

Влияние метформина пролонгированного высвобождения на МРТ-параметры ремоделирования левого желудочка у пациентов с предиабетом и хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса

О.В. Цыганкова^{1,2}, Н.Е. Апарцева^{✉1}, Л.Д. Латынцева¹, Н.А. Никитин³

¹Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины – филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения РАН», Новосибирск, Россия;

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

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. акад. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России, Новосибирск, Россия

Аннотация

Цель. Изучить влияние метформина пролонгированного высвобождения (XR) на параметры магнитно-резонансной томографии (МРТ) ремоделирования левого желудочка (ЛЖ) у пациентов с предиабетом, хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса (ХСНсФВ) и абдоминальным ожирением (АО).

Материалы и методы. В одноцентровое открытое рандомизированное проспективное контролируемое исследование включены 64 человека (50% – мужчины, медиана возраста 58 [55,25; 59,75] лет) с ХСНсФВ, предиабетом и АО. Все пациенты (группы А и В) получали оптимальную терапию ХСНсФВ. В группе А (n=32) дополнительно к оптимальной терапии ХСНсФВ назначался метформин XR 1000–1500 мг/сут. Всем пациентам проводилось общеклиническое обследование, стандартная антропометрия, тест 6-минутной ходьбы, МРТ сердца (томограф Ingenia 3.0T, Philips, Нидерланды) с оценкой массы миокарда ЛЖ (ММЛЖ), индекса массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ) и толщины эпикардального жира.

Результаты. У пациентов, получавших метформин XR на фоне стандартной терапии ХСНсФВ в течение 12 мес, зарегистрировано снижение массы тела на 4,1% ($p=0,001$), индекса массы тела (ИМТ) на 2,0% ($p=0,001$), а также уровня гликированного гемоглобина на 3,3% ($p=0,008$), относительно исходных значений. По данным МРТ сердца прием метформина XR в группе А привел к снижению показателей: ММЛЖ на 2,4% ($p=0,002$), величина изменения (Δ) показателя составила -5,3 [-12,0; 2,0] г, ИММЛЖ – на 1,7% ($p=0,002$), Δ ИММЛЖ – -2,0 [-4,5; 0,9] г/м^{1,7}. Не выявлено корреляции между Δ ИММЛЖ и Δ ИМТ ($r=-0,034$; $p=0,857$). В группе В параметры ММЛЖ и ИММЛЖ не отличались на визитах 1 и 3. Динамика толщины эпикардального жира по данным МРТ продемонстрирована только в группе А в виде снижения на 16,7% ($p=0,029$).

Заключение. Прием метформина XR в течение 12 мес в дозе 1000–1500 мг/сут у пациентов с предиабетом, ХСНсФВ и АО на фоне оптимальной базовой терапии ХСНсФВ ассоциирован со снижением показателей ММЛЖ, ИММЛЖ и толщины эпикардального жира, оцененных при помощи МРТ сердца как «золотого стандарта» неинвазивной визуализации миокарда.

Ключевые слова: метформин XR, хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, предиабет, абдоминальное ожирение, гипертрофия левого желудочка, индекс массы миокарда левого желудочка, масса миокарда левого желудочка, эпикардальная жировая ткань, магнитно-резонансная томография сердца

Для цитирования: 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 недостаточностью с сохраненной фракцией выброса. Consilium Medicum. 2025;27(8):446–454. DOI: 10.26442/20751753.2025.8.203322

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2025 г.

Введение

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) с сохраненной фракцией выброса (ХСНсФВ) является гетерогенным заболеванием с различными фенотипическими кластерами в зависимости от возраста, пола и наличия сопутствующих заболеваний, таких как ожирение, нару-

шения углеводного обмена, артериальная гипертензия (АГ) и др. [1]. В отличие от ХСН со сниженной фракцией выброса (ХСНнФВ), для которой отработаны алгоритмы лечения, улучшающие прогноз, у пациентов с ХСНсФВ эффективность терапии с влиянием на сердечно-сосудистую конечную точку (сердечно-сосудистая смерть и число го-

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Апарцева Наталья Евгеньевна** – аспирант, мл. науч. сотр. лаб. генетических и средовых детерминант жизненного цикла человека Научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины – филиала ФГБНУ ИЦиГ СО РАН. E-mail: evdokimova1735.nsk@gmail.com

Цыганкова Оксана Васильевна – д-р мед. наук, ст. науч. сотр. лаб. клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний Научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины – филиала ФГБНУ ИЦиГ СО РАН, проф. каф. неотложной терапии с эндокринологией и профпатологией ФГБОУ ВО НГМУ

Латынцева Людмила Дмитриевна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. лаб. неотложной терапии, зав. терапевтическим отделением клиники Научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины – филиала ФГБНУ ИЦиГ СО РАН

Никитин Никита Александрович – зав. рентгеновским отд-нием, врач-рентгенолог ФГБУ «НМИЦ им. акад. Е.Н. Мешалкина»

✉ **Natalia E. Apartseva** – Graduate Student, Research Institute of Therapy and Preventive Medicine – branch of the Institute of Cytology and Genetics. E-mail: evdokimova1735.nsk@gmail.com; ORCID: 0000-0003-3772-1058

Oksana V. Tsygankova – D. Sci. (Med.), Research Institute of Therapy and Preventive Medicine – branch of the Institute of Cytology and Genetics, Novosibirsk State Medical University. ORCID: 0000-0003-0207-7063

Lydmila D. Latyntseva – Cand. Sci. (Med.), Research Institute of Therapy and Preventive Medicine – branch of the Institute of Cytology and Genetics. ORCID: 0000-0003-1913-5231

Nikita A. Nikitin – X-ray Department Head, Meshalkin National Medical Research Center. ORCID: 0000-0001-5643-9109

The effect of extended release metformin on MRI parameters of left ventricular remodeling in patients with prediabetes and heart failure with preserved ejection fraction

Oksana V. Tsygankova^{1,2}, Natalia E. Apartseva^{✉1}, Lydmila D. Latyntseva¹, Nikita A. Nikitin³

¹Research Institute of Therapy and Preventive Medicine – branch of the Institute of Cytology and Genetics, Novosibirsk, Russia;

²Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia;

³Meshalkin National Medical Research Center, Novosibirsk, Russia

Abstract

Aim. To study the effect of extended release metformin (XR) on MRI parameters of left ventricular (LV) remodeling in patients with prediabetes, heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF) and abdominal obesity (AO).

