

О.Д. Остроумова, д.м.н., профессор, О.Б. Степура, д.м.н., профессор,
Московский государственный медико-стоматологический университет им. Н.А. Семашко

Применение пероральных препаратов магния для лечения сердечно-сосудистых заболеваний

В последние годы внимание исследователей вновь привлечено к проблеме дефицита магния в патогенезе многих сердечно-сосудистых заболеваний. В частности, это касается артериальной гипертензии (АГ), хронической сердечной недостаточности (ХСН), острого инфаркта миокарда, нарушений ритма и др. Появление в практике врача пероральных препаратов магния значительно расширило наши возможности в коррекции дизэлектролитных расстройств и, следовательно, в повышении эффективности лечения.

Термин «дефицит магния» отражает снижение общего содержания магния в тканях, тогда как под гипомagneмией понимают снижение концентрации магния в сыворотке крови ниже 0,7 ммоль/л, но это не всегда соответствует реальному его содержанию в тканях.

Артериальная гипертензия

Между уровнем артериального давления (АД) и потреблением магния с пищей выявлена обратная корреляционная взаимосвязь. Национальным институтом общественного здоровья и защиты окружающей среды (Нидерланды) проведено скрининговое тестирование 20 921 человека. Анализ показал, что уровень АД обратно пропорционален потреблению магния и калия. Сходные данные опубликовал Департамент медицины Центра ветеранов (США) после опроса 2 тысяч девочек. Установлено, что потребление магния в дозах от 53 до 511 мг в сутки приводит к уменьшению уровня диастолического АД, причем каждые 100 мг магния с пищей в сутки вызывают снижение диастолического АД на 3,22 мм рт. ст.

У больных АГ ряд исследователей выявили дефицит магния. Эти данные получены, в частности, в эпидемиологическом исследовании, в которое были включены 15 248 мужчин и женщин с наличием или отсутствием АГ. Ряд авторов обнаружили также достоверное снижение уровня магния в сыворотке крови, эритроцитах и тромбоцитах у пациентов с АГ по сравнению с лицами с нормальным АД.

Существует несколько гипотез, объясняющих повышение АД у лиц с дефицитом магния. Одним из возможных механизмов может являться активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, что приводит к АГ. Так, при АГ с высоким содержанием ренина в крови обнаружено достоверное снижение концентрации магния в сыворотке крови и повышенное выведение его с мочой. Есть мнение, что дефицит магния приводит к нарушению ионного транспорта, обусловленному недостаточностью помп, деятельность которых осуществляется за счет энергии АТФ (ее синтез происходит с непосредственным участием магния). В настоящее время нарушение ионного транспорта рассматривают как одно из звеньев патогенеза АГ. Кроме того, в патогенезе повышения АД у лиц с дефицитом магния имеет значение его влияние на сосудистый тонус. Это, в частности, подтверждают результаты экспериментального исследования, которые свидетельствуют, что при уменьшении содержания магния в плазме крови в большей степени сокращаются сосуды микроциркуляторного русла, при этом скорость кровотока в них снижается пропорционально снижению концентрации магния.

Возможным объяснением вазоспазма в условиях низкой концентрации ионов магния является нарушение активности Na-K-АТФазы, ответственной за обратный захват адреналина симпатическими нейронами и, следовательно, его инактивацию, что приводит к гиперсимпатикотонии. Известно, что одной из причин эссенциальной АГ считают хронический стресс. В эксперименте изучали связь подъемов АД, возникающих в условиях стресса, с уровнем внутриклеточного магния. У лабораторных животных с генетически обусловленным низким уровнем внутриэритроцитарного магния обнаружили достоверно более высокие уровни АД в условиях стресса, чем у животных с высокой концентрацией магния в эритроцитах. Содержание магния в организме

больных АГ может снижаться и под влиянием предшествующей терапии, в том числе гипотензивной. В единичных исследованиях изучали воздействие различных гипотензивных препаратов на содержание магния в организме и установили, что его концентрация снижается, в частности, на фоне лечения диуретиками и варапамилом.

