

УДК 616.12-008.46-036.12+616.631.11]-085.25

КРАВЧУН П.Г., КРАПИВКО С.А., КРАВЧУН П.П., КАДЫКОВА О.И.

Харьковский национальный медицинский университет

Кафедра внутренней медицины № 2, клинической иммунологии и аллергологии

Харьковская городская клиническая больница № 27

ВЛИЯНИЕ МАГНИЯ ОРОТАТА НА ЛИПИДНЫЙ ОБМЕН У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ С СОПУТСТВУЮЩИМ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-го ТИПА

Резюме. С целью подбора эффективного комплексного лечения сердечной недостаточности изучено влияние магния оротата на липидный обмен у больных хронической сердечной недостаточностью в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа. Выявлен положительный эффект терапии. Доказана целесообразность назначения препарата магния оротата больным хронической сердечной недостаточностью с сахарным диабетом 2-го типа.

Ключевые слова: магния оротат, Магнерот®, обмен липидов, глюкоза крови, хроническая сердечная недостаточность.

В последние годы внимание исследователей привлечено к проблеме дефицита магния и его роли при различных патологических состояниях. Магний относится к числу важнейших минеральных веществ, универсальных регуляторов биохимических и физиологических процессов. Магний активно регулирует кальцийсвязывающую способность большинства биологических мембран, участвуя в управлении трансмембранным движением кальция, защищая клетку от избыточного захвата его митохондриями. Все это позволяет рассматривать магний в качестве естественного физиологического природного антагониста кальция. Как результат кальцийблокирующего действия, проявляется дозозависимое вазодилатирующее влияние магния вследствие снижения тонуса гладких мышц. Также магний вызывает уменьшение выделения катехоламинов и снижение чувствительности сосудов к этим прессорным агентам; способен усиливать натрийурез, повышая почечный кровоток посредством активизации простаглицлина [1–3].

Магний оказывает профилактическое действие на развитие атеросклеротических процессов в сосудах, в том числе коронарных. Дефицит магния всегда сопровождается гиперлипидемией, увеличением содержания липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), накоплением триглицеридов (ТГ) [4], поэтому можно говорить и о гиполипидемических возможностях магния при лечении больных хронической сердечной недостаточностью (ХСН).

Недостаток магния при сердечной недостаточности свидетельствует о прогрессировании этого заболевания и его осложнений [5].

Кроме того, магний вовлечен в процессы секреции, связывания и активации инсулина. Он является активатором более чем 300 ферментов в организме человека и основным кофактором большинства ферментов углеводного обмена. Установлено, что при сахарном диабете (СД) вне зависимости от уровня секреции инсулина нормальное содержание магния повышает чувствительность тканей к инсулину. Дефицит магния, напротив, способствует усилению резистентности к инсулину, причем даже у здоровых лиц. Помимо этого, клеточный захват Mg^{2+} , который обычно стимулируется инсулином, снижается при СД. В целом эти процессы образуют порочный круг, в котором низкий уровень содержания магния формирует резистентность к инсулину, которая, в свою очередь, ослабляет захват магния в тканях [6].

Коррекция магниевых дефицита в ряде случаев требует назначения препаратов магния, которые в адекватных терапевтических дозах могут вызывать диарею. В то же время было показано, что соединение магния с оротовой кислотой повышает абсорбцию ионов магния в кишечнике и не вызывает раздражения слизистой желудочно-кишечного тракта. Таким образом, стало возможным использовать меньшие дозы магния с большим терапевтическим эффектом. Использование оротовой соли магния оправданно в связи с тем, что оротовая кислота нужна для фиксации магния в клетке на АТФ. Оро-

товая кислота принимает участие в магниевом обмене и обладает самостоятельным метаболическим действием: поступает в организм с пищевыми продуктами, главным образом с молочными, образуется самостоятельно и стимулирует синтез АТФ. В клинических и экспериментальных исследованиях показано, что оротовая кислота является кардиопротектором, ускоряет регенерацию миокарда, повышает устойчивость к ишемии и выживаемость при инфаркте. Она оказывает защитное действие на ЦНС при гипоксии, травме, интоксикации, радиационном поражении, облегчает обучение и обработку информации, восстанавливает нормальный ответ на допамин [15].