Materials and methods. A single-center open-label randomized prospective controlled trial included 64 people (50% men, median age 58 [55.25; 59.75] years) with HFpEF, prediabetes and AO. All patients (groups A and B) received optimal therapy for HFpEF. In group A (n=32), metformin XR 1000–1500 mg/day was prescribed in addition to the optimal therapy of HFpEF. All patients underwent a general clinical examination, standard anthropometry, a 6-minute walk test, a MRI of the heart (Ingenia 3.0T scanner, Philips, the Netherlands) with an assessment of LV myocardial mass (LVM), LV myocardial mass index (LVMI) and epicardial fat thickness.

Results. Patients treated with metformin XR on the background of standard HFpEF therapy for 12 months had a decrease in body weight by 4.1% ($p=0.001$), body mass index (BMI) by 2.0% ($p=0.001$), as well as glycated hemoglobin levels by 3.3% ($p=0.008$), relative to baseline values. According to the MRI of the heart, taking metformin XR in group A led to a decrease in indicators: LVM by 2.4% ($p=0.002$), the magnitude of the change (Δ) of the indicator was -5.3 [-12.0; 2.0] g, LVMI by 1.7% ($p=0.002$), Δ LVMI was -2.0 [-4.5; 0.9] g/m^{1.7}. No correlation was found between Δ LVMI and Δ BMI ($r=-0.034$; $p=0.857$). In group B, the parameters of LVM and LVMI did not differ at visits 1 and 3. The dynamics of epicardial fat thickness according to MRI data was demonstrated only in group A as a decrease of 16.7% ($p=0.029$).

Conclusion. Taking metformin XR for 12 months at a dose of 1000–1500 mg per day in patients with prediabetes, HFpEF and AO against the background of optimal basic HFpEF therapy was associated with a decrease LVM, LVMI and epicardial fat thickness, assessed using cardiac MRI as the gold standard for noninvasive myocardial imaging.

Keywords: metformin XR, heart failure with preserved ejection fraction, prediabetes, abdominal obesity, left ventricular hypertrophy, left ventricular myocardial mass index, left ventricular myocardial mass, epicardial adipose tissue, magnetic resonance imaging of the heart

For citation: Tsygankova OV, Apartseva NE, Latyntseva LD, Nikitin NA. The effect of extended release metformin on MRI parameters of left ventricular remodeling in patients with prediabetes and heart failure with preserved ejection fraction. *Consilium Medicum*. 2025;27(8):446–454. DOI: 10.26442/20751753.2025.8.203322

спитализаций по поводу ХСН) убедительно продемонстрирована только для ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа в выборке пациентов с умеренно сниженной и сохраненной фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) [2]. Неудачи других протоколов, возможно, основаны на отсутствии так называемого фенотипического подхода, который в настоящее время признан наиболее перспективным [3, 4].

Инсулинорезистентность – ключевой патогенетический элемент предиабета, тесно связанный с абдоминальным ожирением (АО) и развитием ХСН, в том числе ХСНсФВ [5]. Метформин является широкоиспользуемым сахароснижающим препаратом, обладающим как системными плейотропными, так и кардиопротективными свойствами в дополнение к антигипергликемическому эффекту [6, 7]. На клеточном уровне метформин активирует АМФК (аденозинмонофосфатактивируемую протеинкиназу) – важный регулятор метаболических путей, что приводит к усилению утилизации глюкозы, снижению синтеза белка и улучшению функций митохондрий. Кроме того, доказаны АМФК-независимые механизмы действия метформина, в том числе уменьшение накопления коллагена и гипертрофии ЛЖ (ГЛЖ), улучшение диастолической функции миокарда [8, 9].

Проведенный в 2020 г. метаанализ А. Halabi и соавт. показал, что терапия метформином (с поправкой на одновременный прием ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента – иАПФ и β -блокаторов) снижала смертность от всех причин у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа (СД 2) и ХСН как при сохраненной, так и при сниженной ФВ ЛЖ ($p=0,020$). Значительно больший кардиопротективный эффект наблюдался при ФВ ЛЖ $\geq 50\%$ ($p=0,003$) [10]. Кроме того, в последние годы особое внимание уделяется влиянию метформина у недиабетических пациентов,

в том числе с инсулинорезистентностью и/или предиабетом [11, 12]. Метаанализ А. Kamel и соавт. (2022 г.) 9 рандомизированных клинических исследований (РКИ) продемонстрировал, что применение метформина приводило к регрессу ГЛЖ, оцениваемому по снижению индекса массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ), у пациентов без СД 2 [11]. Данные о влиянии метформина у пациентов с ХСНсФВ, предиабетом и АО в доступных источниках нами не найдены.

ИММЛЖ, оцениваемый с помощью эхокардиографии (ЭхоКГ) или магнитно-резонансной томографии (МРТ) сердца, характеризующейся большей чувствительностью и специфичностью, используется для оценки структурных заболеваний сердца [2, 3]. ГЛЖ является одним из независимых предикторов госпитализации по поводу ХСН и сердечно-сосудистой смерти у пациентов с ХСНсФВ [13].

Цель исследования – изучить влияние метформина пролонгированного высвобождения (XR) на МРТ-параметры ремоделирования ЛЖ у пациентов с предиабетом, ХСНсФВ и 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; регистрационный номер в регистре НАРНИС РНИ.25.004) проведено на базе Научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины – филиала ИЦиГ СО РАН (г. Новосибирск). Исследование состояло из 4 последовательных этапов:

- 1) скрининга (визит 0);
- 2) вводного периода для пациентов, соответствующих критериям включения и не имеющих критери-

- ев не включения (в течение 4 нед до рандомизации, инициация терапии метформином XR в дозе 1000–1500 мг/сут, средняя доза метформина в группе А – группе продолживших прием метформина – составила 1469 мг/сут, в контрольной группе В – 1453 мг/сут);
- 3) рандомизации;
- 4) основного периода – наблюдения, клинического, лабораторного и инструментального мониторинга пациентов 2 указанных групп в течение 52 нед (рис. 1).

Критерии включения:

- лица мужского или женского пола в возрасте 45–60 лет;
- предиабет и ХСН I–III функционального класса (ФК) по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (New York Heart Association – NYHA) [14, 2], установленные не менее чем за 3 мес до скрининга;
- ФВ ЛЖ $\geq 50\%$ по данным ЭхоКГ в период скрининга или в течение 12 мес до него;
- структурные поражения сердца, подтвержденные результатами ЭхоКГ в период скрининга или в течение 12 мес до начала участия в исследовании;
- уровень NT-proBNP (N-концевого пропептида натрийуретического гормона) ≥ 125 пг/мл;
- АО (окружность талии – ОТ) >80 см для женщин и >94 см для 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 ХСНсФВ в течение как минимум 3 мес до скрининга (Российские клинические рекомендации «Хроническая сердечная недостаточность», 2020 г.) [2].

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 мес;
- применение биологически активных добавок, сахароснижающих препаратов, препаратов для лечения ожирения в течение 6 мес до включения в исследование.

