно сниженной ФВ (ХСНунФВ) ЛЖ. В исследование были включены 60 пациентов с ХСНунФВ без СД2 (средний уровень гликированного гемоглобина — 4,98%), рандомизированные на две группы: получавшие только стандартную терапию ХСНунФВ ($n = 30$) и дополнительно принимавшие метформин IR в дозе 500 мг в сутки ($n = 30$). ФВ ЛЖ в первой группе составила исходно $45,1 \pm 2,4\%$, во второй — $44,6 \pm 2,4\%$ ($p = 0,141$). Уже через 3 месяца от момента рандомизации наблюдалось значимое снижение уровня NT-proBNP в группе приема метформина по сравнению с таковым в группе стандартной терапии ХСН (среднее уменьшение — 719,9 и 271,9 пг/мл соответственно, $p = 0,009$). Кроме того, уменьшение уровня NT-proBNP сопровождалось значимым повышением ФВ ЛЖ у пациентов, принимавших метформин, более выраженным, чем в группе сравнения (на 6,1 и 3,2% соответственно, $p = 0,023$) [18].

Отметим, что в нашем исследовании у больных с исходно нормальной ФВ ЛЖ снижение уровня NT-proBNP не сопровождалось динамикой ФВ, но было ассоциировано с уменьшением индекса массы миокарда ЛЖ и толщины эпикардального жира, что подтверждено данными магнитно-резонансной томографии сердца.

В ряде работ у пациентов с систолической дисфункцией назначение метформина не сопровождалось динамикой содержания НУП. Так, у лиц с ХСНнФВ и предиабетом терапия метформином XR в дозе 2000 мг в сутки в течение 3 месяцев не привела к снижению уровня NT-proBNP ($p = 0,240$) [7]. Подобный результат получен и в исследовании A.K. Wong и соавт. (2012) с оценкой концентрации BNP на фоне терапии метформином IR в дозе 2000 мг в сутки в течение 4 месяцев у пациентов с ХСНнФВ и инсулинорезистентностью [19].

Как можно заметить, приведенные исследования влияния метформина на уровень НУП плазмы у пациентов с ХСНнФВ ограничены коротким сроком приема препарата, в то же время в нашей работе снижение уровня NT-proBNP у мужчин и женщин с ХСНсФВ отмечено через 6 месяцев терапии и сохраняется через 12 месяцев.

Растворимый ST2, в отличие от НУП, интересен тем, что его уровень не зависит от возраста, пола, индекса массы тела, функции почек, и по сравнению с другими биомаркерами сердечно-сосудистых заболеваний он имеет более низкую внутрииндивидуальную вариабельность [8]. Исследование M.C. Asensio-Lopez и соавт. (2019) на модели крыс, перенесших инфаркт миокарда, показало, что терапия метформином IR сопровождалась снижением уровня растворимого ST2 уже после 4 недель приема. Этот эффект можно связать с уменьшением внутриядерного уровня транскрипционного фактора Yin-Yang 1 и концентрации фосфорилированной гистондеацетилазы 4 в цитоплазматическом пространстве, что приводит к снижению экспрессии ST2 [20].

По результатам нашего исследования, прием метформина XR в течение 12 месяцев не ассоциировался с изменени-

ем уровня растворимого ST2 сыворотки. Полученные данные совпадают с результатами упомянутого ранее исследования R. Sabbar и соавт. (2023), в котором у пациентов с ХСНунФВ терапия метформином IR не повлияла на уровень растворимого ST2 через 3 месяца приема препарата (в группе 1 исходно — $30,00 \pm 2,00$ нг/мл, через 3 месяца — $25,95 \pm 1,59$ нг/мл; в группе 2 исходно — $30,05 \pm 2,80$ нг/мл, через 3 месяца — $24,99 \pm 2,26$ нг/мл; p для исходных значений — 0,937, p для значений через 3 месяца — 0,061) [18].

В исследовании MET-REMODEL (2019) терапия метформином XR в течение 12 месяцев также не привела к изменению уровня растворимого ST2 у пациентов с ИБС, предиабетом и/или инсулинорезистентностью [15]. Так как растворимый ST2 является маркером миокардиального фиброза, отсутствие влияния на него метформина, возможно, связано с минимальным воздействием препарата на процессы фибрирования миокарда.

