

Апарцева Наталья Евгеньевна

**ПРИМЕНЕНИЕ МЕТФОРМИНА ПРОЛОНГИРОВАННОГО ВЫСВОБОЖДЕНИЯ У
ПАЦИЕНТОВ С ПРЕДИАБЕТОМ, ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ
НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ И АБДОМИНАЛЬНЫМ ОЖИРЕНИЕМ**

3.1.18. Внутренние болезни

Автореферат диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Новосибирск – 2025

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук»

Научно-исследовательском институте терапии и профилактической медицины – филиале Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук» (НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН)

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, доцент

Цыганкова Оксана Васильевна

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, доцент

Друк Инна Викторовна

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России, г. Омск), заведующий кафедрой внутренних болезней и семейной медицины дополнительного профессионального образования

доктор медицинских наук, профессор

Каретникова Виктория Николаевна

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (НИИ КПССЗ, г. Кемерово), заведующая лабораторией патологии кровообращения, профессор кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Нижний Новгород)

Защита диссертации состоится «___» _____ 2026 г. в _____ на заседании диссертационного совета **24.1.239.02** созданного на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук» по адресу: 630089, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, д. 175/1.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте НИИТПМ – филиала ИЦиГ СО РАН (630089, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, д. 175/1, <https://iimed.ru/>).

Автореферат разослан «_____» _____ 2025 г.

Ученый секретарь диссертационного совета

С.В. Мустафина

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Пациенты с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) с сохраненной фракцией выброса (ХСНсФВ), по сравнению с пациентами с ХСН со сниженной фракцией выброса (ХСНнФВ), чаще госпитализируются не по поводу декомпенсации сердечной недостаточности (СН), а из-за сопутствующих заболеваний (ожирения, артериальной гипертензии, сахарного диабета (СД) 2-го типа). В связи с этим должное лечение сопутствующих заболеваний у больных ХСНсФВ может в целом оказывать большее влияние с точки зрения прогноза [Ather S. et al., 2012]. Метаанализ 15 исследований подтвердил связь наличия предиабета с повышенным риском развития как ХСНнФВ, так и ХСНсФВ [Cai X. et al., 2021]. Более того, наличие предиабета у пациентов с ХСН значительно увеличивает риск госпитализации по поводу СН и показатели сердечно-сосудистой смертности на 27 % по сравнению с пациентами, не страдающими этим заболеванием [Kristensen S.L. et al., 2016].

Инсулинорезистентность, являющаяся ключевым патогенетическим фактором предиабета, тесно связана с абдоминальным ожирением, с одной стороны, и коррелирует с развитием сердечно-сосудистых заболеваний, ХСН, с другой [Braunwald E., 2019; Pfeffer M.A. et al., 2019; Fazio S. et al., 2023]. В целом, инсулинорезистентность способствует возникновению сердечно-сосудистых заболеваний посредством двух независимых механизмов, а именно: образование атероматозных бляшек и формирование гипертрофии миокарда левого желудочка (ЛЖ), а также развитие его диастолической дисфункции [Fazio S. et al., 2024]. Обе эти составляющие являются основными патогенетическими факторами развития ХСН, включая ХСНсФВ, являющуюся наиболее частой формой этого заболевания [Pfeffer M.A. et al., 2019; Vorlaug V.A. et al., 2023]. В большинстве случаев, гипертрофия ЛЖ является независимым фактором риска общей и сердечно-сосудистой смертности, что хорошо известно [Shah A.M. et al., 2019]. Таким образом, у пациентов с предиабетом и ХСНсФВ коррекция инсулинорезистентности как патогенетического фактора нарушения метаболизма глюкозы, равно как и сердечно-сосудистых заболеваний, может улучшить не только показатели обменных процессов, но и структурно-функциональные характеристики миокарда.

Метформин – хорошо зарекомендовавший себя антидиабетический препарат, улучшающий чувствительность тканей к инсулину и снижающий инсулинорезистентность. В настоящее время метформин – это препарат первой линии в лечении пациентов с СД 2-го типа и предиабетом [Клинические рекомендации. Сахарный диабет 2 типа у взрослых, 2022]. Кроме того, было показано, что терапия метформином оказывает положительное воздействие на сердечно-сосудистую систему не только у пациентов с СД 2-го типа и ХСН [Scherthaner G. et al., 2022], но и у лиц с ишемической болезнью сердца и инсулинорезистентностью и/или предиабетом. В недавнем исследовании было показано, что метформин эффективен с точки зрения уменьшения гипертрофии ЛЖ у больных ишемической болезнью сердца и дисгликемией, установленной по наличию инсулинорезистентности и/или предиабета [Mohan M. et al., 2019]. Однако значение метформина в контексте лечения пациентов с предиабетом, ХСНсФВ и ожирением практически не изучено.

Вышеизложенное позволяет считать актуальным дальнейшие исследования влияния метформина у пациентов с предиабетом и ХСНсФВ с позиций уменьшения инсулинорезистентности как потенциальной терапевтической цели с точки зрения защиты сердечно-сосудистой системы.

Степень разработанности темы исследования. Продолжается изучение кардиопротективных эффектов метформина у недиабетических пациентов, в т.ч. с инсулинорезистентностью и/или предиабетом. Метаанализ девяти рандомизированных клинических исследований продемонстрировал, что применение метформина приводило к регрессу гипертрофии ЛЖ, оцениваемому по снижению индекса массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ), у пациентов без СД 2-го типа [Kamel A.M. et al., 2022]. Данные о влиянии метформина у пациентов с ХСНсФВ, предиабетом и абдоминальным ожирением в доступных источниках обнаружены не были, что явилось предпосылкой к проведению настоящего исследования.

Цель исследования. Изучить влияние метформина пролонгированного действия (XR) на структурно-функциональные параметры ремоделирования сердечно-сосудистой системы, показатели оксидативного стресса и различные депо жировой ткани у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса, предиабетом и абдоминальным ожирением.

Задачи исследования:

1. Изучить структурно-функциональные параметры миокарда и их корреляцию с антропометрическими характеристиками и показателями метаболизма глюкозы у пациентов с предиабетом, хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса и абдоминальным ожирением на фоне 12-месячной терапии метформином XR в дополнение к стандартному лечению сердечной недостаточности.
2. Оценить толщину эпикардальной, предбрюшинной и подкожной жировой ткани, динамику антропометрических параметров и индексов инсулинорезистентности у пациентов с предиабетом, хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса и абдоминальным ожирением, в зависимости от добавления метформина XR к стандартному лечению сердечной недостаточности через 12 месяцев.
3. Охарактеризовать эффекты назначения метформина XR в дополнение к стандартной терапии сердечной недостаточности в отношении её гуморальных маркеров (N-концевого фрагмента мозгового натрийуретического пептида, растворимой формы продукта гена PL1RL1 (растворимого ST2)), параметров оксидативного стресса (высокочувствительного C-реактивного белка, малонового диальдегида в липопротеидах низкой плотности) и артериальной жесткости (радиального индекса аугментации) через 12 месяцев у пациентов с предиабетом, хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса и абдоминальным ожирением.
4. Изучить динамику функционального класса хронической сердечной недостаточности по классификации Нью-Йоркской Ассоциации Сердца (NYHA) и качества жизни на фоне назначения метформина XR в течение 12 месяцев в дополнение к стандартной терапии

сердечной недостаточности у пациентов с предиабетом, хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса и абдоминальным ожирением.

Научная новизна работы:

1. Впервые в рамках рандомизированного клинического исследования продемонстрировано положительное влияние дополнительного назначения метформина XR к стандартной терапии сердечной недостаточности на структурные параметры миокарда (регресс массы миокарда левого желудочка и индекса массы миокарда левого желудочка), оцененные при магнитно-резонансной томографии (МРТ) сердца, у пациентов с предиабетом, хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса и абдоминальным ожирением.
2. Впервые показан регресс висцерального (эпикардального и предбрюшинного) и подкожного жировых депо, а также снижение индексов инсулинорезистентности HOMA-IR и FIRI на фоне добавления метформина XR к стандартной терапии сердечной недостаточности у пациентов с предиабетом, хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса и абдоминальным ожирением.
3. Впервые на фоне назначения метформина XR к стандартной терапии сердечной недостаточности продемонстрировано снижение гуморального маркера хронической сердечной недостаточности – NT-proBNP сыворотки крови у пациентов с предиабетом, хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса и абдоминальным ожирением.
4. Впервые определено снижение маркеров оксидативного стресса: высокочувствительного С-реактивного белка, исходного уровня малонового диальдегида в липопротеидах низкой плотности и его уровня после инкубации с окислителем на фоне аддитивного назначения метформина XR к стандартной терапии сердечной недостаточности у пациентов с предиабетом, хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса и абдоминальным ожирением.
5. Впервые показано улучшение показателя общего самочувствия и эмоционального благополучия по опроснику W-BQ12, ассоциированного с приемом метформина XR в сочетании со стандартной терапией сердечной недостаточности, у пациентов с предиабетом, хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса и абдоминальным ожирением.

Теоретическая и практическая значимость работы. В рамках проведенного рандомизированного контролируемого исследования продемонстрировано позитивное влияние назначения метформина XR в дополнение к стандартной терапии сердечной недостаточности у пациентов с предиабетом, хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса и абдоминальным ожирением на параметры, отражающие ремоделирование левого желудочка, выраженность оксидативного стресса, инсулинорезистентности, уменьшение компартментов висцерального ожирения, что подтверждает целесообразность его включения в дозе 1000-1500 мг в сутки в состав комплексной кардиометаболической терапии у данной категории пациентов.