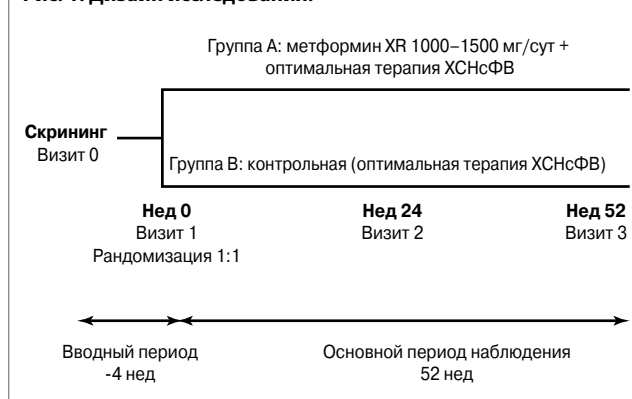
С подробными критериями включения и не включения/исключения в исследование, расчетом мощности выборки можно ознакомиться по ссылке [15]. В основной период наблюдения 5 пациентов исключены из исследования: диагностирован СД 2 ($n=3$), развитие ишемического инсульта ($n=1$), отзыв согласия на участие в исследовании ($n=1$). Всего в итоговый анализ на 52-й неделе (визите 3) вошли 59 пациентов: 31 в группе А и 28 – в группе В.

Пациентам на визитах 1 и 3 проводили общеклиническое обследование, стандартную антропометрию, тест 6-минутной ходьбы, МРТ сердца (томограф Ingenia 3.0T, Philips, Нидерланды). Учитывая высокую встречаемость ожирения – индекс массы тела (ИМТ) ≥ 30 кг/м² был выявлен у 84% включенных в исследование пациентов, определение ИММЛЖ осуществляли по следующей формуле: масса миокарда ЛЖ (ММЛЖ)/рост^{1,7}, которая в данной ситуации является более чувствительной для оценки ИММЛЖ [16].

Протокол выполнения МРТ сердца

Протокол сканирования включал серию изображений в плоскости по короткой оси сердца, полученную с использованием кинопоследовательности sBTFE (Sense Balanced Turbo Field Echo) с ретроспективной электрокардиографической синхронизацией и задержкой дыхания в соответствии с рекомендациями [17]. Ключевые параметры сканирования последовательности: время повторения

Рис. 1. Дизайн исследования.

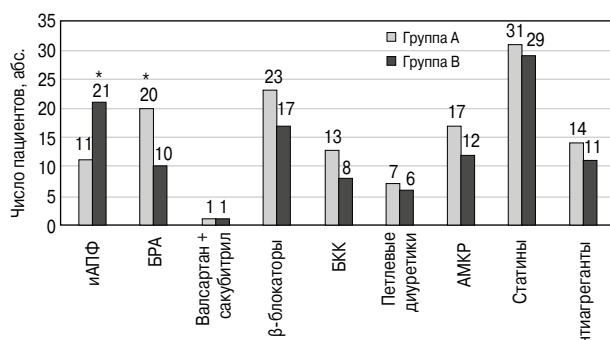


(TR) – 3,5 мс; время эха (TE) – 1,7 мс; угол переворота (FA) – 50°; поле зрения – 300×300 мм; толщина среза – 8 мм; межсрезовый интервал – 5 мм; матрица – 160×162 пикселей; полоса пропускания – 1443–1890 Гц/пиксель. Анализ изображений выполнялся одним исследователем, который не знал о характере рандомизации пациентов, с использованием программного обеспечения Intelli Space Portal (Philips, Нидерланды). Произведена оценка размеров (конечно-диастолического – КДР, конечно-систолического – КСР и ударного), а также объемов (КДО и КСО соответственно) ЛЖ и левого предсердия (ЛП), ФВ ЛЖ и ММЛЖ с индексацией показателей на площадь поверхности тела пациента. Исследователь сегментировал эндокардиальный и эпикардиальный контуры ЛЖ на изображениях в конечно-диастолическую и конечно-систолическую фазы в соответствии с рекомендациями [18]. Папиллярные мышцы и трабекулярные структуры были отнесены к массе миокарда. Оценка толщины эпикардиального жира выполнялась в конце диастолы в горизонтальном срезе по длинной оси сердца в максимальном участке скопления жира атрио-вентрикулярной борозды.

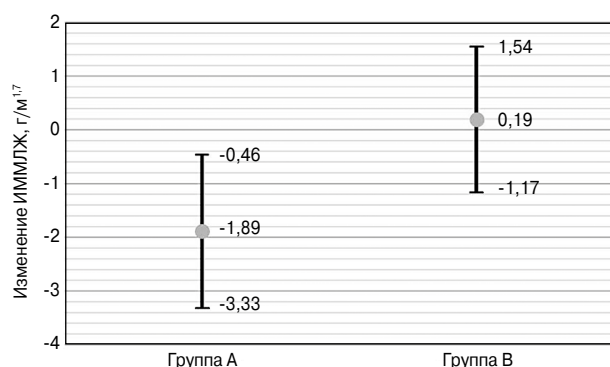
Статистический анализ

Расчет мощности выборки осуществляли согласно результатам исследования MET-REMODEL (2019 г.) [19] с аналогичным дизайном и первичной конечной точкой (изменение величины ИММЛЖ относительно исходных значений в группе плацебо составило $-1,29 \pm 2,67$ г/м^{1,7}, в группе метформина – $-3,12 \pm 1,95$ г/м^{1,7}). Для уровня $\alpha=5\%$, уровня $\beta=80\%$ расчетное число пациентов в группе для данного исследования составило 27. Общее число рандомизированных пациентов, включая выбывших из исследования (15%), – $54/(1-0,15)=64$.

Описание количественных признаков представлено в виде медианы и квартилей (Me [Q_1 ; Q_3]) в связи с различием от нормального распределением изучаемых переменных (критерий Колмогорова–Смирнова). Использованы стандартные критерии оценки статистических гипотез: критерий Манна–Уитни для сравнения 2 независимых выборок по количественному признаку, Т-критерий Уилкоксона и критерий Мак-Немара – для связанных значений. Сравнение групп по частотам выполняли с помощью таблиц сопряженности с использованием критерия χ^2 Пирсона или точного теста Фишера. Для оценки корреляционной связи использовали критерий Спирмена. Проведен анализ чувствительности с применением модели ковариационного анализа (analysis of covariance – ANCOVA), где изменение ИММЛЖ являлось зависимой переменной, пол, факт приема исследуемого препарата, иАПФ, блокатора рецепторов ангиотензина II, β -блокатора и антагониста минералокортикоидных рецепторов – фиксированными факторами, а возраст, исходное значение ИММЛЖ, ИМТ, систолическое и ди-

Рис. 2. Структура получаемой терапии у рандомизированных пациентов.