Плейотропный противовоспалительный эффект метформина, в том числе регресс концентрации СРБ сыворотки, продемонстрирован неоднократно в различных выборках пациентов [21, 22], однако у лиц с ХСНсФВ он не изучался. В нашем исследовании показано, что прием метформина XR в течение 12 месяцев на фоне стандартной терапии ХСНсФВ у лиц с предиабетом и АО сопровождался снижением уровня вч СРБ на 20,7% по сравнению с исходным значением, что приобретает особую значимость у данной когорты пациентов, поскольку ожирение, прежде всего с висцеральной локализацией жира, характеризуется хроническим провоспалительным статусом как у мужчин, так и у женщин.

Некоторые исследователи, изучающие противовоспалительный эффект метформина у пациентов с андронидным типом ожирения без диабетической гипергликемии, не отметили его позитивное влияние. В исследовании CAMERA (2014) у больных с ИБС, АО, без СД2 отсутствовал регресс уровня вч СРБ на фоне приема метформина IR в дозе 1700 мг в сутки в течение 18 месяцев [23].

В исследовании MET-DIME (2021) у лиц с метаболическим синдромом и диастолической дисфункцией прием метформина в течение 12 месяцев также не привел к изменению уровня вч СРБ [16].

Ввиду выделения в современных клинических рекомендациях ХСНсФВ в отдельный фенотип, весьма сложный и гетерогенный с патофизиологических и, следовательно, терапевтических позиций, необходимы дальнейшие исследования влияния метформина на уровень вч СРБ и других маркеров перекисидации липидов у пациентов с ХСНсФВ.

Метформин проявляет свои антиоксидантные свойства за счет увеличения синтеза оксида азота, улучшения функции митохондрий, уменьшения аутофагии и апоптоза кардиомиоцитов, вызванных стрессом эндоплазматического ретикулаума [5]. В последние годы особый интерес вызывает изучение его антиоксидантного влияния на эпикардальную жировую ткань, тесно связанную общей микроциркуляцией с миокардом, у пациентов с ХСНсФВ [4].

В нашем исследовании выраженность окислительного стресса оценивалась также путем количественного анализа содержания МДА непосредственно в ЛНП сыворотки исходно и через 30 минут после их инкубации с ионами меди. Стоит отметить, что 6-месячный прием метформина XR в нашей работе ассоциировался со снижением только исходного уровня МДА в ЛНП, концентрация МДА в ЛНП после 30 минут инкубации с ионами меди в группе А не отличалась от исходного значения. Через 12 месяцев в группе приема

метформина XR уменьшился не только базальный уровень МДА в ЛНП, но и его содержание после инкубации ЛНП с окислителем («провокатором»), что отражает более глубокие положительные изменения антиоксидантной направленности, сопряженные с приемом препарата. Обратная картина наблюдалась в группе контроля, в которой отмечено повышение обоих показателей МДА через 12 месяцев наблюдения.

Опубликованные в 2024 г. результаты исследования А.М. Kamel и соавт. впервые у пациентов с ХСНсФВ (средняя ФВ ЛЖ — $37 \pm 8\%$) без СД2 продемонстрировали положительное влияние терапии метформином IR 2000 мг в сутки в течение 6 месяцев, в дополнение к стандартной терапии ХСНсФВ, на уровень МДА сыворотки и повышение общей антиоксидантной емкости, измеренных колориметрически [6].

В исследовании MET-REMODEL (2019) у пациентов с ИБС без диабетической гипергликемии прием метформина XR в дозе 2000 мг в сутки в течение 12 месяцев привел к уменьшению плазменной концентрации веществ, реагирующих с тиобарбитуровой кислотой, являющихся маркерами окислительного стресса (группа приема метформина — $-0,26 \pm 1,04$ мкМ, группа плацебо — $0,33 \pm 1,14$ мкМ; $p = 0,04$) [15].

У больных с метаболическим синдромом, без сердечно-сосудистых заболеваний и СД2 в анамнезе в исследовании Е. Meaney и соавт. (2008) ($n = 22$, средний возраст — 49 ± 10 лет, 50% мужчин) прием метформина IR в дозе 850 мг в сутки в течение 12 месяцев снизил содержание свободных карбониллов на 51% ($p < 0,01$), дитиозина (маркера промежуточного нитроксилирования) — на 34% ($p < 0,05$), концентрации окислительных белковых продуктов — на 49% ($p < 0,001$), уровень вч СРБ — на 65% ($p < 0,02$) [24].

Особенность выполненной нами работы — определение маркеров пероксидации липидов не в плазме или сыворотке, а непосредственно в ЛНП, являющихся основными атерогенными частицами и самовозобновляющимися источниками свободных радикалов для дальнейшей эскалации процессов окисления,

что позволяет оценивать противовоспалительный потенциал метформина XR у пациентов с ХСНсФВ более убедительно.