Полученные результаты могут стать отправной точкой для дальнейшего изучения применения метформина XR в популяции пациентов с хронической сердечной

недостаточностью с сохраненной фракцией выброса и недиабетическим уровнем гликемии в рамках длительных двойных слепых плацебоконтролируемых рандомизированных исследований с сердечно-сосудистыми и метаболическими конечными точками.

Методология и методы исследования. Исходя из поставленных цели и задач исследования, произведены клиническое и физикальное обследование, антропометрия, тест шестиминутной ходьбы (ТШХ), лабораторное (ОАК, пероральный глюкозотолерантный тест, биохимический анализ крови, включающий параметры углеводного (глюкоза и инсулин сыворотки крови натощак, гликированный гемоглобин, индексы инсулинорезистентности НОМА-IR, FIRI, индекс триглицериды / глюкоза) и липидного обмена, оценку функции печени и почек, определение уровня N-концевого фрагмента мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP), растворимого ST2, высокочувствительного С-реактивного белка (вч СРБ) в сыворотке крови, параметров оксидативного стресса) и инструментальное обследование (МРТ сердца с контрастированием, ультразвуковая липометрия эпикардального, предбрюшинного и подкожного жировых депо, измерение радиального индекса аугментации), а также заполнение опросника W-BQ12 у 64 пациентов с предиабетом, ХСНсФВ и абдоминальным ожирением. Все включенные в исследование получали стандартное лечение СН, одна группа пациентов дополнительно принимала метформин XR в дозе 1500 мг в сутки, длительность основного периода наблюдения составила 12 месяцев.

Положения, выносимые на защиту:

1. Дополнительное назначение метформина XR в дозе 1000-1500 мг в сутки в течение 12 месяцев к стандартной терапии СН у пациентов с предиабетом, ХСНсФВ и абдоминальным ожирением ассоциировано со снижением ИММЛЖ, оцененного при МРТ сердца, независимо от исходных характеристик пациентов, таких как возраст, пол, базовое значение индекса массы тела (ИМТ), ИММЛЖ, систолическое и диастолическое артериальное давление, прием ингибитора ангиотензинпревращающего фермента, блокатора рецепторов ангиотензина II, бета-блокатора и антагониста минералокортикоидных рецепторов.
2. Терапия метформином XR в дозе 1000-1500 мг в сутки в течение 12 месяцев у пациентов с предиабетом, ХСНсФВ и абдоминальным ожирением на фоне стандартной терапии СН сопровождалась снижением толщины подкожной, предбрюшинной (по данным ультразвукового исследования) и эпикардальной жировой ткани (по данным ультразвукового исследования и МРТ сердца).
3. Через 12 месяцев приема метформина XR в дозе 1000-1500 мг в сутки в сочетании со стандартной терапией СН у пациентов с предиабетом, ХСНсФВ и абдоминальным ожирением зафиксировано снижение уровня NT-proBNP, высокочувствительного С-реактивного белка, малонового диальдегида в липопротеидах низкой плотности и его концентрации после инкубации с ионами меди, без влияния на динамику уровня растворимого ST2 и показателя радиального индекса аугментации.
4. Дополнительный прием метформина XR в дозе 1000-1500 мг в сутки на протяжении 12 месяцев в сочетании со стандартной терапией СН у пациентов с предиабетом, ХСНсФВ и абдоминальным ожирением сопряжен с улучшением качества жизни пациентов без влияния на динамику функционального класса ХСН по NYHA.

Степень достоверности и апробация результатов. Достоверность результатов исследования подтверждена достаточным количеством включенных пациентов, формированием сопоставимых по клинико-anamнестическим и лабораторным характеристикам групп наблюдения, оптимальным количеством проведенных диагностических процедур, в том числе МРТ сердца – золотого стандарта неинвазивной визуализации миокарда, и применением современных методов статистической обработки данных.

Объем выборки рассчитывался при помощи формулы:
$$n = \frac{(\sigma_1^2 + \sigma_2^2)(z_{1-\alpha/2} + z_{1-\beta})^2}{\Delta^2},$$

где n – рассчитываемый объем выборки; σ_1 – среднееквадратическое отклонение в 1-й группе; σ_2 – среднееквадратическое отклонение во 2-й группе; $\Delta = |\mu_2 - \mu_1|$, где μ_1 – среднее значение в 1-й группе; μ_2 – среднее значение во 2-й группе; α – ошибка 1-го рода; β – ошибка 2-го рода. Расчет объема выборки производился, согласно результатам исследования, проведенного Mohan M. et al. (2019), которое характеризуется схожим дизайном и первичной конечной точкой в виде изменения ИММЛЖ по сравнению с исходным значением. Изменение величины ИММЛЖ относительно исходных значений в группе плацебо составило $1,29 \pm 2,67$ г/м^{1.7}, в группе приема метформина $3,12 \pm 1,95$ г/м^{1.7}. Указанные значения были внесены в специализированный калькулятор (<https://www.stat.ubc.ca/~rollin/stats/ssize/n2.html> (дата доступа 01.05.2025)). Для уровней α -ошибки = 5 % и β -ошибки = 80 % расчетное число пациентов в каждой из групп для данного исследования – 27 пациентов. Предполагаемая доля пациентов, выбывших из исследования – около 15 %. Общее количество рандомизированных пациентов, включая выбывших из исследования, – $54 / (1-0,15) = 64$.

Основные положения диссертации были представлены на IV всероссийском научно-образовательном форуме с международным участием «Кардиология XXI века: альянсы и потенциал» (Томск, 2023), X съезде кардиологов СФО «Сибирская кардиология 2023: новые вызовы и пути развития» (Иркутск, 2023), XXXI Российском национальном конгрессе «Человек и лекарство» (Москва, 2024), VII форуме «Мультидисциплинарный больной», конференции молодых терапевтов (Екатеринбург, 2024), IV конференции по диагностике и лечению сахарного диабета «Фундаментальная и клиническая диабетология в 21 веке: от теории к практике» (Москва, 2024), региональном конгрессе РКО «Российское кардиологическое общество – 60 лет на страже сердца» (Томск, 2024), Международном конгрессе «От науки к практике в кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии» (Кемерово, 2024). Апробация диссертационной работы была проведена 13 мая 2025 г. на межлабораторном семинаре НИИТПМ – филиала ИЦиГ СО РАН.

Внедрение результатов исследования в практику. Выводы и материалы диссертации используются в практической деятельности клиники НИИТПМ – филиала ИЦиГ СО РАН, а также включаются в учебный процесс в программах клинической ординатуры НИИТПМ – филиала ИЦиГ СО РАН для подготовки врачей-терапевтов, кардиологов и эндокринологов.

Публикации. На основе материалов диссертационного исследования были опубликованы 9 научных трудов, среди которых 7 статей в журналах, входящих в Перечень Высшей аттестационной комиссии Министерства образования и науки Российской

Федерации, включая 5 публикаций в журналах, индексируемых базой данных рецензируемой научной литературы Scopus, и две зарегистрированные базы данных.

Объём и структура диссертации. Диссертационная работа представлена в виде рукописи объемом 191 страница машинописного текста, состоящей из введения, четырех глав основной части, заключения, выводов, практической рекомендации, списка сокращений, библиографического списка из 232 публикаций (среди которых – 45 отечественных и 187 зарубежных), а также списка иллюстративного материала. В работе приведены 9 рисунков и 28 таблиц.

Личный вклад автора. Автор самостоятельно осуществил сбор первичного материала, включая клинические данные, сформировал базу данных, участвовал в процедуре статистического анализа материала и научной интерпретации результатов, а также в процессе наблюдения и терапии всех включенных в исследование пациентов. Все публикации в изданиях, рекомендованных ВАК, содержащие изложение полученных выводов и интерпретированных результатов, были подготовлены и опубликованы совместно с соавторами.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проспективное одноцентровое открытое рандомизированное контролируемое исследование выполнено в НИИТПМ – филиале ИЦиГ СО РАН в период с 2021 по 2024 гг. Набор пациентов осуществлялся на базе консультативно-диагностического отделения и клиники НИИТПМ – филиала ИЦиГ СО РАН в период с 2021 по 2023 гг. Дизайн исследования, информационный листок для пациентов и форма информированного согласия прошли экспертизу и одобрены этическим комитетом НИИТПМ – филиала ИЦиГ СО РАН г. Новосибирска (протокол № 48 от 08.06.2021).