Примечание. БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина II, БКК – блокаторы кальциевых каналов, АМКР – антагонисты минералокортикоидных рецепторов, * $p < 0,05$ между группами А и В.

Рис. 3. Стандартизированные средние для изменения ИММЛЖ на визите 3 по сравнению с визитом 1 у пациентов групп А и В.

астолическое АД – ковариатами. За критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали $p < 0,05$. Данные анализировали посредством программы SPSS Statistics for Windows версии 20.0 (SPSS Inc., США).

Результаты

Пациенты групп А и В исходно не отличались по возрасту (58,00 [56,00; 60,00] и 57,00 [54,00; 59,00] года; $p = 0,079$), полу (в каждой группе 50% мужчин), ФК ХСН по классификации NYHA (наибольшее число пациентов с II ФК – 56,3 и 53,1% соответственно; $p = 0,999$), значениям NT-proBNP (134,00 [128,00; 386,00] и 130,50 [126,25; 200,50] пг/мл; $p = 0,353$), статусу курения, антропометрическим параметрам, показателям липидного и углеводного обмена. Все рандомизированные участники имели АГ (цифры систолического и диастолического АД, частота сердечных сокращений между группами также не различались). Структура кардиологической терапии у пациентов обеих групп отражена на рис. 2. Необходимо подчеркнуть, что ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа на момент планирования исследования не рассматривались как самостоятельное средство терапии ХСНсФВ и хронической болезни почек, в связи с этим пациентов на данной терапии в нашем исследовании не было.

Через 12 мес наблюдения в рамках основного периода не зарегистрирована динамика ФК ХСН по классификации NYHA в обеих группах, в то же время зафиксировано некоторое увеличение дистанции, измеренной во время проведения теста 6-минутной ходьбы, у пациентов группы А (визит 1 – 421 [398; 446] м; визит 3 – 427 [399; 463] м;

$p = 0,011$) по сравнению с исходными характеристиками на 1,4%. У пациентов, получавших метформин XR в течение 12 мес на фоне стандартной терапии ХСН, зарегистрировано снижение массы тела на 4,1% ($p = 0,001$), величина изменения (Δ) показателя составила -3,6 [-4,9; 1,0] кг, ИМТ на 2,0% ($p = 0,001$), Δ ИМТ составила -1,2 [-1,7; 0,3] кг/м², а также уровня гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) на 3,3% ($p = 0,008$), Δ показателя составила -0,3 [-0,5; 0,1] %, относительно исходных значений. В обеих группах пациентов не зарегистрирована динамика показателей систолического и диастолического АД и частоты сердечных сокращений.

По данным МРТ сердца прием метформина XR на фоне стандартной терапии ХСН в течение 12 мес привел к снижению показателя ММЛЖ на 2,4% ($p = 0,002$) с Δ ММЛЖ -5,3 [-12,0; 2,0] г и ИММЛЖ – на 1,7% ($p = 0,002$) с Δ ИММЛЖ -2,0 [-4,5; 0,9] г/м^{1,7} по сравнению с исходными значениями. В свою очередь, в группе В («контроль») параметры ММЛЖ и ИММЛЖ не отличались на визитах 1 и 3 (табл. 1). Значения ФВ и объемные показатели ЛЖ не претерпели изменений в обеих группах. Динамика толщины эпикардияльного жира по данным МРТ продемонстрирована только в группе дополнительного приема метформина XR на фоне стандартной терапии ХСН в виде снижения на 16,7% ($p = 0,029$) с Δ толщины эпикардияльного жира -1,0 [-2,0; 0,0] мм, по сравнению со значениями, определенными на визите 1.

Дополнительный ANCOVA, проведенный для сравнения эффективности лечения метформином XR с поправкой на исходные влияющие факторы, показал изменение ИММЛЖ в группе приема метформина XR по сравнению с группой контроля, независимо от возраста, пола, базовых значений ИМТ, ИММЛЖ, систолического и диастолического АД, принимаемой лекарственной терапии (иАПФ, блокатор рецепторов ангиотензина II, β-блокатор и антагонист минералокортикоидных рецепторов). Расчетное стандартизованное среднее для группы А: -1,89 г/м^{1,7} (95% доверительный интервал – ДИ -3,33–-0,46 г/м^{1,7}), для группы В: 0,19 г/м^{1,7} (95% ДИ -1,17–1,54 г/м^{1,7}; $p = 0,042$); рис. 3.

В группе А показана прямая корреляционная связь средней силы между изменением ИММЛЖ и изменением уровня HbA_{1c} ($r = 0,372$; $p = 0,039$), в то же время не выявлено ассоциации между изменениями показателей ИММЛЖ и ИМТ ($r = -0,034$; $p = 0,857$).

Обсуждение

Исходя из проведенного нами литературного поиска, можно предположить, что данное исследование впервые продемонстрировало благоприятное влияние метформина XR на регресс ГЛЖ по данным МРТ сердца у пациентов с ХСНсФВ, предиабетом и АО. МРТ сердца является современным «золотым стандартом» точной и воспроизводимой визуализации для оценки массы, объема, структуры и функций камер сердца [17, 20], превосходящим возможности ЭхоКГ в оценке и дифференциальной диагностике ГЛЖ [21]. Проведенный ANCOVA показал, что продемонстрированное снижение ИММЛЖ в группе приема метформина XR было независимым от потенциально значимых исходных характеристик пациентов, таких как возраст, пол, базовое значение ИМТ, ИММЛЖ, систолическое и диастолическое АД, прием иАПФ, блокатора рецепторов ангиотензина II, β-блокатора и антагониста минералокортикоидных рецепторов.

Ранее экспериментальные исследования на животных моделях зафиксировали прямое воздействие метформина различного высвобождения как на изолированные кардиомиоциты, так и на работающее сердце [22]. Благоприятное влияние метформина немедленного высвобождения (IR) на процессы ремоделирования миокарда показано на мышечных моделях, подвергшихся хронической перегрузке