В последнее время некоторыми исследователями для снижения АД были предприняты попытки использовать магний в качестве пищевых добавок или таблетированных препаратов. Ряд исследований был посвящен применению магния у больных АГ как в качестве монотерапии, так и в комбинации с антигипертензивными средствами. J.M. Geleijnse и соавт. наблюдали 100 пожилых больных АГ 1-2 степени, которые после отмены антигипертензивных препаратов в течение 24 недель вместо поваренной соли употребляли специальную соль с пониженным содержанием натрия и повышенным — калия и магния. У этих пациентов произошло снижение систолического АД в среднем на 7,6 мм рт. ст. и диастолического на 3,3 мм рт. ст. по сравнению с лицами контрольной группы, употреблявшими поваренную соль. Через 25 недель после окончания исследования эти различия нивелировались. Сходные данные получены в рамках двойного слепого плацебо-контролируемого исследования: на фоне 6-недельной терапии оксидом магния (1 г в сутки) достоверно снижались систолическое и диастолическое АД (на 7,6 и 3,8 мм рт. ст. соответственно) по сравнению с АД в группе плацебо.

Была предпринята попытка корректировать дефицит магния у 22 пациентов, получавших длительно диуретики по поводу наличия АГ и сердечной недостаточности. Они получали хлорид магния в суточной дозе 10 мг в течение 4 месяцев. В результате достоверно снизилось систолическое и диастолическое АД. Было проведено рандомизированное двойное слепое исследование, в которое включили 39 больных АГ, принимающих β-блокаторы. На фоне продолжающейся терапии пациенты в течение первых 8 недель получали плацебо, а в течение последующих 8 недель — аспарат магния в суточной дозе 15 мг. Применение магния привело к достоверному снижению систолического АД. Произошло также достоверное увеличение уровня магния в сыворотке крови и в моче, тогда как его концентрация в скелетных мышцах практически не изменилась.

Мы наблюдали две группы больных АГ, находившихся на монотерапии пероральным препаратом магния — Магнерот® (оротат магния). Первая группа — 28 молодых (18-35 лет) пациентов с АГ 1-2 степени низкого или среднего риска развития сердечно-сосудистых осложнений по классификации ВОЗ (1999 год). Согласно рекомендациям (РМОАГ, 3 пересмотр) они не нуждались в назначении антигипертензивной терапии и их лечение могло быть ограничено немедикаментозными мерами. Всем наблюдаемым пациентам были даны общепринятые рекомендации по диете и физической нагрузке, кроме того, им был назначен препарат Магнерот® по 2 табл. 3 раза в сутки в течение 24 недель.

Контрольную группу составили 15 молодых людей того же возраста с АГ 1-2 степени, которым были даны только немедикаментозные рекомендации. В конце периода наблюдения в группе больных, получавших Магнерот®, по данным суточного мониторирования АД (СМАД) среднесуточное систолическое и диастолическое АД достоверно снизились на 10,1±2,6 и 4,8±1,7 мм рт. ст. соответственно. При этом у 23 пациентов (все с АГ 1 степени) отмечено достижение целевых значений АД как по данным рутинных (офисных) измерений, так и по результатам СМАД. В то же время в контрольной группе уровень АД практически не изменился: систолическое АД снизилось на 3,2±2,4 мм рт. ст., а диастолическое — на 1,4±0,9 мм рт. ст. (различия достоверны по сравнению с основной группой).

Вторая группа больных, наблюдаемых нами, — это группа пожилых пациентов (32 человека, средний возраст 64,8±4,2 года) с нелеченной или неэффективно леченной АГ 1-2 степени высокого и очень высокого риска. Они были разделены на 2 группы: пациенты первой группы получали стандартную антигипертензивную монотерапию, больным второй группы к стандартной антигипертензивной монотерапии был добавлен препарат Магнерот® (первая неделя по 2 табл. 3 раза в сутки, в последующем по 1 табл. 3 раза в сутки). Период наблюдения составил 24 недели. Группы были сопоставимы по полу, возрасту, степени АГ, длительности заболевания, типам и дозам стандартных антигипертензивных препаратов. Результаты исходных измерений позволили выявить достоверную отрицательную корреляционную взаимосвязь между концентрацией магния в эритроцитах и уровнем систолического (r=-0,45) и диастолического (r=-0,38) АД у пожилых пациентов с АГ. Через 24 недели уровень АД по данным СМАД достоверно снизился в обеих группах — и в контрольной, и в опытной, однако снижение САД и ДАД было достоверно большим в группе больных, получавших дополнительно к антигипертензивной терапии препарат Магнерот® (рис.).