Положительное влияние метформина на параметры сосудистой жесткости продемонстрировано в выборках пациентов с синдромом поликистозных яичников [21], больных неалкогольной жировой болезнью печени и СД2 [25], но для пациентов с ХСН подобные данные отсутствуют. В нашем исследовании дополнительное назначение метформина XR к стандартной терапии ХСНсФВ не привело к динамике индекса аугментации, в том числе его скорректированного значения по ЧСС, что, видимо, связано с отсутствием его прямых гемодинамических эффектов, которые, однако, могут быть выявлены при более продолжительном наблюдении и, возможно, имеют опосредованный характер за счет влияния метформина на массу тела, воспаление, эндотелиальную функцию [3, 4].

Ограничения исследования

Исследование PredMet одноцентровое, без использования плацебо и процедуры ослепления пациентов и исследователей, с относительно небольшим числом участников. Тем не менее оно является первым проспективным рандомизированным клиническим исследованием с адекватной мощностью, проведенным на сегодняшний день для данной категории больных.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Прием метформина XR в течение 12 месяцев в дозе 1000–1500 мг в сутки в дополнение к стандартной терапии ХСНсФВ у пациентов с предиабетом и АО был ассоциирован со снижением концентрации маркеров воспаления и перекисного окисления липидов, а также с уменьшением уровня NT-proBNP, без влияния данной терапии на показатели сосудистой жесткости (исходный радиальный индекс аугментации и его скорректированное значение по ЧСС).

Вклад авторов / Contributions

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого из авторов: Цыганкова О.В. — разработка концепции и дизайна исследования, написание статьи, поиск и анализ научной литературы, анализ результатов, утверждение окончательного варианта статьи; Апарцева Н.Е. — написание статьи, поиск и анализ научной литературы, формирование базы данных, ведение пациентов, статистическая обработка и анализ результатов; Латынцева Л.Д. — написание статьи, поиск и анализ научной литературы, ведение пациентов, анализ результатов; Полонская Я.В., Каштанова Е.В. — проведение лабораторных исследований, написание статьи, поиск и анализ научной литературы, анализ результатов.

All authors made a significant contribution to the preparation of the article, read and approved the final version before publication. Special contribution: Tsygankova, O.V. — development of the research concept and design, writing an article, search and analysis of scientific literature, analysis of results, approval of the final version of the article; Apartseva, N.E. — writing an article, search and analysis of scientific literature, database formation, patient management, statistical processing and analysis of results; Latyntseva, L.D. — writing an article, searching and analyzing scientific literature, managing patients, analyzing results; Polonskaya, Ya.V., Kashtanova, E.V. — conducting laboratory research, writing an article, searching and analyzing scientific literature, analyzing results.

Конфликт интересов / Disclosure

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.
The authors declare no conflict of interest.

Финансирование / Funding source

Исследование частично выполнено в рамках государственного задания по бюджетной теме, регистрационный номер FWNR-2024-0004.
The study was partially carried out within the framework of the state assignment on the budget topic, registration number FWNR-2024-0004.

Этическое утверждение и информированное согласие / Ethics approval and consent for publication

Протокол исследования утвержден локальным этическим комитетом НИИТМ — филиала ИЦиГ СО РАН (протокол № 48 от 08.06.2021 г.). Все пациенты подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.
The research protocol was approved by the local ethics committee of Research Institute of Internal and Preventive Medicine — branch of the Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences (protocol No. 48 dated 06.08.2021). All patients signed a voluntary informed consent to participate in the study.

Об авторах / About the authors

Цыганкова Оксана Васильевна / Tsygankova, O.V. — д. м. н., профессор кафедры неотложной терапии с эндокринологией и профпатологией факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки врачей ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России; старший научный сотрудник лаборатории клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний НИИТПМ — филиала ИЦиГ СО РАН. eLIBRARY.RU SPIN: 1817-4484. <http://orcid.org/0000-0003-0207-7063>. E-mail: oksana_c.nsk@mail.ru

Апарцева Наталья Евгеньевна / Apartseva, N.E. — младший научный сотрудник лаборатории генетических и средовых детерминант жизненного цикла человека НИИТПМ — филиала ИЦиГ СО РАН. eLIBRARY.RU SPIN: 6411-5230. <http://orcid.org/0000-0003-3772-1058>. E-mail: evdokimova1735.nsk@gmail.com