Таблица 1. Параметры МРТ сердца у пациентов групп А и В на визитах 1 и 3

Показатель, Ме (Q ₁ ; Q ₃)	Группа А («метформин»), n=31		P ₁	Группа В («контроль»), n=28		P ₂	P ₃
	визит 1	визит 3		визит 1	визит 3		
ФВ ЛЖ, %	62,00 [55,00; 66,00]	63,00 [56,00; 65,00]	0,679	63,50 [60,00; 67,50]	63,00 [58,25; 67,00]	0,763	0,503
Ударный объем ЛЖ, мл	65,50 [52,70; 72,90]	66,00 [52,00; 77,40]	0,468	62,45 [57,53; 73,50]	61,15 [54,28; 78,00]	0,741	0,933
ММЛЖ, г	135,30 [120,00; 168,00]	132,00 [113,20; 162,00]	0,002	126,00 [104,75; 141,25]	125,00 [101,25; 142,75]	0,693	0,278
ИММЛЖ, г/м ^{1,7}	53,42 [49,68; 67,15]	52,49 [46,86; 64,98]	0,002	51,09 [39,04; 57,64]	50,18 [39,95; 56,74]	0,741	0,158
КСР ЛЖ, мм	31,00 [25,00; 34,00]	30,00 [24,00; 33,00]	0,178	27,50 [24,00; 33,00]	27,50 [25,00; 33,75]	0,528	0,563
КДР ЛЖ, мм	48,00 [44,00; 52,00]	50,00 [46,00; 53,00]	0,138	49,00 [46,00; 52,00]	49,50 [46,00; 54,75]	0,085	0,761
КСО ЛЖ, мл	39,50 [32,00; 57,00]	39,70 [31,00; 57,00]	0,724	38,90 [35,00; 48,00]	38,50 [27,08; 50,25]	0,509	0,387
КДО ЛЖ, мл	98,00 [78,50; 125,00]	102,00 [86,00; 127,00]	0,459	99,85 [90,00; 111,00]	96,00 [86,20; 116,58]	0,318	0,452
КСО ЛЖ/площадь поверхности тела, мл/м ²	20,15 [14,95; 24,25]	20,35 [16,30; 29,50]	0,094	19,00 [15,00; 23,00]	20,90 [14,00; 28,10]	0,244	0,603
КДО ЛЖ/площадь поверхности тела, мл/м ²	47,05 [37,85; 57,25]	51,00 [40,75; 59,50]	0,067	49,00 [42,00; 53,00]	47,00 [42,70; 56,00]	0,847	0,419
КСР ЛП, мм	36,00 [31,00; 42,00]	36,00 [31,00; 39,00]	0,254	31,00 [28,25; 35,75]	32,00 [31,00; 37,50]	0,205	0,204
КДР ЛП, мм	45,00 [41,00; 49,00]	45,00 [41,00; 48,00]	0,865	43,00 [39,25; 45,00]	43,00 [41,25; 45,00]	0,113	0,173
Толщина эпикардального жира, 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.

давлением или воздействию окислительного стресса, вызвавших ГЛЖ [23–26]. РКИ, посвященных данной проблеме, – ограниченное количество, причем протоколы с использованием МРТ сердца единичны.

С начала 2000 г. накапливаются данные о влиянии метформина на структурные параметры сердца у пациентов без диабетической гипергликемии и ХСН. Исследование Н. Velázquez и соавт. (2016 г.) изучало действие метформина IR в дозе 850 мг в день в течение 6 мес на функцию и структуру ЛЖ у пациентов с метаболическим синдромом и АГ, не имеющих СД 2, ишемической болезни сердца и ХСН. 40 включенных в исследование пациентов были рандомизированы 1:1 на 2 группы – с приемом метформина IR (средний возраст составлял 44,5±5,6 года) и без него (средний возраст – 44±7 года). У пациентов, получавших метформин IR, значительно снизилась толщина межжелудочковой перегородки (–8,4%; $p=0,002$) и задней стенки ЛЖ (–8,8%; $p<0,0001$), а также ИММЛЖ (–10,7%, исходное значение: 99,7±20 г/м²; через 6 мес: 89,0±18 г/м²; $p<0,0001$) по данным ЭхоКГ [27].

Позже исследование MET-DIME (METformin in Diastolic Dysfunction of MEtabolic syndrome, 2021 г.) продемонстрировало улучшение диастолической функции в виде увеличения средней скорости e' у пациентов с метаболическим синдромом и диастолической дисфункцией без СД 2 (n=49; средний возраст 51,8±6,4 года; 55% мужчины) на фоне приема метформина IR в дозе 1000 мг 2 раза в день в течение 12 мес, но без изменения ИММЛЖ по данным ЭхоКГ [28]. В данном исследовании отсутствие выявленной динамики ИММЛЖ может быть обусловлено отличным от нашей работы менее чувствительным методом оценки структур сердца – ЭхоКГ.

В исследовании GIPS-III (Glycometabolic Intervention as Adjunct to Primary Percutaneous Coronary Intervention in ST-Segment Elevation Myocardial Infarction, 2014 г.) оценивали влияние терапии метформином IR в дозе 500 мг 2 раза в сутки на функцию ЛЖ у пациентов без диабетической гипергликемии, перенесших чрескожное коронарное вмешательство по поводу инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST. В группу лечения метформином был случайным образом распределен 191 пациент, а в группу плацебо – 189. Производили оценку динамики ФВ ЛЖ, индекса объема

ЛП, ИММЛЖ, скорости трансмитрального потока (Е) и среднего отношения E/e' через 4 мес с момента рандомизации пациентов. Терапия метформином не продемонстрировала влияния на изучаемые эхокардиографические показатели [29], что, вероятнее всего, связано с коротким периодом приема препарата.

Интересная выборка пациентов представлена в исследовании С. Sardu и соавт. (2021 г.) – это лица, перенесшие абдоминопластику по поводу морбидного ожирения без сердечно-сосудистых заболеваний в анамнезе. Пациенты разделены на 3 группы:

- с наличием предиабета, на гипокалорийной диете и приеме метформина IR в дозе 850 мг 2 раза в день в течение 12 мес (n=28, 28,6% – мужчины, средний возраст – 42,5 года);
- с наличием предиабета, на гипокалорийной диете и приеме плацебо (n=27, 33,3% – мужчины, средний возраст 41,8 года);
- нормогликемические пациенты на гипокалорийной диете (n=28, 32,1% – мужчины, средний возраст – 40,6 года).

По истечении 12 мес исследования по данным ЭхоКГ в группе приема метформина IR по сравнению с приемом плацебо зарегистрированы достоверно меньшие значения ММЛЖ (131,8±21,8 и 181,2±31,4 г; $p<0,05$) и ИММЛЖ (46,63±13,24 и 63,24±14,43 г/м²; $p<0,05$) [30], что коррелирует с нашими результатами, полученными при приеме метформина XR и оценке ММЛЖ и ИММЛЖ при помощи МРТ сердца.