Критерии включения: пациенты мужского или женского пола в возрасте 45-60 лет включительно; установленный предиабет, который определяется как нарушенная гликемия натощак или нарушенная толерантность к глюкозе, до начала участия в исследовании; установленная ХСН I-III класса по NYHA, диагностированная в течение минимум 3 месяцев до начала участия в исследовании; фракция выброса ЛЖ ≥ 50 % по данным ЭхоКГ в период скрининга или в течение 12 месяцев до него; наличие объективных признаков структурных (концентрическая гипертрофия ЛЖ (ИММЛЖ ≥ 95 г/м² у женщин и ≥ 115 г/м² у мужчин при ИМТ < 25 кг/м² или ИММЛЖ > 47 г/м^{2.7} у женщин и > 50 г/м^{2.7} у мужчин при ИМТ ≥ 25 кг/м²) и/или индекс относительной толщины стенок ЛЖ $> 0,42$ и/или расширение левого предсердия (индекс его объема > 34 мл/м²) и функциональных нарушений со стороны сердца, согласующихся с наличием диастолической дисфункции ЛЖ (согласно Российским клиническим рекомендациям «Хроническая сердечная недостаточность», 2020 г.), подтвержденные результатами ЭхоКГ в период скрининга или в течение 12 месяцев до начала участия в исследовании; уровень NT-proBNP в сыворотке крови ≥ 125 пг/мл во время скрининга или в течение 12 месяцев до скрининга; наличие абдоминального ожирения (окружность талии > 80 см для женщин и > 94 см для мужчин); для пациентов с артериальной гипертензией: артериальное давление (АД), измеренное в условиях клиники, составляет $\leq 140/85$ мм рт. ст. на фоне оптимальной фармакотерапии; применение подобранной

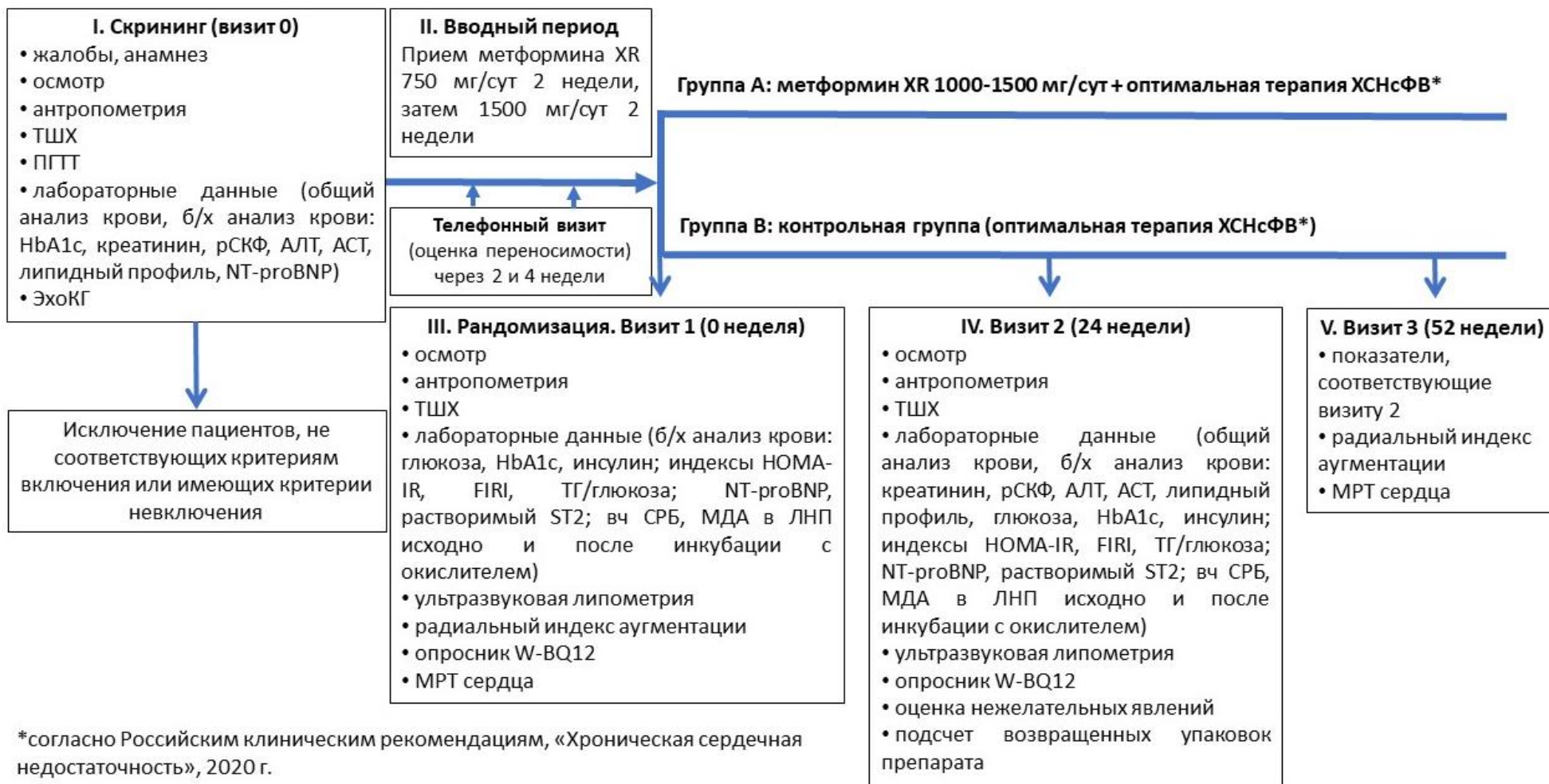
оптимальной фармакотерапии по поводу ХСН в течение, как минимум, 3 месяцев до скрининга, согласно Российским клиническим рекомендациям «Хроническая сердечная недостаточность», 2020 г.; подписанное информированное согласие пациентов на обследование и участие в исследовании.

Критерии не включения: непереносимость метформина; расчетная скорость клубочковой фильтрации (рСКФ) < 45 мл/мин/1,73 м²; эндокринопатии, кроме предиабета; фибрилляция предсердий, острый коронарный синдром, инсульт или вмешательство на сердце (аортокоронарное шунтирование, чрескожная коронарная ангиопластика или вальвулопластика) в анамнезе; симптомы острой декомпенсации ХСН с уровнем NT-proBNP ≥ 600 пг/мл на момент обследования или за последние 3 месяца до скрининга; применение биологически активных добавок и лекарственных препаратов для терапии нарушений углеводного обмена или ожирения в течение 6 месяцев до включения в исследование и во время участия в нем; беременность; лактация; частое употребление алкоголя или алкоголизм; наркомания; другие противопоказания, согласно инструкции по медицинскому применению препарата метформина XR.

Критерии исключения: отзыв согласия пациента на участие в исследовании; непереносимость метформина; развитие СД 2-го типа, фибрилляции предсердий, острого коронарного синдрома, инсульта или проведение вмешательства на сердце; существенные отклонения / нарушения протокола (например, применение запрещенной сопутствующей терапии); невозможность наблюдения за пациентом; беременность; смерть пациента.

Всего было скринировано 122 пациента, 64 из которых соответствовали критериям включения и не имели критериев исключения, данные пациенты вошли в исследование (медиана возраста 58,00 [55,25; 59,75] лет, 50,0 % – лица мужского пола). Пациенты с I ФК ХСН по NYHA составили 29,7 %, II ФК ХСН по NYHA – 54,7 %, III ФК ХСН по NYHA – 15,6 %. Медиана фракции выброса ЛЖ по данным ЭхоКГ составила 63,00 [60,00; 66,00] %, а уровень NT-proBNP – 132,00 [127,00; 207,00] пг/мл. Все пациенты, включенные в исследование, имели артериальную гипертензию, 35,9 % – ишемическую болезнь сердца, 93,8 % – дислипидемию. Нарушенная гликемия натощак и нарушенная толерантность к глюкозе были диагностированы у включенных в равных пропорциях. Избыточную массу тела имели 15,6 % пациентов, ожирение 1 степени определено у 39,1 %, ожирение 2 степени – у 21,9 %, ожирение 3 степени – у 23,4 %. В структуре принимаемой медикаментозной терапии ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) / блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА) / сакубитрил и валсартан гидратный комплекс натриевых солей – ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибитор (АРНИ) составили 100,0 %, β-блокаторы (БАБ) – 62,5 %, блокаторы кальциевых каналов – 32,8 %, антагонисты минералокортикоидных рецепторов (АМКР) – 45,3 %, петлевые диуретики – 20,3 %, антиагреганты – 39,1 %, статины – 93,8 %, глифлозины – 0 %.

Дизайн исследования представлен на рисунке 1. После обследования в ходе скрининга (визит 0) пациенты принимали участие в 4-недельном вводимом периоде исследования, цель которого – оценка переносимости метформина XR (Глюкофаж® Лонг, Мерк Хелскеа КГаА, Германия / ООО «Нанолек», Россия) и титрация его дозы. Переносимость терапии



Примечание: МДА – малоновый диальдегид, ТШХ – тест шестиминутной ходьбы.

Рисунок 1 – Дизайн исследования

оценивалась в рамках телефонного визита через 2 и 4 недели вводного периода. Пациенты, успешно прошедшие вводный период, приглашались на визит 1, где производилась блочная рандомизация лиц, включенных в исследование. Распределение пациентов по двум равным группам и присвоение кодов рандомизации осуществлялось методом генерации случайных чисел в валидированной статистической программе SAS (версия 9.3, SAS Institute Inc.).

Исследователь и пациенты знали код рандомизации. Пациенты, включенные в группу А (n = 32), получали стандартное лечение ХСНсФВ, согласно Российским клиническим рекомендациям, «Хроническая сердечная недостаточность», 2020 г., и метформин XR в дозе 1500 мг в сутки (2 таблетки по 750 мг один раз в сутки, во время ужина). В случае непереносимости дозы препарата 1500 мг в сутки она могла быть снижена до 1000 мг в сутки однократно, во время ужина.