В последние годы все чаще клиницисты обращают внимание на «новые-старые» препараты, проверенные длительным клиническим опытом и временем. К таким препаратам относится препарат Магнерот® (500 мг магния оротата в 1 таблетке) производства немецкой компании «Верваг Фарма».

Цель исследования: оценить влияние магния оротата в виде препарата Магнерот® на липидный обмен в комплексном лечении больных хронической сердечной недостаточностью и сахарным диабетом 2-го типа.

Материалы и методы

Обследовано 98 больных ХСН ишемического генеза, среди которых 68 пациентов с СД 2-го типа. Артериальная гипертензия отмечалась у 98 % больных, 29,6 % больных перенесли инфаркт миокарда. Средний возраст составил $63,7 \pm 1,0$ года; средний индекс массы тела — $27,9 \pm 0,4$. Среди всех обследованных 41,8 % мужчин, 58,2 % женщин. В 1-ю группу вошли 38 пациентов с ХСН и СД 2-го типа, получавшие Магнерот®; во 2-ю группу — 30 пациентов с ХСН и СД 2-го типа, не получавшие Магнерот®; 3-ю группу составили 30 пациентов с ХСН без СД 2-го типа, получавшие Магнерот®.

Диагноз ХСН устанавливался на основании жалоб больных, данных анамнеза, объективного обследования, лабораторных и инструментальных методов исследования. В исследование включались больные I–III функционального класса (ФК) ХСН. Функциональный класс ХСН определяли согласно классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA, 1997).

По данным ВОЗ (1999), диагностическим критерием СД является повышение концентрации глюкозы в плазме венозной и капиллярной крови натощак $\geq 7,0$ ммоль/л (≥ 126 мг%) или в цельной венозной или капиллярной крови $\geq 6,1$ ммоль/л (110 мг%); через 2 ч после нагрузки 75 г глюкозы уровень глюкозы в плазме венозной крови $\geq 11,1$ ммоль/л (≥ 200 мг%) и в плазме капиллярной крови $\geq 12,2$ ммоль/л (≥ 220 мг%); в цельной венозной крови $\geq 10,0$ (180 мг%) и в цельной капиллярной крови $\geq 11,1$ ммоль/л (200 мг%). Диа-

гноз СД 2-го типа устанавливался при определении гликемии натощак 6,1 ммоль/л и выше (при условии предшествующего голодания не менее 8–12 часов) или случайно в течение суток выше 11 ммоль/л (при наличии клинических симптомов заболевания). Для подтверждения результатов анализа проводились неоднократно.

Всем больным проведены электрокардиография, количественная эхокардиография, рентгенография органов грудной клетки, тест с 6-минутной ходьбой и исследование уровня эндотелина-1 и метаболитов азота (NO_2 , NO_3), R&D Systems, Total Nitric Oxide Assay, липидов крови, уровня магния в сыворотке крови, Kone LabSystems, уровня гликозилированного гемоглобина в сыворотке крови.

Больные получали базисную терапию согласно стандартам лечения ХСН и СД 2-го типа, а также рекомендациям Европейского общества кардиологов: ингибитор АПФ — рамиприл в виде препарата Рамигамма®, АРА II, ксипамид в виде препарата Ксипогамма®, аспекард, статины, антидиабетическую терапию. Лечение продолжалось в течение 10–12 недель. Пациентам 1-й и 3-й групп при отсутствии противопоказаний назначался дополнительно к стандартной терапии магния оротат 1000 мг 3 раза в сутки в течение 7 дней, потом по 500 мг 2 раза в сутки. Повторное обследование проводили через 12 недель.