Наиболее схожим по дизайну с нашей работой является РКИ MET-REMODEL, где для оценки влияния метформином XR на ГЛЖ применялась МРТ. В то же время в данном исследовании представлена выборка пациентов, страдающих ишемической болезнью сердца и имеющих или предиабет, или инсулинорезистентность, без детализации наличия у них ХСН (n=63; средний возраст 64,6±8,4 года; 47% мужчины). Терапия метформином XR в дозе 2000 мг в день в течение 12 мес в MET-REMODEL значительно снизила ИММЛЖ (группа приема метформина – 2,71±2,31 г/м^{1,7} по сравнению с группой плацебо – –1,34±2,65 г/м^{1,7}; $p=0,033$) и ММЛЖ (группа метформина – 6,53±5,59 г по сравнению с группой приема плацебо – 3,23±6,32 г; $p=0,032$). Кроме того,

как и в нашем исследовании, авторы не выявили корреляционной связи между изменениями ИМТ и ИММЛЖ [19]. Важно отметить, что это единственное исследование, где для расчета ИММЛЖ методом МРТ использовали формулу с возведением показателя роста в степень 1,7, рекомендуемую для пациентов с ожирением, которую также применяли и в нашем исследовании.

Имеющиеся в настоящее время научные данные, посвященные изучению влияния метформина на ремоделирование ЛЖ у пациентов без диабетической гипергликемии с указанием на наличие ХСН при характеристике выборки, включают только лиц с ХСНнФВ. Так, в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании A. Larsen и соавт. (2020 г.) тестировали гипотезу о том, что терапия метформином XR в дозе 2000 мг в день в течение 3 мес на фоне стандартной терапии ХСН может повысить эффективность работы миокарда у пациентов с ХСНнФВ (средняя исходная ФВ ЛЖ $37 \pm 8\%$) и предиабетом, без СД 2 в анамнезе. В группу приема метформина XR было рандомизировано 19 пациентов, в группу плацебо – 17. Через 3 мес после рандомизации в группе приема метформина снизилось потребление кислорода миокардом, оцененное с помощью позитронно-эмиссионной томографии с ацетатом C-11, но без эффекта на ИММЛЖ по данным ЭхоКГ, что может быть объяснено коротким периодом воздействия препарата на процессы ремоделирования сердца и/или недостаточным числом наблюдений [31].

В исследовании A. Kamel и соавт. (2023 г.) включены 70 человек, средний возраст – 66 лет, с ХСНнФВ (средняя ФВ ЛЖ $37 \pm 8\%$) без СД 2. Все пациенты находились на стандартной терапии ХСНнФВ (35 пациентов в группе приема метформина, 35 – в группе контроля). По истечении 6 мес прием метформина IR 2000 мг/сут на фоне стандартной терапии ХСН предотвратил увеличение ИММЛЖ в сравнении со стандартной терапией ХСН ($p=0,014$) [32].

В 2022 г. проведен метаанализ РКИ, целью которого стало определение влияния метформина на массу миокарда и функциональные параметры ЛЖ у пациентов без СД 2. Анализ данных 9 РКИ (754 пациента) показал, что применение метформина различного периода высвобождения приводило к снижению ИММЛЖ (стандартизированное среднее изменение – ССИ $-0,5 \text{ г/м}^2$, 95% ДИ $-0,84$ – $-0,16$; $p<0,010$), причем большее снижение ИММЛЖ продемонстрировано при 12-месячном приеме препарата (ССИ $-0,63 \text{ г/м}^2$, 95% ДИ $-1,23$ – $-0,04$; $p=0,040$). Данные показали соответствием абсолютным значениям $8,97$ (95% ДИ $15,06$ – $2,87$) и $11,3 \text{ г/м}^2$ (95% ДИ $22,10$ – $0,72$). Более того, на фоне приема метформина показано увеличение ФВ ЛЖ на $2,99\%$ (95% ДИ $0,34$ – $5,63$). Важно, что такой эффект был характерен для пациентов, получавших дозу метформина более 1000 мг/сут (ССИ $0,28\%$, 95% ДИ $0,04$ – $0,52$; $p=0,040$), и для лиц с ХСН с различной исходной ФВ (ССИ $0,23\%$, 95% ДИ $0,10$ – $0,36$; $p=0,004$). Стоит отметить, что в метаанализ включено небольшое количество исследований, наблюдалась некоторая степень гетерогенности из-за различий в их характеристиках, продолжительности терапии и режиме дозирования метформина, что требует дополнительного изучения долгосрочных эффектов препарата, особенно для когорты ХСНсФВ [11].

В настоящее время в нескольких РКИ продолжают изучать кардиометаболические эффекты метформина, а также его влияние на сердечно-сосудистые события. Так, исследование Met-HeFT в рамках DANHEART оценивает воздействие метформина IR 1000 мг 2 раза в день у пациентов с ХСН с промежуточной и сниженной ФВ ЛЖ, СД 2 и/или инсулинорезистентностью на частоту смерти, развития сердечно-сосудистых событий, госпитализаций по поводу ХСН в течение 4 лет наблюдения. Завершение исследования запланировано на 2026 г. [33]. Другим протоколом является Investigation of Metformin in Pre-Diabetes on Atherosclerotic

Cardiovascular Outcomes (VA-IMPACT) – многоцентровое проспективное рандомизированное двойное слепое исследование вторичной профилактики, тестирующее гипотезу о том, что лечение метформином XR 2000 мг в день по сравнению с плацебо снижает смертность и частоту сердечно-сосудистых исходов, в том числе госпитализаций по поводу ХСН, у пациентов с предиабетом и установленным атеросклеротическим сердечно-сосудистым заболеванием (без детализации по наличию и характеристикам ХСН в изучаемой выборке). Пилотная фаза исследования проходила с 2019 по 2021 г., полномасштабный запуск реализован в 2022 г., завершение запланировано на 2029 г. [34]. Финальные результаты данных работ могут предоставить больше доказательств в поддержку кардиопротективных свойств метформина либо опровергнуть их.

Предполагаемые механизмы, которые могут объяснить полученный в нашем исследовании положительный эффект дополнительного приема метформина XR на фоне стандартной терапии ХСН на регресс ГЛЖ у пациентов с ХСНсФВ, предиабетом и АО, нелинейны и многогранны. В нашем исследовании через 12 мес терапии в группе метформина XR масса тела снизилась на $4,1\%$, однако не обнаружено корреляции изменения ИМТ с изменением ИММЛЖ. Другим механизмом действия метформина, приводящим к регрессу гипертрофии, является снижение инсулинорезистентности тканей и выраженности гипергликемии, которые потенцируют пролиферативные процессы в миокарде и развитие ГЛЖ [35], что подтверждается обнаруженной нами положительной ассоциацией между изменением ИММЛЖ и изменением уровня HbA_{1c} .

Стоит отметить, что предполагаемые множественные плейотропные механизмы, такие как увеличение биодоступности оксида азота, снижение интерстициального фиброза, уменьшение отложения конечных продуктов гликирования, противовоспалительный эффект и ингибирование апоптоза клеток миокарда, также характерны для метформина в рамках снижения патологического ремоделирования ЛЖ и нашли отражение в ряде фундаментальных и клинических исследований [36–38]. В определенной степени они могут объяснить полученные нами результаты, где положительные эффекты метформина XR могли реализовываться за счет уменьшения количества эпикардального жирового компартмента как представителя висцерального ожирения, а регресс ИММЛЖ был независим от возраста, пола, базовых значений ИМТ и ИММЛЖ, систолического и диастолического АД, принимаемой лекарственной терапии (иАПФ, блокатора рецепторов ангиотензина II, β -блокатора и антагониста минералокортикоидных рецепторов).