Пациенты группы В (n = 32) получали стандартное лечение ХСНсФВ, согласно Российским клиническим рекомендациям, «Хроническая сердечная недостаточность», 2020 г. Всем пациентам были даны рекомендации по модификации образа жизни. После визита 1 для пациентов начинался основной период наблюдения, в рамках которого выделены две временные контрольные точки в 24 недели (визит 2) и 52 недели (визит 3) исследования. В основном периоде наблюдения пять пациентов были исключены из исследования: диагностирован СД 2-го типа (n = 3), развился ишемический инсульт (n = 1), отзыв согласия на участие в исследовании (n = 1). В общей сложности в анализ на 52-й неделе (визит 3) вошло 59 пациентов: 31 в группе А и 28 в группе В.

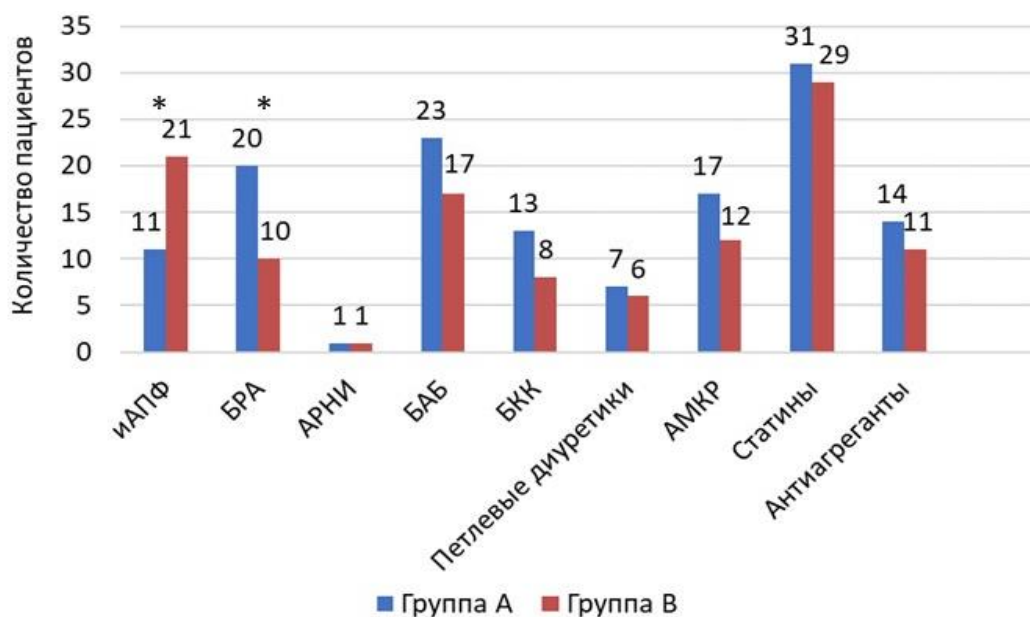
Методы статистического анализа. Статистическая обработка данных выполнялась с помощью программы SPSS Statistics for Windows, версия 13.0 (SPSS Inc., США). Критическое значение уровня статистической значимости при проверке нулевых гипотез принималось равным менее 0,05. Проверку нормальности распределения количественных признаков проводили с использованием критерия Колмагорова-Смирнова. Количественные данные при нормальном распределении представлены в виде среднего арифметического значения и стандартного отклонения ($M \pm SD$), при ненормальном распределении в виде медианы и интерквартильного размаха ($Me [Q25; Q75]$), для качественных признаков приводились абсолютное количество значений и доля. Величина изменения (Δ) параметра выражалась как разница между величиной измеренного параметра на визите 2 или 3 и величиной параметра исходно (визит 1). Сравнение групп с нормальным распределением осуществлялось с использованием t-критерия Стьюдента. Критерий Манна-Уитни использовался для сравнения двух независимых выборок по количественному признаку. Две зависимые переменные сравнивались с помощью критерия Вилкоксона, более двух – с помощью рангового дисперсионного анализа и конкордации Кендала (далее по тексту r_{Δ}). Сравнение групп по частотам выполнялось с помощью таблиц сопряженности с использованием критерия χ^2 Пирсона или точного теста Фишера. Для сравнения связанных выборок по качественному признаку использовался критерий Мак-Немара. Для оценки корреляционной связи использовался критерий Спирмена. Проводился анализ чувствительности с использованием модели ковариационного анализа (ANCOVA) и множественный линейный регрессионный анализ.

Клиническая характеристика рандомизированных пациентов. Пациенты групп А и В исходно не отличались по возрасту, полу, ФК ХСН по NYHA, значениям NT-proBNP, растворимого ST2, вч СРБ, статусу курения, антропометрическим параметрам, характеристикам углеводного и липидного обмена, ИММЛЖ и толщине оцененных жировых депо. Офисные цифры систолического и диастолического АД, частота сердечных сокращений между группами также не различались (таблица 1).

Таблица 1 – Основные исходные характеристики рандомизированных пациентов (визит 1)

Параметры	Группа А («метформин»), n = 32	Группа В («контроль»), n = 32	p
Клинические параметры			
Возраст, лет, Ме [Q25; Q75]	58,00 [56,00; 60,00]	57,00 [54,00; 59,00]	0,079
Мужчины, n (%)	16 (50,0)	16 (50,0)	0,999
ФК ХСН по NYHA, n (%):			
I ФК	9 (28,1)	10 (31,3)	0,784
II ФК	18 (56,3)	17 (53,1)	0,802
III ФК	5 (15,6)	5 (15,6)	0,999
Табакокурение, n (%)	13 (40,6)	10 (31,3)	0,434
ИМТ, кг/м ² , Ме [Q25; Q75]	34,80 [32,88; 40,32]	33,55 [30,28; 37,57]	0,519
САД, мм рт. ст., Ме [Q25; Q75]	131,00 [122,00; 144,00]	138,00 [129,00; 141,50]	0,250
ДАД, мм рт. ст., Ме [Q25; Q75]	84,00 [74,00; 90,00]	83,50 [78,00; 89,50]	0,803
ЧСС, ударов в мин, Ме [Q25; Q75]	74,00 [65,50; 86,50]	68,00 [64,50; 75,25]	0,120
Параметры МРТ сердца, Ме [Q25; Q75]			
Фракция выброса ЛЖ, %	61,50 [55,25; 66,00]	63,00 [60,00; 66,00]	0,342
Масса миокарда ЛЖ, г	135,65 [121,00; 167,50]	131,00 [107,00; 142,00]	0,179
ИММЛЖ, г/м ^{1.7}	53,10 [48,87; 66,27]	50,62 [40,53; 57,64]	0,066
Толщина эпикардиальной ЖТ, мм	6,00 [6,00; 8,00]	6,00 [6,00; 7,00]	0,245
Параметры ультразвуковой липометрии, Ме [Q25; Q75]			
Толщина эпикардиальной ЖТ, мм	9,68 [7,75; 11,59]	8,90 [6,70; 9,70]	0,149
Толщина подкожной ЖТ, мм	18,40 [13,70; 22,49]	16,65 [11,73; 20,78]	0,936
Толщина предбрюшинной ЖТ, мм	16,60 [14,31; 20,88]	16,85 [13,95; 20,18]	0,262
Лабораторные параметры, Ме [Q25; Q75]			
Креатинин, мкмоль/л	86,50 [81,00; 97,75]	87,50 [81,00; 97,50]	0,835
pСКФ, мл/мин/1,73 м ²	67,04 [63,08; 80,28]	72,75 [65,01; 78,13]	0,577
Общий холестерин, ммоль/л	4,25 [3,53; 4,79]	4,34 [3,90; 5,01]	0,304
ТГ, ммоль/л	1,50 [1,09; 2,00]	1,41 [1,16; 1,78]	0,361
ХС ЛНП, ммоль/л	2,03 [1,58; 2,62]	2,14 [1,79; 3,08]	0,368
ХС ЛВП, ммоль/л	1,41 [1,02; 1,61]	1,41 [1,14; 1,58]	0,481
Глюкоза натощак, ммоль/л	6,45 [6,20; 6,60]	6,25 [5,63; 6,70]	0,142
HbA1c, %	6,10 [5,70; 6,30]	5,90 [5,70; 6,30]	0,242
NT-proBNP, пг/мл	134,00 [128,00; 386,00]	130,50 [126,25; 200,50]	0,353
Растворимый ST2, нг/мл	20,48 [18,97; 24,88]	22,84 [19,18; 28,13]	0,493
Вч СРБ, мг/л	2,90 [1,00; 6,00]	2,60 [0,93; 4,98]	0,529

Исходно нарушенная толерантность к глюкозе зарегистрирована у 19 (59,4 %) пациентов в группе А, у 17 человек (53,1 %) в группе В ($p = 0,614$), а нарушенная гликемия натощак – у 13 (40,6 %) участников в группе А и у 15 (46,9 %) в группе В ($p = 0,316$). Ожирение, определенное по ИМТ, имели 28 пациентов (87,5 %) группы А и 26 (81,3 %) пациентов группы В ($p = 0,491$), в том числе ожирение 1 степени определено у 13 (40,6 %) участников в группе А и у 12 (37,5 %) в группе В ($p = 0,798$), 2 степени – у 6 (18,8 %) и у 8 человек (25,0 %) ($p = 0,545$), а 3 степени – у 9 (28,1 %) и у 6 пациентов (18,75 %) ($p = 0,376$), соответственно. Средняя доза метформина во вводимом периоде в группе А составила 1469 мг/сут, в группе В – 1453 мг/сут ($p = 0,644$). Структура медикаментозной терапии у пациентов обеих групп отражена на рисунке 2.



