

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИИ

М. Лебедева, кандидат медицинских наук,

I МГМУ им. И.М. Сеченова

E-mail: marinaamca@mail.ru

В статье рассматриваются преимущества применения Магнерота® в комбинированной терапии сердечно-сосудистой патологии, прежде всего ишемической болезни сердца, артериальной гипертензии, сахарного диабета. Приводятся данные клинических исследований, показывающих эффективность и безопасность указанной терапии.

Ключевые слова: Магнерот®, ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия.

Магний — один из самых распространенных микроэлементов. В организме человека он содержится в количестве 12–28 г; половина находится в костях, 1/3 — в мышцах, остальное — в основном в плазме крови [1]. Магний оказывает большое влияние на обменные процессы: является активатором 300 различных ферментов, включается в метаболизм углеводов, липидов, нуклеиновых кислот и протеинов, играет роль во всех энергопроводящих и энергопотребляющих реакциях организма. Магний необходим для гликозаминогликанового синтеза в кости и соединительной ткани, является составной частью цитохром-С-оксидазы; он помогает в осуществлении таких процессов, как нейромышечная возбудимость, сократимость, окислительное фосфорилирование и др.

Являясь универсальным регулятором обменных процессов в организме, Mg^{2+} участвует в энергетическом (комплексирование с АТФ и активация АТФаз, окислительное фосфорилирование, гликолиз), пластическом (синтез белка, липидов, нуклеиновых кислот), электролитном обменах. Выполняя роль естественного антагониста кальция, магний участвует в расслаблении мышечного волокна, снижает агрегационную способность тромбоцитов, поддерживает нормальный трансмембранный потенциал в электровозбудимых тканях [2]; важна его роль и в функционировании органов системы кровообращения.

Он влияет на эндотелий, который выполняет ключевую функцию в сосудистом гомеостазе, в том числе за счет продукции оксида азота и участия в управлении агрегацией тромбоцитов. Нормальная работа эндотелиоцитов нарушается в условиях атеросклеротического повреждения сосудистой стенки. В рандомизированном двойном слепом исследовании была изучена эндотелийзависимая дилатация плечевой артерии на фоне приема препарата магния и в контрольной группе (плацебо). Показано, что через 6 мес приема препаратов магния этот показатель увеличился на $15,5 \pm 12,0\%$ ($p < 0,01$), в то время как в группе плацебо — на $4,4 \pm 2,5\%$. Продемонстрирована линейная корреляция между степенью эндотелийзависимой вазодилатации и концентрацией внутриклеточного Mg^{2+} [3]. Поскольку эндотелиальная дисфункция свойственна всем кардиоло-

гическим больным, применение препаратов магния целесообразно в комплексной терапии таких пациентов.

Представляет интерес возможная антиатерогенная активность магния. Согласно результатам исследования The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC), гипомagneмия сопровождается развитием ишемической болезни сердца (ИБС). Подобный вывод сделан на основании наблюдения за 13 922 пациентами на протяжении 4–7 лет с учетом демографических характеристик, вредных привычек, уровня холестерина, фибриногена и других факторов риска развития атеросклероза. Наиболее выраженный дефицит магния выявлен у лиц с повышенным содержанием атерогенных липидов [4–6]. У пациентов с эссенциальной артериальной гипертензией (АГ) наблюдаются, в частности, снижение плазменной концентрации магния, повышение содержания натрия. Считается, что ионы Mg^{2+} тормозят активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), и при их дефиците создаются более благоприятные условия для системной вазоконстрикции [7]. Несмотря на отсутствие единого подхода к оценке роли гипомagneмии при АГ, очевидна необходимость коррекции электролитного обмена, особенно нарушений, связанных с приемом диуретиков [8].

Гипомagneмия усиливается при сахарном диабете (СД) типа 2, который регистрируется у значительного числа больных с кардиоваскулярной патологией не только старшего, но и среднего возраста [9]. Недостаток магния сопряжен с нарушенной толерантностью к глюкозе [10], а препараты магния способны корригировать это состояние.

Недостаток магния при сердечной недостаточности свидетельствует в пользу того, что это заболевание является, как правило, результатом прогрессирования ИБС и (или) АГ, а также их осложнений [11].

В одном клиническом исследовании изучали влияние эффектов магния оротата на атерогенез. Кроликов в течение 112 дней кормили пищей, избыточно обогащенной холестерином, а с 56-го дня добавляли магния оротат. Состояние аорты, коронарных артерий, почечных и бедренных артерий оценивали с помощью морфологических и морфометрических методов. Показано, что магния оротат способен препятствовать атеросклеротическому поражению основных сосудов у животных [12].

Степень гипомagneмии может служить одним из дополнительных показателей тяжести заболевания и отчасти объяснять выраженность синдромов, в том числе отечного. У таких пациентов важна способность Mg^{2+} повышать диурез [12].