Следовательно, наши данные свидетельствуют о том, что пероральный препарат магния Магнерот® эффективно снижает АД в виде монотерапии (у молодых больных АГ низкого и среднего риска), а также повышает эффективность стандартной

антигипертензивной терапии при назначении в комбинации (у пожилых пациентов с АГ).

Хроническая сердечная недостаточность

ХСН — прогностически неблагоприятное осложнение заболеваний сердечно-сосудистой системы. В России ХСН диагностируется у 12-14 млн человек и более 1 млн новых случаев регистрируется ежегодно. Уровень смертности больных ХСН любой этиологии сравним с онкологическими заболеваниями и составляет 40% в год при III функциональном классе (ФК) по NYHA, достигая 66% при ФК IV. Некоторые авторы считают патогенетически оправданным применение при ХСН метаболической терапии наряду с базисной терапией ингибиторами АПФ, β-блокаторами, сердечными гликозидами, нитратами, диуретиками. К наиболее распространенным метаболическим средствам относят и магниевую соль оротовой кислоты (Магнерот®).

В течение года мы наблюдали 82 больных ИБС и ХСН с ФК IV. Из них 52 пациента рандомизированы на 2 группы — больные, получавшие на фоне базисной терапии (ингибиторы АПФ, β-блокаторы, сердечные гликозиды, нитраты, диуретики) Магнерот®, и больные, получавшие на фоне базисной терапии плацебо. Пациенты первой группы принимали таблетки, содержащие 500 мг оротата магния (32,8 мг магния) по схеме 3000 мг/сут (перед едой в течение первого месяца, затем 1500 мг/сут в течение 11 месяцев). Плацебо было назначено по схеме терапии Магнеротом. Контрольную группу составили 30 пациентов с ИБС и ХСН ФК IV, получавшие только базисную терапию ХСН.

Применение Магнерота привело к достоверному улучшению клинического состояния больных уже с первого месяца лечения — уменьшились сердцебиение в покое и головная боль (-25 и -17% соответственно), снизилось систолическое и диастолическое АД (оба -7%). Более значимый клинический эффект отмечен через 6 месяцев лечения Магнеротом. Кроме вышеперечисленной симптоматики, достоверно снизилась почти в 2 раза частота ангинозных болей в покое, уменьшились симптомы лево- и правожелудочковой недостаточности: ортопноэ, акроцианоз, набухание шейных вен (-41, 24 и 28% соответственно). Через 12 месяцев терапии все изменения стали более значимыми. У больных, получавших только базисную терапию (контрольная группа), и у пациентов, которым, кроме этого, была назначена плацебо-терапия, выявлено достоверное ухудшение клинической картины — увеличение сердцебиения и частоты ангинозных болей в покое, вышеперечисленных симптомов лево- и правожелудочковой недостаточности. Причем в контрольной группе — раньше (уже с первого месяца) и в большей степени (к концу периода наблюдения, т.е. через год) ухудшились 6 из 26 анализируемых клинических симптомов.

Также выявлено, что терапия Магнеротом больных ХСН IV ФК уже через 6 месяцев привела к достоверному уменьшению QTd в 2 раза, а через 12 месяцев на 30% уменьшилось число больных