Примечание: * - $p < 0,05$

Рисунок 2 – Структура получаемой медикаментозной терапии у рандомизированных пациентов (визит 1)

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Динамика антропометрических параметров и показателей углеводного обмена через 6 и 12 месяцев наблюдения в зависимости от приема метформина пролонгированного высвобождения в дополнение к стандартному лечению хронической сердечной недостаточности. Через 6 месяцев после рандомизации (визит 2) у пациентов группы А, получавших метформин XR на фоне стандартной терапии СН, продемонстрирована положительная динамика следующих антропометрических параметров: снижение окружности талии на 0,9 % (с 114,00 [104,00; 121,00] до 113,00 [102,50; 118,00] см, $p = 0,002$), окружности бедер на 1,25 % (с 120,00 [112,00; 126,00] до 118,50 [111,00; 124,00] см, $p = 0,001$), массы тела на 4,7 % (с 103,20 [87,80; 116,00] до 98,40 [90,10; 111,00] кг, $p < 0,0001$), ИМТ на 1,8 % (с 34,88 [32,99; 40,38] до 34,26 [32,41; 38,54] кг/м², $p = 0,001$). В группе В (только стандартная терапия СН) антропометрические показатели пациентов между визитами 1 и 2 не отличались. Через 12 месяцев наблюдения (визит 3) в группе А сохранились достоверные различия антропометрических параметров по сравнению с исходными значениями, в свою очередь, в группе В, отмечено увеличение окружности бедер

на 1,3 % ($p = 0,045$). Динамики показателей АД и ЧСС на визите 3 в обеих группах выявлено не было (таблица 2).

Таблица 2 – Антропометрические и гемодинамические параметры у пациентов групп А и В, оцененные на визитах 1 и 3, Ме [Q25; Q75]

Показатель	Группа А («метформин»), n = 31		p ₁	Группа В («контроль»), n = 28		p ₂	p ₃
	Визит 1	Визит 3		Визит 1	Визит 3		
Окружность талии, см	114,00 [104,00; 121,00]	113,00 [105,20; 122,00]	0,027	111,00 [104,50; 116,25]	111,00 [106,25; 117,15]	0,087	0,590
Окружность бедер, см	120,00 [112,00; 126,00]	118,20 [112,00; 123,20]	0,033	114,00 [107,25; 121,00]	115,50 [107,53; 121,75]	0,045	0,264
Масса тела, кг	103,20 [87,80; 116,00]	99,00 [86,40; 115,30]	0,001	101,60 [88,05; 114,00]	102,65 [89,00; 113,48]	0,829	0,873
ИМТ, кг/м ²	34,88 [32,99; 40,38]	34,18 [32,50; 39,80]	0,001	33,54 [30,04; 37,57]	33,90 [30,62; 39,09]	0,785	0,534
САД, мм рт. ст.	130,00 [122,00; 144,00]	134,00 [128,00; 136,00]	0,969	138,00 [129,00; 142,00]	136,00 [131,00; 138,00]	0,157	0,077
ДАД, мм рт. ст.	84,00 [74,00; 90,00]	81,00 [74,00; 90,00]	0,072	83,50 [75,75; 90,00]	84,00 [75,00; 88,00]	0,524	0,168
ЧСС, ударов в мин	74,00 [65,00; 88,00]	72,00 [66,00; 79,00]	0,060	68,50 [64,50; 75,25]	70,00 [66,00; 74,00]	0,869	0,407

Примечание: p₁ – статистическая значимость, рассчитанная для разницы результатов на визитах 1 и 3 в группе А; p₂ – статистическая значимость, рассчитанная для разницы результатов на визитах 1 и 3 в группе В; p₃ – статистическая значимость, рассчитанная для разницы результатов на визите 3 между группами А и В.

Анализ динамики параметров углеводного обмена через 6 месяцев, относительно исходных значений, в группе А продемонстрировал снижение уровня глюкозы на 4,6 % (с 6,50 [6,20; 6,60] до 6,20 [6,10; 6,40] ммоль/л, $p = 0,009$), HbA1c на 3,3 % (с 6,10 [5,70; 6,30] до 5,90 [5,80; 6,00] %, $p = 0,047$), инсулина сыворотки крови натощак на 12,5 % (с 12,00 [8,50; 19,70] до 10,50 [8,80; 17,90] мкЕд/мл, $p = 0,024$) и индексов инсулинорезистентности HOMA-IR и FIRI на 19,8 % ($p = 0,009$), подобные закономерности сохранились и при оценке на визите 3 (таблица 3). Напротив, у пациентов из группы В на визите 2 наблюдалось повышение уровня инсулина на 33,6 % (с 10,55 [8,93; 19,83] до 14,10 [9,83; 23,23] мкЕд/мл, $p = 0,035$), а также значений индексов HOMA-IR и FIRI на 26,9 % ($p = 0,025$). Стоит отметить, что на визите 3 у пациентов из группы В, помимо указанных ранее изменений параметров углеводного обмена, увеличилось и значение HbA1c на 3,4 % ($p = 0,021$) по сравнению с исходным уровнем (визит 1) (таблица 3). Кроме того, в группе А на визите 3 зафиксировано увеличение рСКФ на 8,8 % (с 68,00 [63,30; 80,70] до 74,00 [67,86; 84,20] мл/мин/1,73 м², $p = 0,019$) по сравнению с исходным значением.

Таблица 3 – Параметры углеводного обмена у пациентов групп А и В, оцененные на визитах 1 и 3, Me [Q25; Q75]

Показатель	Группа А («метформин»), n = 31		p ₁	Группа В («контроль»), n = 28		p ₂	p ₃
	Визит 1	Визит 3		Визит 1	Визит 3		
Глюкоза сыворотки крови натощак, ммоль/л	6,50 [6,20; 6,60]	6,00 [5,90; 6,10]	<0,0001	6,25 [5,65; 6,70]	6,45 [6,13; 6,80]	0,147	0,001
HbA1c, %	6,10 [5,70; 6,30]	5,90 [5,60; 6,00]	0,008	5,90 [5,70; 6,30]	6,10 [6,00; 6,28]	0,021	0,001
Инсулин сыворотки крови натощак, мкЕд/мл	12,00 [8,50; 19,70]	9,60 [9,00; 14,20]	0,004	10,55 [8,93; 19,83]	15,30 [9,88; 24,85]	0,031	0,009
Индекс НОМА-IR, усл. ед.	3,60 [2,38; 5,60]	2,69 [2,40; 3,85]	0,001	2,96 [2,45; 5,57]	4,51 [2,83; 6,17]	0,020	0,002
Индекс FIRI, усл. ед.	3,24 [2,14; 5,04]	2,42 [2,16; 3,46]	0,001	2,67 [2,21; 5,02]	4,06 [2,54; 5,56]	0,020	0,002
Индекс ТГ/глюкоза, усл. ед.	8,97 [8,58; 9,33]	8,89 [8,61; 9,12]	0,183	8,83 [8,49; 9,18]	9,00 [8,72; 9,16]	0,524	0,316

Примечание: p₁ – статистическая значимость, рассчитанная для разницы результатов на визитах 1 и 3 в группе А; p₂ – статистическая значимость, рассчитанная для разницы результатов на визитах 1 и 3 в группе В; p₃ – статистическая значимость, рассчитанная для разницы результатов на визите 3 между группами А и В.

Динамика гуморальных маркеров сердечной недостаточности, показателей окислительного стресса и артериальной жесткости через 6 и 12 месяцев наблюдения в зависимости от приема метформина пролонгированного высвобождения в дополнение к стандартному лечению хронической сердечной недостаточности. При оценке уровней биомаркеров ХСН на фоне приема метформина XR и стандартной терапии ХСНсФВ в группе А через 6 месяцев от момента рандомизации (визит 2) зарегистрирована положительная динамика в виде снижения концентрации NT-proBNP на 3,7 % (с 134,00 [128,00; 386,00] до 129,00 [114,00; 199,00] нг/мл, p < 0,0001), напротив, в группе В значения NT-proBNP увеличились на 2,7 % (с 130,50 [126,25; 200,50] до 134,00 [124,25; 185,00] нг/мл, p = 0,013). Снижение натрийуретического пептида в группе приема метформина сопровождалось уменьшением уровня вч СРБ на 31,0 % (с 2,90 [1,00; 6,00] до 2,00 [0,70; 4,50] мг/л, p < 0,0001) по сравнению с исходным значением. Продemonстрированные в группе А эффекты сохранялись и через 12 месяцев исследования (таблица 4). Динамики концентрации растворимого ST2 в сыворотке крови в обеих изучаемых группах на визитах 2 и 3 продемонстрировано не было.

Таблица 4 – Гуморальные кардиометаболические параметры у пациентов групп А и В, оцененные на визитах 1 и 3, Me [Q25; Q75]

Показатель	Группа А («метформин»), n = 31		p ₁	Группа В («контроль»), n = 28		p ₂	p ₃
	Визит 1	Визит 3		Визит 1	Визит 3		
NT-proBNP, пг/мл	134,00 [128,00; 386,00]	132,00 [127,00; 351,00]	0,007	130,50 [126,25; 200,50]	132,00 [128,00; 198,75]	0,303	0,744
Растворимый ST2, нг/мл	20,20 [18,95; 24,29]	21,00 [19,40; 24,30]	0,075	22,84 [19,18; 28,13]	21,05 [18,40; 27,88]	0,509	0,448
Вч СРБ, мг/л	2,90 [1,00; 6,00]	2,30 [2,00; 3,10]	0,021	2,60 [0,93; 4,98]	2,70 [1,30; 4,65]	0,876	0,885

Примечание: p₁ – статистическая значимость, рассчитанная для разницы результатов на визитах 1 и 3 в группе А; p₂ – статистическая значимость, рассчитанная для разницы результатов на визитах 1 и 3 в группе В; p₃ – статистическая значимость, рассчитанная для разницы результатов на визите 3 между группами А и В.