Латынцева Людмила Дмитриевна / Latyntseva, L.D. — к. м. н., старший научный сотрудник лаборатории неотложной терапии НИИТПМ — филиала ИЦиГ СО РАН. eLIBRARY.RU SPIN: 8647-6536. <http://orcid.org/0000-0003-1913-5231>. E-mail: ludmilanov2010@mail.ru

Полонская Яна Владимировна / Polonskaya, Ya.V. — д. б. н., доцент, старший научный сотрудник лаборатории клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний НИИТПМ — филиала ИЦиГ СО РАН; доцент кафедры медицинской генетики и биологии ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России. eLIBRARY.RU SPIN: 7584-5646. <http://orcid.org/0000-0002-3538-0280>. E-mail: yana-polonskaya@yandex.ru

Каштанова Елена Владимировна / Kashtanova, E.V. — д. б. н., доцент, ведущий научный сотрудник с возложением обязанностей заведующей лабораторией клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний НИИТПМ — филиала ИЦиГ СО РАН. eLIBRARY.RU SPIN: 3580-2051. <http://orcid.org/0000-0003-2268-4186>. E-mail: elekstanova@yandex.ru

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Wang Y.C., Koay Y.C., Pan C., Zhou Z. et al. Indole-3-propionic acid protects against heart failure with preserved ejection fraction. *Circ. Res.* 2024;134(4):371–89. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.123.322381
- Nair N. Epidemiology and pathogenesis of heart failure with preserved ejection fraction. *Rev. Cardiovasc. Med.* 2020;21(4):531–40. DOI: 10.31083/j.rcm.2020.04.154
- Wu C., Zhang Z., Zhang W., Liu X. Mitochondrial dysfunction and mitochondrial therapies in heart failure. *Pharmacol. Res.* 2022;175:106038. DOI: 10.1016/j.phrs.2021.106038
- LaMoia T.E., Shulman G.I. Cellular and molecular mechanisms of metformin action. *Endocr. Rev.* 2021;42(1):77–96. DOI: 10.1210/edrv/bnaa023
- Goel S., Singh R., Singh V., Singh H. et al. Metformin: activation of 5' AMP-activated protein kinase and its emerging potential beyond anti-hyperglycemic action. *Front. Genet.* 2022;13:1022739. DOI: 10.3389/fgene.2022.1022739
- Kamel A.M., Ismail B., Abdel Hafiz G., Sabry N. et al. Effect of metformin on oxidative stress and left ventricular geometry in nondiabetic heart failure patients: a randomized controlled trial. *Metab. Syndr. Relat. Disord.* 2024;22(1):49–58. DOI: 10.1089/met.2023.0164
- Larsen A.H., Jessen N., Nørrelund H., Tolbod L.P. et al. A randomised, double-blind, placebo-controlled trial of metformin on myocardial efficiency in insulin-resistant chronic heart failure patients without diabetes. *Eur. J. Heart Fail.* 2020;22(9):1628–37. DOI: 10.1002/ehfj.1656
- Castiglione V., Aimo A., Vergaro G., Saccaro L. et al. Biomarkers for the diagnosis and management of heart failure. *Heart Fail. Rev.* 2022;27(2):625–43. DOI: 10.1007/s10741-021-10105-w
- Российское кардиологическое общество (РКО). Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(11):4083. Russian Society of Cardiology (RSC). 2020 Clinical practice guidelines for chronic heart failure. *Russian Journal of Cardiology.* 2020;25(11):4083. (in Russian). DOI: 10.15829/1560-4071-2020-4083
- Meijers W.C., Bayes-Genis A., Mebazaa A., Bauersachs J. et al. Circulating heart failure biomarkers beyond natriuretic peptides: review from the Biomarker Study Group of the Heart Failure Association (HFA), European Society of Cardiology (ESC). *Eur. J. Heart Fail.* 2021;23(10):1610–32. DOI: 10.1002/ehfj.2346
- Цыганкова О.В., Апарцева Н.Е., Латынцева Л.Д., Полонская Я.В. и др. Влияние метформина пролонгированного высвобождения на гуморальные кардиометаболические маркеры и параметры перекисного окисления липидов у пациентов с предиабетом, хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса и абдоминальным ожирением. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2024;23(7):4100. Tsygankova O.V., Apartseva N.E., Latyntseva L.D., Polonskaya Ya.V. et al. Effect of extended-release metformin on humoral cardiometabolic markers and lipid peroxidation parameters in patients with prediabetes, heart failure with preserved ejection fraction and abdominal obesity. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2024;23(7):4100. (in Russian). DOI: 10.15829/1728-8800-2024-4100