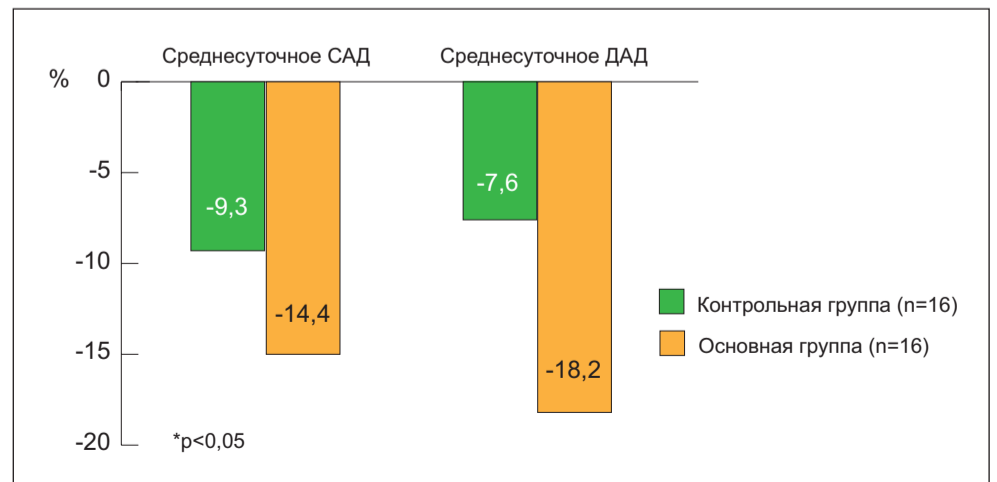


Рис. Влияние терапии оротатом магния на эффективность антигипертензивной монотерапии у пожилых больных АГ 1-2 степени

с желудочковыми экстрасистолами (по данным ЭКГ покоя). В группе плацебо-терапии через 6 месяцев отмечено увеличение продолжительности QRS, через 12 месяцев – увеличение QTc. В контрольной группе отмечено увеличение продолжительности QRS и QTd через 6 месяцев, через 12 месяцев – и QTc. При анализе показателей Холтеровского мониторирования ЭКГ на фоне терапии Магнеротом через 6 месяцев выявлена положительная динамика изучаемых параметров, более значительное улучшение отмечено через 12 месяцев. Так, достоверно уменьшились максимальная ЧСС, над- и, особенно, желудочковая экстрасистолия (-14 и -65% соответственно), эпизоды тахи- и брадикардии. За весь период наблюдения более чем в 2 раза сократилось общее количество эпизодов ишемической депрессии сегмента ST, а также их суммарная продолжительность (-14%), сократилось число больных с наджелудочковой и желудочковой экстрасистолией. В группе плацебо-терапии и в контрольной группе через 6 месяцев отмечено ухудшение изучаемых параметров, более выраженное через 12 месяцев лечения. При этом число больных с над- и желудочковой экстрасистолией в обеих группах увеличилось.

При регистрации сигнал-усредненной ЭКГ на фоне терапии Магнеротом отмечено достоверное уменьшение числа пациентов с поздними потенциалами желудочка (маркер повышенного риска развития желудочковых нарушений ритма – экстрасистолии и, особенно, желудочковой тахикардии). Через 6 месяцев терапии в группе плацебо и у больных контрольной группы (только базисная терапия) отмечено достоверное увеличение пациентов с наличием поздних потенциалов желудочков.

Применение Магнерота не привело к положительным изменениям ЭхоКГ-показателей, однако не отмечено и отрицательной динамики показателей сократимости, центральной гемодинамики, ремоделирования и массы миокарда левого желудочка. Среди показателей диастолической функции достоверно улучшилось через 12 месяцев время замедления кровотока раннего диастолического наполнения левого желудочка. Напротив, в группе плацебо-терапии наблюдалось достоверное ухудшение многих показателей ЭхоКГ. При исследовании сократимости миокарда обнаружено увеличение конечно-систолического и конечно-диастолического размеров, уменьшение фракции выброса левого желудочка (на 13%). Отмечено снижение таких показателей центральной гемодинамики, как ударный объем, ударный и систолический индексы. Выявлено ухудшение геометрических характеристик левого желудочка: увеличение миокардиального стресса, массы и индекса массы миокарда левого желудочка, индексов систолической и диастолической сферичности, тенденция к снижению относительной толщины стенки левого желудочка. Вышеуказанные изменения имели место и даже были более выраженными и у пациентов контрольной группы. Среди показателей диастолической функции в группе плацебо-терапии и в контрольной группе отмечено уменьшение скорости раннего наполнения левого желудочка, E/A и увеличение времени изоволюметрического расслабления, более выраженные через 12 месяцев терапии.

У больных с тяжелой ХСН, получавших Магнерот®, уже через 6 месяцев терапии наблюдается достоверное улучшение толерантности к физическим нагрузкам. В группах сравнения отмечено ухудшение толерантности к физическим нагрузкам, более выраженное – в контрольной группе.