Через 6 месяцев основного периода наблюдения в группе А базальный уровень МДА, оцененный непосредственно в ЛНП, стал ниже на 20,0 % (с 3,75 [1,50; 7,50] до 3,00 [1,75; 5,75] ммоль/л, p = 0,002) относительно исходного значения. Нарастание выраженности процессов перекисидации наблюдалось в группе В «контроль»: увеличилось как исходное содержание МДА в ЛНП на 3,7 % (с 6,75 [3,19; 7,50] до 7,00 [4,76; 8,10] ммоль/л, p = 0,002), так и его уровень после инкубации с ионами меди – на 31,8 % (с 22,66 [10,67; 27,94] до 29,86 [25,69; 33,00] ммоль/л, p < 0,0001). Через 12 месяцев терапии метформином XR на фоне стандартной терапии СН, помимо снижения исходного содержания МДА в ЛНП, наблюдалось уменьшение его уровня после инкубации с окислителем по сравнению со значениями, определенными на визите 1 (таблица 5). Уровни базального содержания МДА в ЛНП на визите 3 между двумя группами различались в 2,3 раза (p = 0,003), уровни МДА в ЛНП после окисления с ионами меди в 1,3 раза (p = 0,006).

Таблица 5 – Параметры перекисного окисления липидов у пациентов групп А и В, оцененные на визитах 1 и 3, Me [Q25; Q75]

Показатель	Группа А («метформин»), n = 31		p ₁	Группа В («контроль»), n = 28		p ₂	p ₃
	Визит 1	Визит 3		Визит 1	Визит 3		
Содержание МДА в ЛНП, нмоль/мг белка ЛНП	3,75 [1,50; 7,50]	3,00 [1,70; 5,20]	0,001	6,75 [3,19; 7,50]	6,80 [3,53; 8,20]	0,062	0,003
Содержание МДА в ЛНП после инкубации с ионами меди через 30 мин, нмоль/мг белка ЛНП	19,36 [12,76; 29,48]	18,00 [10,00; 25,80]	0,002	22,66 [10,67; 27,94]	24,05 [18,73; 28,90]	0,009	0,006

Примечание: p₁ – статистическая значимость, рассчитанная для разницы результатов на визитах 1 и 3 в группе А; p₂ – статистическая значимость, рассчитанная для разницы результатов на визитах 1 и 3 в группе В; p₃ – статистическая значимость, рассчитанная для разницы результатов на визите 3 между группами А и В.

Оценка параметров, отражающих жесткость сосудистой стенки, на визите 3 у пациентов из групп А и В не продемонстрировала значимой межгрупповой разницы для радиального индекса аугментации, в том числе с коррекцией данного показателя на ЧСС, также отсутствовали отличия изучаемых показателей сосудистой жесткости между визитами 1 и 3 в группах А и В (таблица 6).

Таблица 6 – Параметры жесткости сосудистой стенки у пациентов групп А и В, оцененные на визитах 1 и 3, Me [Q25; Q75]

Показатель	Группа А («метформин»), n = 31		p ₁	Группа В («контроль»), n = 28		p ₂	p ₃
	Визит 1	Визит 3		Визит 1	Визит 3		
Радиальный индекс аугментации, %	25,00 [14,00; 34,00]	23,00 [12,00; 34,00]	0,677	28,00 [22,00; 33,50]	29,00 [21,00; 33,75]	0,072	0,342
ЧСС-корректированный индекс аугментации, %	24,00 [16,00; 29,00]	22,00 [16,00; 30,00]	0,155	25,00 [19,25; 28,75]	26,00 [19,50; 31,00]	0,094	0,108

Примечание: p₁ – статистическая значимость, рассчитанная для разницы результатов на визитах 1 и 3 в группе А; p₂ – статистическая значимость, рассчитанная для разницы результатов на визитах 1 и 3 в группе В; p₃ – статистическая значимость, рассчитанная для разницы результатов на визите 3 между группами А и В.

Динамика параметров жировых депо через 6 и 12 месяцев основного периода наблюдения в зависимости от приема метформина пролонгированного высвобождения в дополнение к стандартному лечению хронической сердечной недостаточности. Изменения параметров ультразвуковой липометрии по сравнению с исходными значениями через 6 месяцев основного периода наблюдения (визит 2) наблюдались только в группе пациентов, принимающих метформин XR: толщина подкожного жира уменьшилась на 12,3 % (p < 0,0001), а толщина предбрюшинного жира снизилась на 14,5 % (p < 0,0001). Так, в группе А толщина подкожной жировой ткани (ЖТ) уменьшилась на -0,87 [-2,50; -0,62] мм, в группе В увеличилась на 0,35 [-0,90; 1,48] мм, p = 0,003 для межгрупповой разницы, аналогичную динамику в группе А претерпела толщина предбрюшинной ЖТ – снизилась на -2,00 [-3,10; -0,80] мм по сравнению с группой В, где она практически не изменилась: -0,01 [-2,10; 1,48] мм, p = 0,002 (рисунок 3).

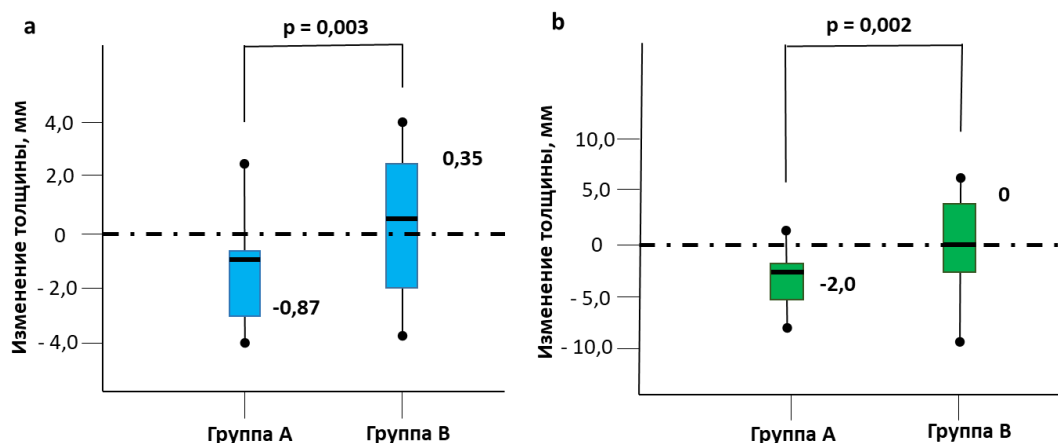


Рисунок 3 – Сравнение межгрупповой разницы (Me [Q25; Q75]) изменений толщины (мм) подкожной (а) и предбрюшинной (б) жировой ткани между визитами 1 и 2 в группах А и В

На визите 3 положительная динамика в виде снижения параметров ультразвуковой липометрии для всех трех локализаций (подкожная, предбрюшинная и эпикардиальная ЖТ) продемонстрирована в группе А (таблица 7). У пациентов из группы А изменение толщины подкожного жира относительно визита 1 составило -1,40 [-2,10; -0,10] мм, эпикардиального жира -0,50 [-1,30; 0,40] мм, предбрюшинного жира -0,70 [-2,10; 0,20] мм. Динамика толщины эпикардиальной ЖТ по данным МРТ сердца через 12 месяцев основного периода наблюдения (визит 3) соответствовала закономерностям, полученным при ультразвуковой оценке. Так, у пациентов в группе приема метформина XR на фоне стандартной терапии ХСН зафиксировано снижение этого показателя на 16,7 % ($p = 0,029$) (изменение толщины эпикардиальной ЖТ составило -1,00 [-2,00; 0,00] мм) по сравнению со значениями, определенными на визите 1.

Таблица 7 – Параметры ультразвуковой и МРТ-липометрии у пациентов групп А и В, оцененные на визитах 1 и 3, Me [Q25; Q75]

Показатель	Группа А («метформин»), n = 31		p ₁	Группа В («контроль»), n = 28		p ₂	p ₃
	Визит 1	Визит 3		Визит 1	Визит 3		
Ультразвуковая липометрия							
Толщина эпикардиальной ЖТ, мм	9,85 [7,50; 11,66]	9,25 [7,50; 11,03]	0,020	8,70 [6,50; 9,70]	8,60 [6,30; 10,30]	0,141	0,668
Толщина предбрюшинной ЖТ, мм	16,60 [14,25; 21,00]	16,10 [13,20; 19,00]	0,009	17,50 [14,53; 20,95]	17,95 [13,60; 22,65]	0,236	0,151
Ширина предбрюшинной ЖТ, мм	85,90 [73,60; 93,70]	84,60 [69,20; 95,20]	0,104	85,45 [66,60; 99,55]	85,65 [71,40; 101,45]	0,569	0,643
Площадь предбрюшинной ЖТ, см ²	10,76 [7,49; 13,20]	9,60 [6,10; 12,60]	0,005	9,95 [7,80; 15,49]	10,86 [7,83; 15,85]	0,412	0,233
Толщина подкожной ЖТ, мм	18,70 [13,40; 22,60]	16,60 [12,60; 21,20]	0,001	16,65 [11,25; 20,78]	16,90 [11,90; 20,83]	0,099	0,814

Показатель	Группа А («метформин»), n = 31		p ₁	Группа В («контроль»), n = 28		p ₂	p ₃
	Визит 1	Визит 3		Визит 1	Визит 3		
МРТ-липометрия							
Толщина эпикардальной ЖТ, мм	6,00 [6,00; 8,00]	5,00 [5,00; 8,00]	0,029	6,00 [6,00; 7,00]	6,00 [6,00; 8,00]	0,307	0,088

Примечание: p₁ – статистическая значимость, рассчитанная для разницы результатов на визитах 1 и 3 в группе А; p₂ – статистическая значимость, рассчитанная для разницы результатов на визитах 1 и 3 в группе В; p₃ – статистическая значимость, рассчитанная для разницы результатов на визите 3 между группами А и В.