Назначение магнийсодержащих препаратов особенно оправданно при длительном приеме сердечных гликозидов, которые провоцируют гипомagneмию и последующие нарушения ритма, связанные в том числе с дефицитом этого иона [13].

Точный механизм влияния магния на ритм до сих пор не удалось выяснить, однако понятно, что этот эффект осуществляется посредством воздействия на транспорт натрия, калия и кальция, т.е. на ионы, формирующие потенциал действия. В качестве антиаритмического средства соли магния чаще всего используют при пируэт-желудочковой аритмии torsades de pointes (препарат выбора) благодаря способности угнетать развитие следовых деполаризаций, укорачивая длительность интервала Q–T [14, 15]. Магний можно использовать как при врожденном син-

Сердцу нужна любовь и **МАГНЕРОТ®**



PHARMA

www.woerwagpharma.ru

Защищает Ваше сердце

дроме удлиненного интервала Q–T, так и при ятрогенном его варианте, вызванном применением антиаритмических препаратов I класса и других лекарственных средств. Доказанные механизмы антиаритмического действия магния (по N. Mark)*:

- снижение тяжести ишемического и реперфузионного повреждения клеток;
- предупреждение раннего удлинения потенциала действия, которое вызывается ишемией;
- угнетение кальциевой перегрузки при реперфузии, гиперкатехоламинемии, ишемии и дигиталисной интоксикации;
- угнетение выброса норадреналина и его действия на миокард после ишемии и реперфузии;
- предупреждение вторичной перегрузки клетки кальцием вследствие накопления аритмогенных метаболитов фосфолипидов;
- магний (как и внеклеточный кальций) смягчает действие гиперкалиемии на кардиомиоциты и укорачивает комплексы QRS;
- регуляция потери кардиомиоцитами калия при дигиталисной интоксикации;
- регуляция реперфузионной перегрузки натрием и потерей калия;
- регуляция процесса деполяризации кардиомиоцитов при ишемии.

Препараты магния назначают для лечения аритмий, спровоцированных дигиталисной интоксикацией, под воздействием ионов Mg^{2+} восстанавливается функция калий-натриевой помпы [16, 17].

Развивающийся при злоупотреблении алкоголем дефицит Mg^{2+} играет определенную роль в формировании многих осложнений хронической интоксикации этанолом (от поведенческих реакций до миопатий), в том числе в развитии абстинентного синдрома и аритмий [18].

Суточная потребность в Mg^{2+} составляет для женщин 300 мг, для мужчин – 350 мг; она возрастает при беременности, занятиях спортом. Наиболее богаты магнием злаковые культуры, бобовые, зелень, орехи, шоколад, однако усвояемость его из пищевых продуктов не превышает 30–35%.

Несмотря на то что магний широко распространен в природе, его дефицит встречается у 16–42% людей [19]. Прежде всего это связано с составом пищи: в одних продуктах содержание магния невысоко, в других первоначально его количество достаточное, но под влиянием ионов кальция и фосфатов, некоторых липидов и протеинов его абсорбция из кишки уменьшается. Дополнительно всасывание Mg^{2+} снижается при возрастном замедлении моторики желудочно-кишечного тракта, дисбактериозе, синдроме мальабсорбции различной этиологии. К другим факторам, способствующим гипомagneмии, относят злоупотребление алкоголем, беременность, лактацию, нерациональную гипокалорийную диету, стресс и синдром хронической усталости [20].

Усвоению магния способствуют витамин B_6 , молочная, аспарагиновая и оротовая кислоты [21].

Оротовая кислота (которую называют также витамином B_{13}), помимо участия в обмене магния, обладает собственной метаболической активностью: соединение является

одним из метаболических предшественников пиримидиновых нуклеотидов, т.е. необходимо для нормального хода анаболических процессов. На уровне сердечной мышцы эффект выражается в повышении синтеза белка и АТФ [22]. Оротовая кислота поддерживает холестерин в коллоидном состоянии, что, возможно, препятствует его отложению в стенке сосуда. Важно и то, что магниевая соль оротовой кислоты слаборастворима в воде, поэтому практически не обладает послабляющим эффектом, хорошо всасывается и дает оротат и Mg^{2+} непосредственно в клетке.

Препарат оротат магния (Магнерот®) сочетает в себе все описанные выше свойства Mg^{2+} и оротовой кислоты [23], что определяет широту его терапевтического эффекта. Так, в комплексной терапии ИБС на фоне приема препарата урежается частота приступов стенокардии и сокращается потребность в короткодействующем нитроглицерине. Препарат используется в комбинированном лечении при некоторых видах нарушений сердечного ритма, АГ, сердечной недостаточности различного генеза, благоприятно влияет на уровень глюкозы крови при СД и на качественный состав липидов.