Динамика показателей суточного мониторирования АД после лечения Магнеротом характеризовалась достоверным снижением через 6 месяцев диастолического максимального (-12%), среднего (-14%) и минимального АД (-12%), вариабельности диастолического АД (-13%) и гипертонической нагрузки (-9%). Через 12 месяцев аналогичные изменения

обнаружены при оценке большинства показателей систолического АД. В группе плацебо-терапии и в контрольной группе сохранялась аналогичная тенденция, однако она касалась меньшего количества анализируемых показателей (особенно в контрольной группе).

Установлено, что применение Магнерота привело к улучшению качества жизни больных тяжелой ХСН. Показатели визуально-аналоговой шкалы «Общее самочувствие», «Одышка» и DISS «Личная жизнь» достоверно улучшились уже через 6 месяцев терапии (+15, +14 и +8% соответственно). Через 12 месяцев лечения достоверно улучшились показатели по шкале DISS «Социальная жизнь» (+8%) в отличие от групп сравнения, где отмечено достоверное ухудшение исследуемых показателей, более раннее и выраженное в контрольной группе.

Кроме того, установлено, что применение Магнерота у больных ХСН IV ФК ишемической этиологии достоверно снижает относительный риск смерти. При этом установлено, что для предотвращения в течение года одного смертельного исхода необходимо назначение Магнерота 5 пациентам. При сравнении же группы плацебо-терапии с контрольной группой относительный риск смерти оказался одинаковым, снижение относительного и абсолютного риска было недостоверным.

Следовательно, результаты данного исследования показали, что применение Магнерота в комплексной терапии больных с ХСН IV ФК ишемической этиологии в течение года достоверно улучшает клиническую симптоматику, качество жизни, функциональное состояние сердечно-сосудистой системы (в том числе количество нарушений ритма, толерантность

к физической нагрузке, уровень АД). Использование у этих больных Магнерота достоверно снижает относительный риск смерти.

Литература

1. Степура О.Б., Зверева Т.И., Томаева Ф.Э. Оротовая кислота как препарат метаболического действия. Вестник РАМН. – 2001. – № 8. – С. 53-55.
2. Geleijnse J.M., Witterman J.C., Bak A.A. et al. BMJ. 1994; 309: 436-440.
3. Ma J., Folsom A.R., Melnick S.L. et al. J.Clin Epidemiol. 1995; 48: 927-940.
4. Sanjuliani A.F., de Abreu Fagundes V.G., Francischetti E.A. Intern J. Cardiol. 1996; 56: 177-183.
5. Simon J.A., Obarzanec E., Daniels S.R., Frederick V.G. Amer.J.Epidemiol., 1994; 15: 130-140.
6. Van Leer E.M., Seidell J.C., Kromhout D. Intern J. Epidemiol. 1995; 24: 1117-1123.
7. Wirell M.P., Wester P.O., Segmayer B.J. J Intern Med 1994; 236: 189-195.

«Русский медицинский журнал», № 3, 2010 г.

37

Серцю потрібне кохання і МАГНЕРОТ®

Механізм розвитку гіпомagneмії при ССЗ¹

Гіпоксичне (ішемічне) ураження серця або судин

Дефіцит АТФ (90% важливий внутрішньоклітинний фіксатор магнію)

Втрата магнію

Стан magнієвого дефіциту при різних серцево-судинних захворюваннях

Оротат магнію

Не дисоціює в ШКТ Оротат підвищує синтез АТФ, з яким magній утворює комплекси

МАГНЕРОТ® підвищує толерантність до фізичного навантаження у хворих на ІХС²

Толерантність до фізичного навантаження, %

Результати: Підвищує толерантність до фізичного навантаження на 21% у порівнянні з плацебо у хворих на ІХС. Терапія МАГНЕРОТ® протягом 4 тижнів 3 г/добу.

МАГНЕРОТ®. Ефективність у лікуванні хворих на ІХС³

Знижує кількість приступів стенокардії на 61% за тиждень

Зменшує потребу в нітратах короткої дії на 59%

МАГНЕРОТ® знижує потребу в антиаритміках у хворих після АКШ⁴

Потреба в антиаритміках, %

Результати: • достовірне зниження потреби в антиаритміках; • не було відмінностей в обох групах за частотою виникнення аритмій.

«Вьорваг Фарма ГмбХ і Ко. КГ», Німеччина
04112, Київ, вул. Дегтярівська, 62
E-mail: info@woerwagpharma.kiev.ua
www.woerwagpharma.kiev.ua