Динамика структурно-функциональных параметров миокарда по данным магнитно-резонансной томографии сердца через 12 месяцев наблюдения в зависимости от приема метформина пролонгированного высвобождения в дополнение к стандартному лечению хронической сердечной недостаточности. Прием метформина XR на фоне стандартной терапии ХСНсФВ в течение 12 месяцев привел к снижению массы миокарда ЛЖ на 2,4 % (с 135,30 [120,00; 168,00] до 132,00 [113,20; 162,00] г, p = 0,002), изменение данного показателя составило -5,30 [-12,00; 2,00] г; ИММЛЖ уменьшился на 1,7 % (с 53,42 [49,68; 67,15] до 52,49 [46,86; 64,98] г/м^{1.7}, p = 0,002), изменение составило -2,00 [-4,50; 0,90] г/м^{1.7}. В свою очередь, в группе В на визите 3 параметры ММЛЖ (визит 1 – 126,00 [104,75; 141,25], визит 3 – 125,00 [101,25; 142,75] г, p = 0,693) и ИММЛЖ (визит 1 – 51,09 [39,04; 57,64], визит 3 – 50,18 [39,95; 56,74] г/м^{1.7}, p = 0,741) не отличались от значений на визите 1. По данным МРТ сердца, на визите 3 не была продемонстрирована динамика фракции выброса ЛЖ, объемных показателей ЛЖ (конечно-систолический и диастолический размер / объем ЛЖ, конечно-систолический и диастолический объем ЛЖ / площадь поверхности тела) как у пациентов из группы А, так и у пациентов группы В по сравнению с исходными значениями.

Ковариационный анализ, проведенный для сравнения эффективности лечения метформином XR с поправкой на исходные влияющие факторы, показал значимое изменение ИММЛЖ в группе приема метформина XR по сравнению с группой контроля, независимо от возраста, пола, базовых значений ИМТ, ИММЛЖ, систолического АД, HbA1c, принимаемой лекарственной терапии (иАПФ, БРА, БАБ и АМКР). Расчетное стандартизированное среднее изменения ИММЛЖ для группы А: -1,91 г/м^{1.7} (95% доверительный интервал (ДИ) -3,34; -0,48 г/м^{1.7}), для группы В: 0,15 г/м^{1.7} (95% ДИ -1,21; 1,50 г/м^{1.7}), p = 0,044 (рисунок 4).

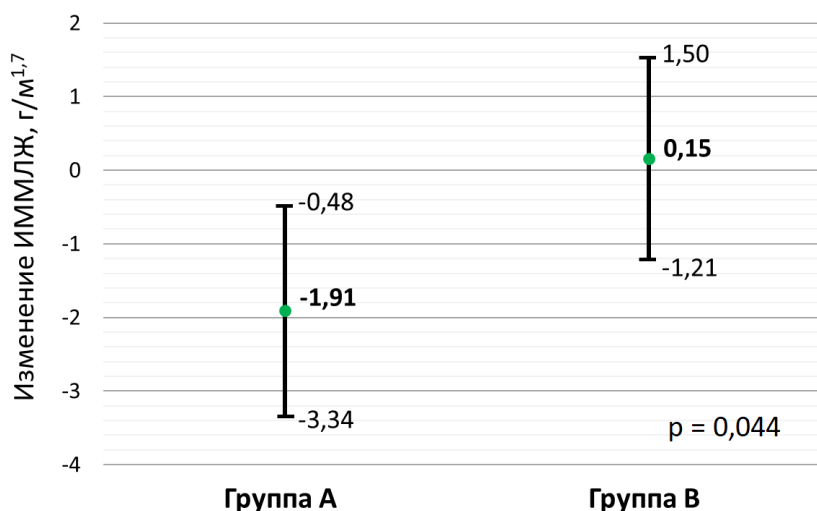


Рисунок 4 – Стандартизированные средние и 95% доверительный интервал для изменения индекса массы миокарда левого желудочка на визите 3 по сравнению с визитом 1 у пациентов групп А и В

В группе А показана прямая корреляционная связь средней силы между Δ ИММЛЖ и Δ уровня HbA1c ($r = 0,372$, $p = 0,039$), в то же время корреляционный анализ показал в группе В прямую связь средней силы между Δ ИММЛЖ и Δ базового уровня МДА в ЛНП ($r = 0,470$, $p = 0,012$). С учетом имеющихся данных исследований о взаимосвязи изменения ИМТ и ИММЛЖ для уточнения влияния динамики ИМТ на динамику снижения ИММЛЖ был проведен множественный линейный регрессионный анализ (таблица 8). При включении в модель в качестве зависимой переменной Δ ИММЛЖ, в качестве независимых выступали мужской пол, возраст, прием метформина XR и Δ ИМТ, было выявлено, что увеличение Δ ИММЛЖ обратно ассоциировано с приемом метформина XR, независимо от других факторов ($B = -0,359$; $p = 0,008$) ($R^2 = 0,182$, $p = 0,026$).

Таблица 8 – Ассоциации изучаемых параметров с изменением индекса массы миокарда левого желудочка (Δ ИММЛЖ) у пациентов группы А и В

Параметры	B (SE)	p	Характеристики качества регрессионной модели
Мужской пол	0,196 (0,785)	0,119	F = 3,013, p = 0,026, R ² = 0,182, средний квадрат = 27,12
Возраст, лет	0,108 (0,114)	0,389	
Прием метформина XR	-0,359 (0,827)	0,008	
Δ ИМТ, кг/м ²	0,314 (0,309)	0,755	

Динамика функционального класса хронической сердечной недостаточности, качества жизни в исследуемых группах и переносимости метформина пролонгированного высвобождения в течение 12 месяцев основного периода наблюдения. Во всех контрольных точках исследования пациенты обеих групп в основном соответствовали I и II ФК ХСН. Через 6 и 12 месяцев основного периода наблюдения (визит 2 и 3) не зарегистрирована динамика ФК ХСН по NYHA в обеих группах пациентов, в то же время зафиксировано увеличение дистанции, пройденной во время теста шестиминутной ходьбы, на 1,4 % ($p = 0,011$) у пациентов группы А на визите 3 по сравнению с исходными данными (таблица 9).

Таблица 9 – Динамика результатов теста шестиминутной ходьбы в обеих группах, метр, Ме [Q25; Q75]

Период наблюдения	Группа А («метформин»), n = 31	Группа В («контроль»), n = 28	p
Визит 1 (исходно)	421 [398; 446]	420 [401; 482]	0,843
Визит 2 (через 6 мес)	426 [399; 452]	423 [410; 476]	0,832
Визит 3 (через 12 мес)	427 [399; 463]	421 [407; 455]	0,358
p Δ	0,006	0,276	

Оценка динамики набранных баллов по шкалам опросника W-BQ12 в течение 12 месяцев в группе А по сравнению с исходными данными показала уменьшение суммы баллов по шкале негативной оценки (с $3,94 \pm 2,14$ до $3,32 \pm 1,45$ баллов, $p = 0,014$) и увеличение их количества по шкале энергии (с $5,74 \pm 2,21$ до $8,35 \pm 1,70$ баллов, $p < 0,0001$) и шкале позитивной оценки (с $7,09 \pm 2,77$ до $9,03 \pm 2,32$ баллов, $p < 0,0001$). В группе В динамика баллов по вышеуказанным шкалам не зарегистрирована. На визите 3 также продемонстрировано увеличение показателя общего самочувствия и эмоционального благополучия, согласно опроснику W-BQ12, у пациентов, принимавших метформин XR, с $20,90 \pm 5,73$ до $26,06 \pm 4,49$ баллов ($p < 0,0001$), в группе В динамика данного показателя не отмечена.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По результатам проведенного рандомизированного клинического исследования с включением 64 пациентов в возрасте 45-60 лет с предиабетом, ХСНсФВ и абдоминальным ожирением, рандомизированных на две группы ($n = 32$), удалось оценить эффекты дополнительного 12-месячного назначения метформина XR к стандартной терапии СН на структурно-функциональные параметры миокарда, жировые депо, антропометрические параметры и индексы инсулинорезистентности, гуморальные маркеры ХСН, параметры оксидативного стресса и артериальной жесткости, а также динамику ФК ХСН по NYHA и качество жизни.