Во всем мире пероральные препараты магния в комбинированной терапии сердечно-сосудистой патологии приобретают все большее значение, поскольку они эффективны, хорошо переносятся больными. Кардиопротективное действие магния (по N. Mark)* включает:

- прямое цитопротективное действие, т.е. уменьшение тока кальция в клетку во время ишемии;
- предотвращение и уменьшение спазма коронарных артерий;
- снижение потребности миокарда в кислороде путем уменьшения ЧСС;
- угнетение сократительной способности миокарда, снижение системной постнагрузки и регуляцию действия катехоламинов (все это еще более снижает потребность миокарда в кислороде);
- дополнительный системный антикатехоламиновый эффект, в том числе уменьшение болевой стимуляции, выброса норадреналина и его действия на гемодинамику, а также подавление выброса катехоламинов при патологических гиперadrenergических состояниях;
- снижение агрегации тромбоцитов и выброса тромбосана, возможно, путем действия на эндотелий.

В нашей стране накоплен большой опыт применения Магнерота®, особенно при наиболее распространенных в кардиологии нозологиях. Можно выделить группы пациентов, у которых назначение препарата Магнерот® в качестве компонента комбинированной терапии будет наиболее успешным [24]:

- дефицит ионов Mg^{2+} (соответствующая клиническая картина, гипомagneмия, снижение экскреции Mg^{2+} с мочой);
- сочетание АГ с гиперлипидемией, проявлениями ишемии миокарда;
- сочетание АГ с нарушением толерантности к глюкозе или СД типа 2;
- хронический стресс (профилактика стрессиндуцированных сердечно-сосудистых осложнений).

* Gomez Anesthesiology. – 1998: 89 (1).

В одно из исследований были включены больные со стенокардией и АГ. Добавление к антиангинальной и антигипертензивной терапии Магнерота® в дозе 6 таблеток в сутки сроком на 6 нед позволило добиться снижения АД со 157,8/88,3 до 125,6/82,8 мм рт. ст. Параллельно достигнуто урежение сердечного ритма, что продемонстрировано результатами других работ [25].

Эффективность Магнерота® показана у пожилых мужчин и женщин со стенокардией III ФК и АГ II степени. При добавлении к основной терапии Магнерота® в течение 5 нед уменьшилась частота приступов стенокардии в среднем с 11,2 до 1,9 в неделю, достоверно снизилась потребность в нитросорбиде (с 80 до 32 мг/сут) и нитроглицерине (в среднем с 53 до 29 таблеток). Достигнутый терапевтический эффект сохранялся в течение 2 нед после отмены Магнерота® [26].

Во многих исследованиях Магнерот® демонстрировал эффективность в комбинированной терапии после перенесенного больными инфаркта миокарда [27, 28], причем особого внимания заслуживает его профилактическая активность в отношении аритмий, нормализации фракции выброса и уменьшения конечного систолического и диастолического объема [28], что особенно важно в восстановительный период после инфаркта миокарда.

Назначение препаратов магния представляет собой своеобразную заместительную терапию; ее целью служат коррекция уровня магния и восстановление физиологических процессов, в которых Mg^{2+} принимает активное участие. В кардиологии используют антиишемический, антиаритмический, гипотензивный, диуретический эффекты магния, которые достигаются и в отсутствие явных признаков дефицита этого металла; скорее всего, данный механизм является следствием антагонизма с кальцием, причем этим далеко не исчерпывается. Препараты магния активны как в urgentных ситуациях (внутривенное введение), так и при постоянном приеме внутрь в комбинированной терапии больных с сердечно-сосудистой патологией.