Результаты исследования обработаны с помощью метода вариационной статистики на IBM PC Pentium-433 с расчетом средней величины M , среднеквадратичного отклонения σ , средней ошибки средней величины m , критерия достоверности t , значения достоверности P .

Результаты и их обсуждение

В исходном состоянии у всех пациентов было проведено определение количественных показателей магниеми, гликемии и липидов крови в группах больных ХСН с СД и без него. На втором этапе результаты оценивали в динамике лечения магния оротатом.

Сравнительный анализ полученных данных при обследовании пациентов свидетельствует: достоверной разницы уровня магния в крови не установлено ($p > 0,05$) (рис. 1). Вместе с тем у пациентов 1-й и 3-й групп отмечалась гипомagneмия — $0,71 \pm 0,02$ ммоль/л и $0,64 \pm 3,10$ ммоль/л соответственно, а у пациентов 2-й группы содержание магния было в пределах нормы — $0,74 \pm 1,20$ ммоль/л [7], при этом уровень глюкозы в крови достоверно ($p < 0,01$) повышался — $7,75 \pm 0,33$ ммоль/л у больных 1-й группы и $7,02 \pm 0,12$ ммоль/л у больных 3-й группы, а у пациентов 2-й группы глюкоза крови была в пределах нормы ($3,3$ – $5,5$ ммоль/л).

Согласно результатам табл. 1, все показатели липидного обмена были достоверно ($p < 0,01$) выше у

пациентов с СД 2-го типа. Так, уровень общего холестерина (ОХС) выше на 27 %, ТГ выше на 34 %, липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) ниже на 47,2 %, ЛПНП выше на 45 % по сравнению с пациентами без СД 2-го типа. Полученные данные согласуются с данными литературы о том, что у больных ХСН ишемического генеза с сопутствующим СД 2-го типа имеются выраженные изменения липидного обмена.

Установлено, что после лечения отмечается снижение показателей ОХС на 37 %, ТГ на 28 %, ЛПНП на 36 % и повышение уровня ЛПВП на 21 % у пациентов с ХСН в сочетании с СД 2-го типа, а у больных ХСН без СД вышеперечисленные показатели снижались в меньшей степени (табл. 2).

Результаты многочисленных проспективных исследований подтверждают, что увеличение содержания ТГ достоверно увеличивает риск ишемической

болезни сердца (ИБС) на 14 % у мужчин и на 37 % у женщин [8]; у больных СД 2-го типа уровень ТГ в крови имеет большую прогностическую значимость, чем у лиц без СД 2-го типа. При этом риск возникновения ИБС коррелирует с уровнем ТГ в крови больше, чем с уровнем общего холестерина. У больных СД 2-го типа уровень ТГ ассоциируется с двукратным увеличением числа коронарных событий [9].

Полученные результаты свидетельствуют о положительном влиянии магния оротата на снижение показателей липидного обмена у больных ХСН и СД 2-го типа.

Другим фактором отрицательного влияния показателей липидного спектра на СН является обратная корреляционная зависимость уровня эндотелина-1 и ХС ЛПВП: чем ниже ХС ЛПВП, тем выше уровень эндотелина.

Так, у больных ХСН и СД 2-го типа ($n = 26$) при уровне эндотелина $< 3,7$ ХС ЛПВП = $1,55 \pm 0,04$, а при уровне эндотелина $\geq 3,7$ ХС ЛПВП = $1,39 \pm 0,04$ (достоверность $p = 0,0166$).

Скорость прогрессирования атеросклероза у больных СД 2-го типа зависит от содержания ОХС [10]. В исследовании MRFIT было установлено, что при одинаковом уровне ОХС смертность больных СД 2-го типа вследствие ИБС была в 3–4 раза выше в сравнении с пациентами без СД 2-го типа. Уровень ХС у них коррелировал с риском сердечно-сосудистой смертности.

При распределении больных в зависимости от функционального класса СН отмечено, что показатели липидного обмена повышаются с увеличением функционального класса СН (табл. 4).