- Kohara K., Tabara Y., Oshiumi A., Miyawaki Y. et al. Radial augmentation index: a useful and easily obtainable parameter for vascular aging. *Am. J. Hypertens.* 2005;18(1pt2):115–145. DOI: 10.1016/j.amjhyper.2004.10.010
- Top W.M.C., Leher P., Schalkwijk C.G., Stehouwer C.D.A. et al. Metformin and N-terminal pro B-type natriuretic peptide in type 2 diabetes patients, a post-hoc analysis of a randomized controlled trial. *PLoS One.* 2021;16(4):e0247939. DOI: 10.1371/journal.pone.0247939
- Ono K., Wada H., Satoh-Asahara N., Inoue H. et al.; ABLE-MET Investigators. Effects of metformin on left ventricular size and function in hypertensive patients with type 2 diabetes mellitus: results of a randomized, controlled, multicenter, phase IV trial. *Am. J. Cardiovasc. Drugs.* 2020;20(3):283–93. DOI: 10.1007/s40256-019-00381-1
- Mohan M., Al-Talabany S., McKinnie A., Mordi I.R. et al. A randomized controlled trial of metformin on left ventricular hypertrophy in patients with coronary artery disease without diabetes: the MET-REMODEL trial. *Eur. Heart J.* 2019;40(41):3409–17. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz203
- Ladeiras-Lopes R., Sampaio F., Leite S., Santos-Ferreira D. et al. Metformin in non-diabetic patients with metabolic syndrome and diastolic dysfunction: the MET-DIME randomized trial. *Endocrine.* 2021;72(3):699–710. DOI: 10.1007/s12020-021-02687-0
- Rosiek M., Postula M., Kaplon-Gieslicka A., Trzepla E. et al. Metformin treatment may be associated with decreased levels of NT-proBNP in patients with type 2 diabetes. *Adv. Med. Sci.* 2013;58(2):362–8. DOI: 10.2478/ams-2013-0009
- Sabbar R., Kadhim S.A.A., Fawzi H.A., Flayih A. et al. Metformin effects on cardiac parameters in non-diabetic Iraqi patients with heart failure and mid-range ejection fraction — a comparative two-arm parallel clinical study. *J. Med. Life.* 2023;16(9):1400–6. DOI: 10.25122/jml-2023-0253
- Wong A.K., Symon R., AlZadjali M.A., Ang D.S. et al. The effect of metformin on insulin resistance and exercise parameters in patients with heart failure. *Eur. J. Heart Fail.* 2012;14(11):1303–10. DOI: 10.1093/eurjhf/hfs106
- Asensio-Lopez M.C., Lax A., Fernandez Del Palacio M.J., Sassi Y. et al. Yin-Yang 1 transcription factor modulates ST2 expression during adverse cardiac remodeling post-myocardial infarction. *J. Mol. Cell Cardiol.* 2019;130:216–33. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2019.04.009
- Abdalla M.A., Deshmukh H., Atkin S., Sathiyapalan T. A review of therapeutic options for managing the metabolic aspects of polycystic ovary syndrome. *Ther. Adv. Endocrinol. Metab.* 2020;11:2042018820938305. DOI: 10.1177/2042018820938305
- Al-Kuraishy H.M., Al-Gareeb A.I., Albogami S.M., Jean-Marc S. et al. Potential therapeutic benefits of metformin alone and in combination with sitagliptin in the management of type 2 diabetes patients with COVID-19. *Pharmaceuticals (Basel).* 2022;15(11):1361. DOI: 10.3390/ph15111361
- Preiss D., Lloyd S.M., Ford I., McMurray J.J. et al. Metformin for non-diabetic patients with coronary heart disease (the CAMERA study): a randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014;2(2):116–24. DOI: 10.1016/S2213-8587(13)70152-9
- Meaney E., Vela A., Samaniego V., Meaney A. et al. Metformin, arterial function, intima-media thickness and nitrooxidation in metabolic syndrome: the mefisto study. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 2008;35(8):895–903. DOI: 10.1111/j.1440-1681.2008.04920.x
- Dutta S., Shah R.B., Singhal S., Dutta S.B. et al. Metformin: a review of potential mechanism and therapeutic utility beyond diabetes. *Drug Des. Devel. Ther.* 2023;17:1907–32. DOI: 10.2147/DDDT.S409373

Поступила / Received: 11.02.2025

Принята к публикации / Accepted: 28.05.2025