Литература

1. Минделл Э. Справочник по витаминам и минеральным веществам. – М.: Медицина и питание, 2000. – С. 83–85.
2. Физиология человека / под ред. Н.А. Агаджаняна, В.И. Циркина – СПб.: Сотис, 1998. – 528 с.
3. Shechter M., Sharir M., Labrador M. et al. Oral magnesium therapy improves endothelial function in patients with coronary artery disease // *Circulation*. – 2000; 102: 2353–2358.
4. Liao F., Folsom A., Brancati F. Is low magnesium concentration a risk factor for coronary heart disease? The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study // *Am. Heart J.* – 1998; 136 (3): 480–490.
5. Is Low Magnesium Concentration a Risk Factor for Coronary Heart Disease? The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study // *American Heart J.* – 1998; 136: 480–490.
6. Low magnesium and atherosclerosis: an evidence-based // *Molecular Aspects of Medicine*. – 2003; 24: 3–9.
7. Ueshima K. Magnesium and ischemic heart disease: a review of epidemiological, experimental, and clinical evidences // *Magnes Res.* – 2005; 18 (4): 275–284.
8. Ekmekci O., Donma O., Tunckale A. Angiotensin-converting enzyme and metals in untreated essential hypertension // *Biol. Trace Elem Res.* – 2003; 95 (3): 203–210.
9. Hadj A., Pepe S., Marasco S. et al. The principles of metabolic therapy for heart disease // *Heart Lung Circ.* – 2003; 12 (2): 55–62.
10. Head K. Peripheral neuropathy: pathogenic mechanisms and alternative therapies // *Altern. Med. Rev.* – 2006; 11 (4): 294–299.
11. Ma B., Lawson A., Liese A. et al. Dairy, magnesium, and calcium intake in relation to insulin sensitivity: approaches to modeling a dose-dependent association // *Am. J. Epidemiol.* – 2006; 164 (5): 449–458.
12. Jellinek H., Takacs E. Morphological aspects of the effects of orotic acid and magnesium orotate on hypercholesterolemia in rabbits // *Arzneimittelforschung.* – 1995; 45 (8): 836–842.
13. Witte K., Clark A. Micronutrients and their supplementation in chronic cardiac failure. An update beyond theoretical perspectives // *Heart. Fail. Rev.* – 2006; 11 (1): 65–74.
14. Sueta C., Clarke S., Dunlap S. Effect of acute magnesium administration on the frequency of ventricular arrhythmia in patients with heart failure // *Circulation.* – 1994; 89: 660–666.
15. Iezzitsa I. Potassium and magnesium depletions in congestive heart failure-pathophysiology, consequences and replenishment // *Clin. Calcium.* – 2005; 15 (11): 123–133.
16. Shechter M. Does magnesium have a role in the treatment of patients with coronary artery disease? // *Am. J. Cardiovasc. Drugs.* – 2003; 3 (4): 231–239.
17. Hoshino K., Ogawa K., Hishitani T. et al. Successful uses of magnesium sulfate for torsades de pointes in children with long QT syndrome // *Pediatr. Int.* – 2006; 48 (2): 112–117.
18. Roberts D., Buckley N. Antidotes for acute cardenolide (cardiac glycoside) poisoning // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2006; 18 (4): CD005490.
19. Zehender M., Meinertz T., Just H. Magnesium deficiency and magnesium substitution. Effect on ventricular cardiac arrhythmias of various etiology // *Herz.* – 1997; 22 (1): 56–62.
20. Petroianu A., Barquete J., Plentz E. Acute effects of alcohol ingestion on the human serum concentrations of calcium and magnesium // *J. Int. Med. Res.* – 1991; 19 (5): 410–413.
21. Engstrom A., Tobelmann R. Nutritional consequences of reducing sodium intake // *Ann Intern Med.* – 1983; 98 (5 Pt 2): 870–872.
22. Bourre J. Effects of nutrients (in food) on the structure and function of the nervous system: update on dietary requirements for brain. Part 1: micronutrients // *J. Nutr. Health. Aging.* – 2006; 10 (5): 377–385.
23. Rosenfeldt F. Metabolic supplementation with orotic acid and magnesium orotate // *Cardiovasc Drugs Ther.* – 1998; 12 (2): 147–152.
24. Classen H. Magnesium orotate-experimental and clinical evidence // *Rom. J. Intern. Med.* – 2004; 42 (3): 491–501.
25. Лазебник Л.Б., Дроздова С.Л. Коррекция магниевого дефицита при сердечно-сосудистой патологии // *Кардиология.* – 1997; 5: 103–104.
26. Погорелко О.И., Орлов В.А., Шутько В.Ю. и др. Применение препарата Магнерот в терапии больных ишемической болезнью сердца с метаболическим кардиоваскулярным синдромом // *Актуальн. вопр. клинич. ж.-д. медицины. МПС, ЦКБ.* – Т. 5. – 2000. – С. 223–233.
27. Терапия магниуморотатом. Таблетки Магнерот. Научный обзор. – Медпрактика, 2001. – С. 31.
28. Ежов А.В., Пименов Л.Т., Замостьянов М.В. Клиническая эффективность магнерота в лечении стабильной стенокардии напряжения в сочетании с артериальной гипертензией у лиц пожилого возраста // *Рос. мед. вестн.* – 2001; 1: 71–74.
29. Шилов А.М. и др. Применение препаратов магния для профилактики нарушений ритма сердца у больных острым инфарктом миокарда // *Рос. кардиол. журн.* – 2002; 1: 16–19.

ADJUNCTIVE THERAPY FOR CARDIOVASCULAR DISEASE

M. Lebedeva, Candidate of Medical Sciences

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

The paper considers the benefits of using Magnerot in the combination therapy of cardiovascular disease, chiefly ischemic heart disease, essential hypertension, and diabetes mellitus. It gives the data of the clinical trials showing the efficiency and safety of the above therapy.

Key words: Magnerot®, ischemic heart disease, essential hypertension.