Исходя из вышеизложенного, можно сделать вывод о том, что наличие СД отягощает течение СН, увеличивает риск развития осложнений, повышая риск смертности от СН. Любой из вариантов дислипидемии

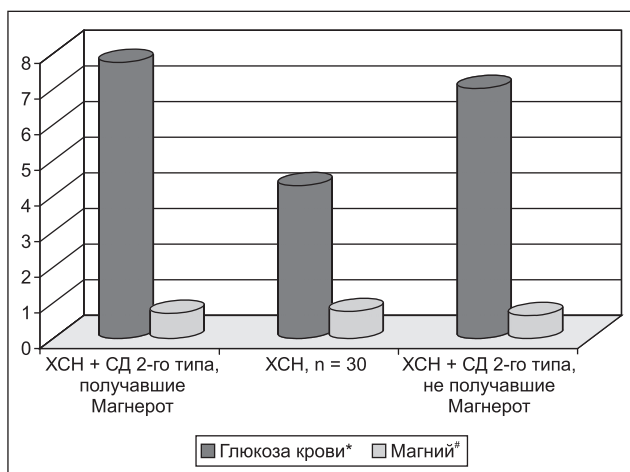


Рисунок 1. Показатели уровней магния и глюкозы в крови в группах обследованных больных

Примечания: * — $p < 0,01$; * — $p > 0,05$.

Таблица 1. Показатели липидного спектра крови у больных ХСН с СД 2-го типа и без него

Показатель, ммоль/л	Больные ХСН + СД 2-го типа, n = 68	Больные ХСН, n = 30
ОХС	$5,70 \pm 0,07^*$	$4,44 \pm 0,09$
ТГ	$2,27 \pm 0,15$	$0,98 \pm 0,04^*$
ЛПВП	$0,51 \pm 0,03^*$	$1,47 \pm 0,08^*$
ЛПНП	$2,93 \pm 0,05^*$	$1,70 \pm 0,13$

Примечание: * — $p < 0,01$ по сравнению с контрольной группой.

Таблица 2. Показатели липидного обмена у больных ХСН и СД 2-го типа в динамике лечения

Показатель, ммоль/л	Больные ХСН + СД 2-го типа, n = 68		Больные ХСН, n = 30	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
ОХС	$5,70 \pm 0,07$	$4,30 \pm 0,01^*$	$4,44 \pm 0,09$	$3,20 \pm 0,06^*$
ЛПВП	$0,51 \pm 0,03$	$1,02 \pm 0,30^*$	$1,47 \pm 0,08$	$0,80 \pm 1,02^*$
ЛПНП	$2,93 \pm 0,05$	$2,04 \pm 0,70$	$1,70 \pm 0,13$	$1,4 \pm 0,2$
ТГ	$2,27 \pm 0,15$	$1,3 \pm 0,6^*$	$0,98 \pm 0,04$	$0,7 \pm 1,2$

Примечание: * — $p < 0,01$ по сравнению с контрольной группой.

Таблица 3. Степень изменения показателей липидного обмена

Показатель, Δ%	Больные ХСН + СД 2-го типа, n = 68	Больные ХСН, n = 30
ОХС	24,50 ± 1,12	28,00 ± 1,07*
ХС ЛПВП	-100,00 ± 1,37	45,50 ± 1,12*
ХС ЛПНП	30,40 ± 1,06	17,60 ± 1,19**
ТГ	42,70 ± 1,56	28,50 ± 1,06*

Примечания: * — $p < 0,01$; ** — $p < 0,005$ по сравнению с первой группой.