Заключение

Исследование PredMet впервые в рамках РКИ продемонстрировало, что на фоне стандартной терапии ХСН у пациентов с предиабетом, ХСНсФВ и АО дополнительное назначение метформина XR в дозе 1000 – 1500 мг/сут на протяжении 12 мес было ассоциировано со снижением показателей ММЛЖ, ИММЛЖ и толщины эпикардального жира, оцененных при помощи МРТ сердца как «золотого стандарта» неинвазивной визуализации миокарда. Данная работа является поисковым пилотным проектом, результаты которого позволяют с определенным оптимизмом ожидать проведения масштабных проспективных исследований, включающих пациентов с ХСНсФВ и недиабетической гипергликемией, с оценкой сердечно-сосудистых исходов.

Ограничения исследования

Исследование PredMet одноцентровое, без использования плацебо и процедуры ослепления пациентов и исследователей, с относительно небольшим числом включенных

пациентов. Тем не менее это исследование является первым проспективным РКИ с адекватной мощностью, проведенным до настоящего момента.

Раскрытие интересов. Авторы заявляют об отсутствии личных, профессиональных или финансовых отношений, которые могли бы быть расценены как конфликт интересов в рамках данного исследования. Независимость научной оценки, интерпретации данных и подготовки рукописи сохранялась на всех этапах работы, включая этап финансирования проекта со стороны компании MERCK, S.L.

Disclosure of conflict of interest. The authors declare no personal, professional, or financial relationships that could be regarded as a conflict of interest for this study. The independence of the scientific assessment, data interpretation, and manuscript writing was maintained at all stages of work, including the stage of financing by the company MERCK, S.L.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. О.В. Цыганкова – концепция и дизайн исследования, написание текста, финальное редактирование рукописи; Н.Е. Апарцева, Л.Д. Латынцева – сбор и анализ полученных материалов, написание текста; Н.А. Никитин – редактирование и финальное утверждение рукописи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. O.V. Tsygankova – the concept and design of the study, writing the text, final editing of the manuscript; N.E. Apartseva, L.D. Latyntseva – collection and analysis of material received, writing; N.A. Nikitin – editing and final approval of the manuscript.

Информированное согласие на публикацию. Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

Соответствие принципам этики. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом Научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины – филиала ФГБНУ ИЦиГ СО РАН (протокол №48 от 08.06.2021). Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской декларации.

Compliance with the principles of ethics. The study was approved by the local ethics committee of Research Institute of Therapy and Preventive Medicine – branch of the Institute of Cytology and Genetics (Protocol No. 48, 08.06.2021). The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki.

Источник финансирования. Материал подготовлен при финансовой поддержке компании MERCK, работа частично выполнена по государственному заданию в рамках бюджетной темы (регистрационный номер FWN-2024-0004). Спонсор не участвовал в сборе, анализе данных, интерпретации результатов. При подготовке рукописи авторы сохранили независимость мнений.

Funding source. The paper was prepared with the financial support of the company MERCK, the work was partially completed according to the state assignment within the framework of the budget theme (registration number FWN-2024-0004). The sponsor was not involved in the data collection and analysis and the interpretation of results. In preparing the manuscript, the authors maintained the independence of opinion.

Литература/References

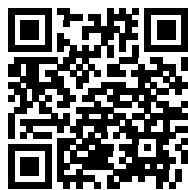
1. Xanthopoulos A, Triposkiadis F, Starling RC. Heart failure with preserved ejection fraction: Classification based upon phenotype is essential for diagnosis and treatment. *Trends Cardiovasc Med*. 2018;28(6):392-400. DOI:10.1016/j.tcm.2018.01.001

2. Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П., Беграмбекова Ю.Л., и др. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(11):4083 [Ageev FT, Arutyunov GP, Begrambekova YuL, et al. 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
3. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European Heart Journal*. 2021;42(36):3599-726. DOI:10.1093/eurheartj/ehab368
4. Цыганкова О.В., Веретюк В.В. Фенотипические кластеры пациентов с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной и промежуточной фракцией выброса: новые данные и перспективы. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(4):4436 [Tsygankova OV, Veretyuk VV. Phenotypic clusters in heart failure with preserved and mid-range ejection fraction: New data and perspectives. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(4):4436 (in Russian)]. DOI:10.15829/1560-4071-2021-4436
5. Pfeffer MA, Shah AM, Borlaug BA. Heart failure with preserved ejection fraction in perspective. *Circ Res*. 2019;124(11):1598-617. DOI:10.1161/CIRCRESAHA.119.313572
6. Мкртумян А.М. Сравнительный анализ эффективности препаратов для лечения ранних нарушений углеводного обмена (предиабета). *Терапевтический архив*. 2024;96(4):419-28 [Mkrtyumyan AM. Comparative analysis of the drugs efficacy for carbohydrate metabolism early disorders (prediabetes) treatment: A review. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2024;96(4):419-28 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2024.04.202709
7. Scherthaner G, Brand K, Bailey CJ. Metformin and the heart: Update on mechanisms of cardiovascular protection with special reference to comorbid type 2 diabetes and heart failure. *Metabolism*. 2022;130(12):155160. DOI:10.1016/j.metabol.2022.155160
8. Цыганкова О.В., Евдокимова Н.Е., Веретюк В.В., и др. Инсулинорезистентность и хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса. Патогенетические и терапевтические перекрестки. *Сахарный диабет*. 2022;25(6):535-47 [Tsygankova OV, Evdokimova NE, Veretyuk VV, et al. Insulin resistance and heart failure with preserved ejection fraction. Pathogenetic and therapeutic crossroads. *Diabetes Mellitus*. 2022;25(6):535-47 (in Russian)]. DOI:10.14341/DM12916
9. Курманбекова Б.Т., Норузбаева А.М. Кардиоваскулярные эффекты метформина. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2022;18(1):97-102 [Kurmanbekova BT, Noruzbaeva AM. Cardiovascular Effects of Metformin. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2022;18(1):97-102 (in Russian)]. DOI:10.20996/1819-6446-2022-02-12
10. Halabi A, Sen J, Huynh Q, Marwick TH. Metformin treatment in heart failure with preserved ejection fraction: A systematic review and meta-regression analysis. *Cardiovasc Diabetol*. 2020;19(1):124. DOI:10.1186/s12933-020-01100-w
11. Kamel AM, Sabry N, Farid S. Effect of metformin on left ventricular mass and functional parameters in non-diabetic patients: A meta-analysis of randomized clinical trials. *BMC Cardiovasc Disord*. 2022;22(1):405. DOI:10.1186/s12872-022-02845-w
12. Мкртумян А.М., Маркова Т.Н., Кичигин В.А., и др. Эффективность применения метформина при абдоминальном ожирении. *Терапевтический архив*. 2014;86(8):80-4 [Mkrtyumyan AM, Markova TN, Kichigin VA, et al. Efficacy of metformin in abdominal obesity. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2014;86(8):80-4 (in Russian)].
13. Shah AM, Cikes M, Prasad N, et al; PARAGON-HF Investigators. Echocardiographic features of patients with heart failure and preserved left ventricular ejection fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74(23):2858-73. DOI:10.1016/j.jacc.2019.09.063
14. Сахарный диабет 2-го типа у взрослых. Клинические рекомендации РФ, 2022. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/290_2. Ссылка активна 13.08.2024 [Sakharnyi diabet 2-go tipa u vzroslykh. Klinicheskie rekomendatsii RF, 2022. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/290_2. Accessed: 13.08.2024 (in Russian)].
15. 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;7(1):22-9 [Tsygankova OV, Evdokimova NE, Latyntseva LD. Chronic heart failure with preserved ejection fraction amid prediabetes and abdominal obesity: fat depot compartments and cardiometabolic risk markers. *Russian Medical Inquiry*. 2023;7(1):22-9 (in Russian)]. DOI:10.32364/2587-6821-2023-7-1-22-29
16. Chirinos JA, Segers P, De Buyzere ML, et al. Left ventricular mass: Allometric scaling, normative values, effect of obesity, and prognostic performance. *Hypertension*. 2010;56(1):91-8. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.150250
17. Kramer CM, Barkhausen J, Bucciarelli-Ducci C, et al. Standardized cardiovascular magnetic resonance imaging (CMR) protocols: 2020 update. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2020;22(1):17. DOI:10.1186/s12968-020-00607-1
18. Schulz-Menger J, Bluemke DA, Bremerich J, et al. Standardized image interpretation and post-processing in cardiovascular magnetic resonance – 2020 update: Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR): Board of trustees task force on standardized post-processing. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2020;22(1):19. DOI:10.1186/s12968-020-00610-6