В группе приема метформина XR на фоне стандартной терапии СН у пациентов с предиабетом, ХСНсФВ и абдоминальным ожирением наблюдалось значимое снижение ИММЛЖ на $-2,03 [-4,55; 0,92]$ г/м^{1,7} по сравнению с группой контроля ($p = 0,012$), которое также было подтверждено результатами ковариационного анализа и было независимым от возраста, пола, базовых значений ИМТ, ИММЛЖ, систолического АД, HbA1c, принимаемой лекарственной терапии (ингибитор ангиотензинпревращающего фермента, блокатор рецепторов ангиотензина II, бета-блокатор и антагонист минералокортикоидных рецепторов). Также была показана прямая корреляционная связь средней силы между Δ ИММЛЖ и Δ уровня HbA1c, без выявления связи между Δ ИММЛЖ и Δ ИМТ. Кроме того, увеличение Δ ИММЛЖ было обратно ассоциировано с приемом метформина XR, независимо от пола, возраста, Δ ИМТ ($B = -0,359$; $p = 0,008$) ($R^2 = 0,182$, $p = 0,026$).

Дополнительное назначение метформина XR к стандартной терапии СН в течение 12 месяцев у пациентов с предиабетом, ХСНсФВ и абдоминальным ожирением было ассоциировано с уменьшением толщины подкожной, предбрюшинной (по данным

ультразвуковой липометрии) и эпикардиальной ЖТ (по данным ультразвуковой липометрии и МРТ сердца), а также снижением массы тела, ИМТ, индексов инсулинорезистентности НОМА-IR и FIRI, и с положительным влиянием на регресс маркера ХСН – NT-proBNP и параметров оксидативного стресса (вч СРБ, МДА в ЛПН, в т.ч. после инкубации с окислителем) по сравнению с исходными характеристиками. У пациентов с предиабетом, ХСНсФВ и абдоминальным ожирением дополнительное к терапии СН назначение метформина XR в дозе 1000-1500 мг в сутки на протяжении 12 месяцев сопряжено с увеличением оценки общего самочувствия и эмоционального благополучия, без динамики ФК ХСН по NYHA.

ВЫВОДЫ

1. На фоне приема метформина XR в дозе 1000-1500 мг в сутки на протяжении 12 месяцев и стандартной терапии сердечной недостаточности изменение ИММЛЖ по сравнению с группой контроля (стандартизированное среднее для группы А: $-1,91 \text{ г/м}^{1,7}$, для группы В: $0,15 \text{ г/м}^{1,7}$, $p = 0,044$) было значимым, независимо от возраста, пола, базовых значений ИМТ, ИММЛЖ, HbA1c, систолического АД, принимаемой лекарственной терапии (ингибитор ангиотензинпревращающего фермента, блокатор рецепторов ангиотензина II, бета-блокатор и антагонист минералокортикоидных рецепторов).
2. Снижение ИММЛЖ прямо ассоциировано с приёмом метформина XR, независимо от пола, возраста и снижения ИМТ ($p = 0,008$).
3. Дополнительное назначение метформина XR в дозе 1000-1500 мг в сутки на протяжении 12 месяцев к стандартной терапии сердечной недостаточности было ассоциировано со снижением толщины подкожной ($p = 0,001$), предбрюшинной ($p = 0,009$) и эпикардиальной жировой ткани, оцененной ультразвуковой липометрией ($p = 0,020$), и при МРТ сердца ($p = 0,029$), а также с уменьшением ИМТ ($p = 0,001$) и изученных индексов инсулинорезистентности (НОМА-IR, FIRI).
4. Прием метформина XR в течение 12 месяцев в дозе 1000-1500 мг в сутки в дополнение к стандартной терапии сердечной недостаточности у пациентов с предиабетом, ХСНсФВ и абдоминальным ожирением сопровождался снижением уровня нейрогуморального маркера хронической сердечной недостаточности – NT-proBNP на 1,5 % ($p = 0,007$) по сравнению с исходным значением, при отсутствии изменений уровня растворимого ST2 сыворотки крови.
5. На фоне дополнительного к стандартной терапии сердечной недостаточности назначения метформина XR в дозе 1000-1500 мг в сутки на протяжении 12 месяцев определено снижение параметров оксидативного стресса в виде уменьшения концентрации базального уровня малонового диальдегида в липопротеидах низкой плотности ($p = 0,001$) и его концентрации после инкубации с ионами меди ($p = 0,002$), а также уровня высокочувствительного С-реактивного белка сыворотки крови ($p = 0,021$) по сравнению с исходными значениями.
6. Назначение метформина XR в течение 12 месяцев в дозе 1000-1500 мг в сутки в дополнение к стандартной терапии сердечной недостаточности у пациентов с предиабетом, ХСНсФВ и абдоминальным ожирением было ассоциировано с увеличением показателя оценки общего самочувствия и эмоционального благополучия, согласно опроснику W-BQ12,

через 12 месяцев относительно исходных значений ($p = 0,006$), без влияния на динамику ФК ХСН по NYHA.

ПРАКТИЧЕСКАЯ РЕКОМЕНДАЦИЯ

Для пациентов с предиабетом, хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса и абдоминальным ожирением рекомендовано применение метформина XR в дозе 1000-1500 мг в сутки в дополнение к стандартной терапии сердечной недостаточности с целью снижения индекса массы миокарда левого желудочка, висцеральных и подкожного депо жировой ткани, выраженности оксидативного стресса и инсулинорезистентности.

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Цыганкова О.В., Евдокимова Н.Е., Веретюк В.В., Латынцева Л.Д., Аметов А.С. Инсулинорезистентность и хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса. Патогенетические и терапевтические перекрестки // Сахарный диабет. – 2022. – Т. 25, № 6. – С. 535–547. DOI: 10.14341/DM12916.
2. Цыганкова О.В., Евдокимова Н.Е., Латынцева Л.Д. Хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса на фоне предиабета и абдоминального ожирения: компартменты жировых депо и кардиометаболические маркеры // РМЖ. Медицинское обозрение. – 2023. – Т. 7, № 1. – С. 22–29. DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-1-22-29.
3. Цыганкова О.В., Апарцева Н.Е., Латынцева Л.Д., Полонская Я.В., Каштанова Е.В. 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. – Т. 23, № 7. – С. 4100. DOI: 10.15829/1728-8800-2024-4100.
4. Цыганкова О.В., Апарцева Н.Е., Латынцева Л.Д., Рябиков А.Н. Метформин пролонгированного высвобождения у пациентов с предиабетом, хронической сердечной недостаточностью и абдоминальным ожирением в свете влияния на компартменты жировых депо и параметры метаболизма глюкозы // Сахарный диабет. – 2024. – Т. 27, № 4. – С. 357–367. DOI: 10.14341/DM13189.
5. Цыганкова О.В., Апарцева Н.Е., Латынцева Л.Д., Рябиков А.Н., Каштанова Е.В. Отдаленные эффекты метформина на жировые депо и инсулин-глюкозные параметры у пациентов с предиабетом и хронической сердечной недостаточностью // Медицинский Совет. – 2024. – Т. 18, № 16. – С. 274–283. DOI: 10.21518/ms2024-347.
6. Цыганкова О.В., Апарцева Н.Е., Латынцева Л.Д., Никитин Н.А. Влияние метформина пролонгированного высвобождения на МРТ-параметры ремоделирования левого желудочка у пациентов с предиабетом и хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса // Consilium Medicum. – 2025. – Т. 27, № 8. – С. 446–454. DOI: 10.26442/20751753.2025.8.203322.

7. 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. – Т. 24, № 4. – С. 23–29. DOI: 10.31550/1727-2378-2025-24-4-23-29.

8. Цыганкова О.В., Евдокимова Н.Е., Латынцева Л.Д., Никитин Н.А. «Показатели жировых депо и гуморальные маркеры у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, предиабетом и абдоминальным ожирением (ПЖГСПО)». Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2023623618 (RU), дата регистрации 24.10.2023.

9. Цыганкова О.В., Апарцева Н.Е., Латынцева Л.Д., Никитин Н.А. «Параметры магнитно-резонансной томографии сердца у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, предиабетом и абдоминальным ожирением (ПМТСПО)» Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2024621887 (RU), дата регистрации 02.05.2024.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ СОКРАЩЕНИЙ

АД – артериальное давление	ТШХ – тест шестиминутной ходьбы
АМКР – антагонисты минералокортикоидных рецепторов	ФК – функциональный класс
АРНИ – ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибитор	ХС ЛВП – холестерин липопротеидов высокой плотности
БАБ – бета-адреноблокаторы	ХС ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности
БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина II	ХСН – хроническая сердечная недостаточность
Вч СРБ – высокочувствительный С-реактивный белок	ХСНсФВ – хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса
ДАД – диастолическое артериальное давление	ХСНнФВ – хроническая сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса
ДИ – доверительный интервал	ЧСС – частота сердечных сокращений
ЖТ – жировая ткань	ЭхоКГ – эхокардиография
иАПФ – ингибиторы ангиотензин превращающего фермента	FIRI – индекс инсулинорезистентности натошак
ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка	HbA1c – гликированный гемоглобин
ИМТ – индекс массы тела	НОМА-IR – индекс тканевой инсулинорезистентности
ЛЖ – левый желудочек	NT-proBNP – N-концевой пропептид натрийуретического гормона
ЛПН – липопротеиды низкой плотности	NYHA – Нью-Йоркская ассоциация сердца
МДА – малоновый диальдегид	ST2 – растворимая форма рецептора интерлейкина 33
МРТ – магнитно-резонансная томография	W-BQ12 – опросник по общему самочувствию и эмоциональному благополучию
ОАК – общий анализ крови	XR – пролонгированное высвобождение
ПГТТ – пероральный глюкозотолерантный тест	
рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации	
САД – систолическое артериальное давление	
СД – сахарный диабет	
СН – сердечная недостаточность	
ТГ – триглицериды	