Таблица 4. Значение показателей липидного обмена в зависимости от функционального класса сердечной недостаточности

Показатель	I ФК, n = 22	II ФК, n = 56	III ФК, n = 20
ОХС, ммоль/л	4,98 ± 0,17	5,20 ± 0,18*	5,97 ± 0,10
ТГ, ммоль/л	1,16 ± 0,19	1,45 ± 0,09	2,4 ± 1,8*
ЛПВП, ммоль/л	1,19 ± 0,07	0,79 ± 0,34*	0,55 ± 1,70*
ЛПНП, ммоль/л	2,03 ± 0,06	2,67 ± 0,08	2,82 ± 0,01*
КА	1,92 ± 0,13	1,98 ± 0,06	2,04 ± 0,09*

Примечания: * — $p < 0,01$ по сравнению с 1-й группой; КА — коэффициент атерогенности.

при СД 2-го типа ухудшает прогноз у этих больных и требует длительной липидоснижающей терапии.

Анализ корреляционных связей позволил выявить прямую корреляцию между уровнем магния в крови и ЛПНП ($r = 0,45$; $P < 0,01$) и КА ($r = 0,64$; $P < 0,01$).

Перспективы дальнейших исследований

Полученные результаты свидетельствуют о связи между уровнем магниемии, липидемии и гликемии у больных ХСН, что совпадает с данными ряда авторов [11, 12], а высокий уровень ХС ЛПНП имеет четкую связь с повышенным уровнем развития сердечно-сосудистых событий (ССС) и атеросклероза (снижение уровня ХС ЛПНП на каждый 1 ммоль/л снижает риск ССС на 23 %), повышение же уровня ХС ЛПВП на 1 % снижает риск ССС на 3 %. Существует также тесная связь между повышением уровня триглицеридов и развитием ИБС. В течение последних лет было доказано, что именно гипертриглицеридемия играет ключевую роль в атерогенезе [13].

Таким образом, анализ данных литературы [14] и собственные результаты исследования свидетельствуют о том, что у больных ХСН на фоне СД 2-го типа имеется системный дефицит магния, при этом отмечается дислипидемия.

Следовательно, препарат Магнерот® можно рекомендовать всем больным ХСН, дислипидемией и с повышенным уровнем глюкозы в крови.

Выводы

1. Магнерот® оказывает положительное влияние на снижение показателей липидного обмена у больных ХСН и СД 2-го типа.

2. Установлена обратная корреляционная зависимость между уровнем эндотелина и ХС ЛПВП.

3. С увеличением функционального класса СН повышаются показатели липидного спектра крови — ОХС, ТГ, КА, ЛПНП и снижается уровень ЛПВП.

4. Комбинированная терапия у больных ХСН с СД 2-го типа на фоне дислипидемии является более эффективной при дополнительном назначении магния оротата.

Список литературы

1. Коломиец В.В., Боброва Е.В. Физиологические механизмы регуляции метаболизма магния // Укр. кардіол. журн. — 1998. — № 4. — С. 54-58.
2. Мартынов А.И., Остроумова О.Д., Мамаев В.И. и др. Роль магния в патогенезе и лечении артериальной гипертензии // Терапевтический архив. — 1999. — № 12. — С. 67-69.
3. Шилов А.М., Рабинович Ж.Г., Мельник М.В. и др. Дефицит магния и артериальная гипертензия (терапевтическая коррекция) // Российские медицинские вестн. — 2000. — № 2. — С. 62-65.
4. Delva P.T., Pastori C., Delan M. et al. Intralymphocyte free magnesium in a group of subjects with essential hypertension // Hypertension. — 1996. — Vol. 3. — P. 433-439.
5. Witte K.K., Clark A.L. Micronutrients and their supplementation in chronic cardiac failure. An update beyond theoretical perspectives // Heart Fail Rev. — 2006. — Vol. 11, № 1. — P. 65-74.
6. Tosiello L. Hypomagnesemia and diabetes mellitus // Arch. Intern. Med. — 1996. — Vol. 156. — P. 1143-1148.
7. Терапия магниуморотатом. Таблетки Магнерот. Научный обзор. — М.: Медпрактика, 2001. — С. 31.
8. Austin M.A. Hypertriglyceridemia as a cardiovascular risk factor / Austin M.A., Horanson J.E., Edwards K.L. // Am. J. Cardiol. — 2008. — Vol. 81. — P. 7B-12B.