19. Mohan M, Al-Talabany S, McKinnie A, 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
20. Grajewski KG, Stojanovska J, Ibrahim EH, et al. Left ventricular hypertrophy: Evaluation with cardiac MRI. *Curr Probl Diagn Radiol*. 2020;49(6):460-75. DOI:10.1067/j.cpradiol.2019.09.005
21. Grothues F, Smith GC, Moon JC, et al. Comparison of interstudy reproducibility of cardiovascular magnetic resonance with two-dimensional echocardiography in normal subjects and in patients with heart failure or left ventricular hypertrophy. *Am J Cardiol*. 2002;90(1):29-34. DOI:10.1016/s0002-9149(02)02381-0
22. Nesti L, Natali A. Metformin effects on the heart and the cardiovascular system: A review of experimental and clinical data. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2017;27(8):657-69. DOI:10.1016/j.numecd.2017.04.009
23. Zhang CX, Pan SN, Meng RS, et al. Metformin attenuates ventricular hypertrophy by activating the AMP-activated protein kinase-endothelial nitric oxide synthase pathway in rats. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2011;38(1):55-62. DOI:10.1111/j.1440-1681.2010.05461.x
24. Xiao H, Ma X, Feng W, et al. Metformin attenuates cardiac fibrosis by inhibiting the TGFbeta1-Smad3 signalling pathway. *Cardiovasc Res*. 2010;87(3):504-13. DOI:10.1093/cvr/cvq066
25. Wang XF, Zhang JY, Li L, Zhao XY. Beneficial effects of metformin on primary cardiomyocytes via activation of adenosine monophosphate-activated protein kinase. *Chin Med J (Engl)*. 2011;124(12):1876-84. PMID:21740847
26. Stakos DA, Schuster DP, Sparks EA, et al. Long term cardiovascular effects of oral antidiabetic agents in non-diabetic patients with insulin resistance: double blind, prospective, randomised study. *Heart*. 2005;91(5):589-94. DOI:10.1136/hrt.2003.027722
27. Velázquez H, Meaney A, Galeana C, et al. Metformin enhances left ventricular function in patients with metabolic syndrome. *Rev Mex Cardiol*. 2016;27(1):16-25.
28. Ladeiras-Lopes R, Sampaio F, Leite S, 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
29. Lexis CP, van der Horst IC, Lipsic E, et al.; GLIPS-III Investigators. Effect of metformin on left ventricular function after acute myocardial infarction in patients without diabetes: The GLIPS-III randomized clinical trial. *JAMA*. 2014;311(15):1526-35. DOI:10.1001/jama.2014.3315
30. Sardu C, Trotta MC, Pieretti G, et al. MicroRNAs modulation and clinical outcomes at 1 year of follow-up in obese patients with pre-diabetes treated with metformin vs. placebo. *Acta Diabetol*. 2021;58(10):1381-93. DOI:10.1007/s00592-021-01743-5
31. Larsen AH, Jessen N, Nørrelund H, 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/ejhf.1656
32. Kamel AM, Ismail B, Abdel Hafiz G, 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
33. DANHEART (H-HeFT and Met-HeFT). Available at: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03514108>. Accessed: 13.08.2024.
34. Investigation of Metformin in Pre-Diabetes on Atherosclerotic Cardiovascular Outcomes. Available at: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02915198>. Accessed: 13.08.2024.
35. Paternostro G, Pagano D, Gneccchi-Ruscone T, et al. Insulin resistance in patients with cardiac hypertrophy. *Cardiovasc Res*. 1999;42(1):246-53. DOI:10.1016/s0008-6363(98)00233-8
36. Sun D, Yang F. Metformin improves cardiac function in mice with heart failure after myocardial infarction by regulating mitochondrial energy metabolism. *Biochem Biophys Res Commun*. 2017;486(2):329-35. DOI:10.1016/j.bbrc.2017.03.036
37. Dziubak A, Wójcicka G, Wojtak A, Beltowski J. Metabolic effects of metformin in the failing heart. *Int J Mol Sci*. 2018;19(10):2869. DOI:10.3390/ijms19102869
38. Salvatore T, Galiero R, Caturano A, et al. Effects of metformin in heart failure: From pathophysiological rationale to clinical evidence. *Biomolecules*. 2021;11(12):1834. DOI:10.3390/biom11121834

Статья поступила в редакцию / The article received: 06.05.2025

Статья принята к печати / The article accepted for publication: 25.08.2025



OMNIDOCTOR.RU