9. Fontbonne A. Hypertriglycerdaemia as a risk factors of coronary heart disease mortality in subjects with impaired glucose tolerance or diabetes: results from the 1-year follow up of the Paris Prospective Study / Fontbonne A., Eschwege E., Cambien F. et al. // *Diabetologia*. — 2009. — Vol. 32. — P. 300-304.

10. Kannel W.B. Diabetes and glucose intolerance as risk factors for cardiovascular disease The Framingham Study / Kannel W.B., McGree D.L. // *Diabetes Care*. — 2008. — Vol. 2. — P. 120-126.

11. Шилов А.М., Святлов И.С., Чубаров М.В., Санодзе И.Д. Результаты применения магнийсодержащих препаратов для лечения и профилактики гипер- и дислипидемии // *Клиническая медицина*. — 1998. — № 4. — С. 35-37.

12. Haffner S.M. Diabetes, hyperlipidemia, and coronary artery disease // *Am. J. Cardiol*. — 1999. — Vol. 83. — P. 17F-21F.

13. Steiner G. Risk factors for macrovascular disease in type 2 diabetes. Classic lipid abnormalities / Steiner G. // *Diabetes Care*. — 2005. — Vol. 22 (Suppl. 3). — P. 18-23.

14. Явелов И.С., Сметанина И.И., Аверков О.В., Грацианский Н.А. Влияние внутривенной инфузии сульфата магния на общую систолическую функцию левого желудочка и клинические проявления сердечной недостаточности у больных с подозрением на ОИМ. Результаты двойного слепого плацебо-контролируемого исследования // *Кардиология*. — 1996. — № 9. — С. 28-39.

15. Новикова О.В. Магнерот® в лечении неврологических заболеваний // *Международный неврологический журнал*. — 2009. — № 1(23).

Получено 23.01.12 □

Кравчун П.Г., Крапівко С.О., Кравчун П.П., Кадикова О.І.
Харківський національний медичний університет
Кафедра внутрішньої медицини № 2,
клінічної імунології й алергології
Харківська міська клінічна лікарня № 27

ВПЛИВ МАГНІЮ ОРОТАТУ НА ЛІПІДНИЙ ОБМІН У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНУ СЕРЦЕВУ НЕДОСТАТНІСТЬ ІЗ СУПУТНІМ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2-го ТИПУ

Резюме. З метою вибору ефективного комплексного лікування серцевої недостатності вивчено вплив магнію оротату на ліпідний обмін у хворих на хронічну серцеву недостатність у поєднанні з цукровим діабетом 2-го типу. Визначено позитивний ефект. Зроблено висновок про доцільність призначення препарату магнію оротату хворим на хронічну серцеву недостатність із цукровим діабетом 2-го типу.

Ключові слова: магнію оротат, Магнерот®, обмін ліпідів, глюкоза крові, хронічна серцева недостатність.

Kravchun P.G., Krapivko S.A., Kravchun P.P., Kadykova O.I.
Kharkiv National Medical University
Department of Internal Medicine № 2,
Clinical Immunology and Allergology
Kharkiv Municipal Clinical Hospital № 2, Kharkiv, Ukraine

INFLUENCE OF MAGNESIUM OROATE ON LIPID METABOLISM IN PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE AND CONCOMITANT TYPE 2 DIABETES MELLITUS

Summary. There was studied the influence of magnesium orotate on lipid metabolism in patients with chronic heart failure in combination with type 2 diabetes mellitus with the purpose of selection of effective complex treatment of heart failure. The positive effect of therapy was revealed. The expedience of prescription of magnesium orotate to the patients with chronic heart failure and type 2 diabetes mellitus was proved.

Key words: magnesium orotate, Magnerot®, lipid metabolism, blood glucose, chronic heart failure.