

О.Б. СТЕПУРА, А.И. МАРТЫНОВ

МАГНИЯ ОРОТАТ

ПРИ ТЯЖЕЛОЙ ЗАСТОЙНОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ¹

Целью данного исследования была оценка влияния адъювантного лечения магния оротатом на смертность и клинические симптомы у пациентов с тяжелой сердечной недостаточностью, получавших оптимальную кардиоваскулярную лекарственную терапию.

Ключевые слова: застойная сердечная недостаточность, магний, оротовая кислота, магния оротат, адъювантная терапия

В моноцентровом двойном слепом контролируемом исследовании 79 пациентов с тяжелой застойной сердечной недостаточностью (IV функциональный класс согласно классификации NYHA²), получавших оптимальную кардиоваскулярную лекарственную терапию, были рандомизированы для приема либо магния оротата (6 000 мг в течение 1 месяца, 3 000 мг в течение 11 месяцев, n = 40), либо плацебо (n = 39). Обе группы сопоставимы по демографическим данным, длительности сердечной недостаточности и сопутствующей терапии до и во время данного исследования.

Через 1 год (средняя продолжительность лечения составила: магния оротат — 364,1 ± 14,7 дня, плацебо — 361,2 ± 12,7 дня) выживаемость достигла 75,7% по сравнению с 51,6% в группе плацебо (p < 0,05). Улучшение клинических признаков наблюдали у 38,5% пациентов, получавших магния оротат, тогда как ухудшение — у 56,3% пациентов, принимавших плацебо (p < 0,001).

■ За последние десятилетия в лечении хронической сердечной недостаточности достигнут значительный прогресс как в отношении улучшения симптоматики, так и долгосрочного исхода заболевания. Тем не менее смертность по-прежнему высока даже в условиях оптимального кардиоваскулярного лечения.

Магния оротат может быть использован в качестве адъювантной терапии у пациентов, получающих оптимальное лечение тяжелой застойной сердечной недостаточности, для повышения выживаемости, а также улучшения клинической симптоматики и качества жизни.

■ ВВЕДЕНИЕ

За последние десятилетия в лечении хронической сердечной недостаточности достигнут значительный прогресс как в отношении улучшения симптоматики, так и долгосрочного исхода заболевания. Тем не менее смертность по-прежнему высока даже в условиях оптимального кардиоваскулярного лечения, поэтому применение любого адъювантного средства, улучшающего долгосрочный исход хронической сердечной недостаточности и повышающего качество жизни пациента, кажется оправданным. В течение нескольких десятилетий хорошо изучены кардиоваскулярные эффекты ионов магния. В эпидемиологическом исследовании показано, что повышение уровня магния в сыворотке крови с помощью диеты может снизить кардиоваскулярный риск со 100 до 68% в течение 10 лет [1]. Данное исследование было проведено для оценки дополнительной пользы от пероральной адъювантной терапии магния оротатом. Аннион оротата в составе исследуемого лекарственного средства является промежуточным звеном биосинтеза пиримидина, кардиопротекторные эффекты которого обобщены в ряде обзоров [2–4].

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проспективное рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое моноцентровое исследование соответствовало Хельсинкской декларации, локальным правовым нормам и требованиям Надлежащей клинической практики (GCP³). Данное исследование было одобрено локальными этическими комитетами, и пациенты подписали информированное согласие.

Пациенты, лечение и период наблюдения

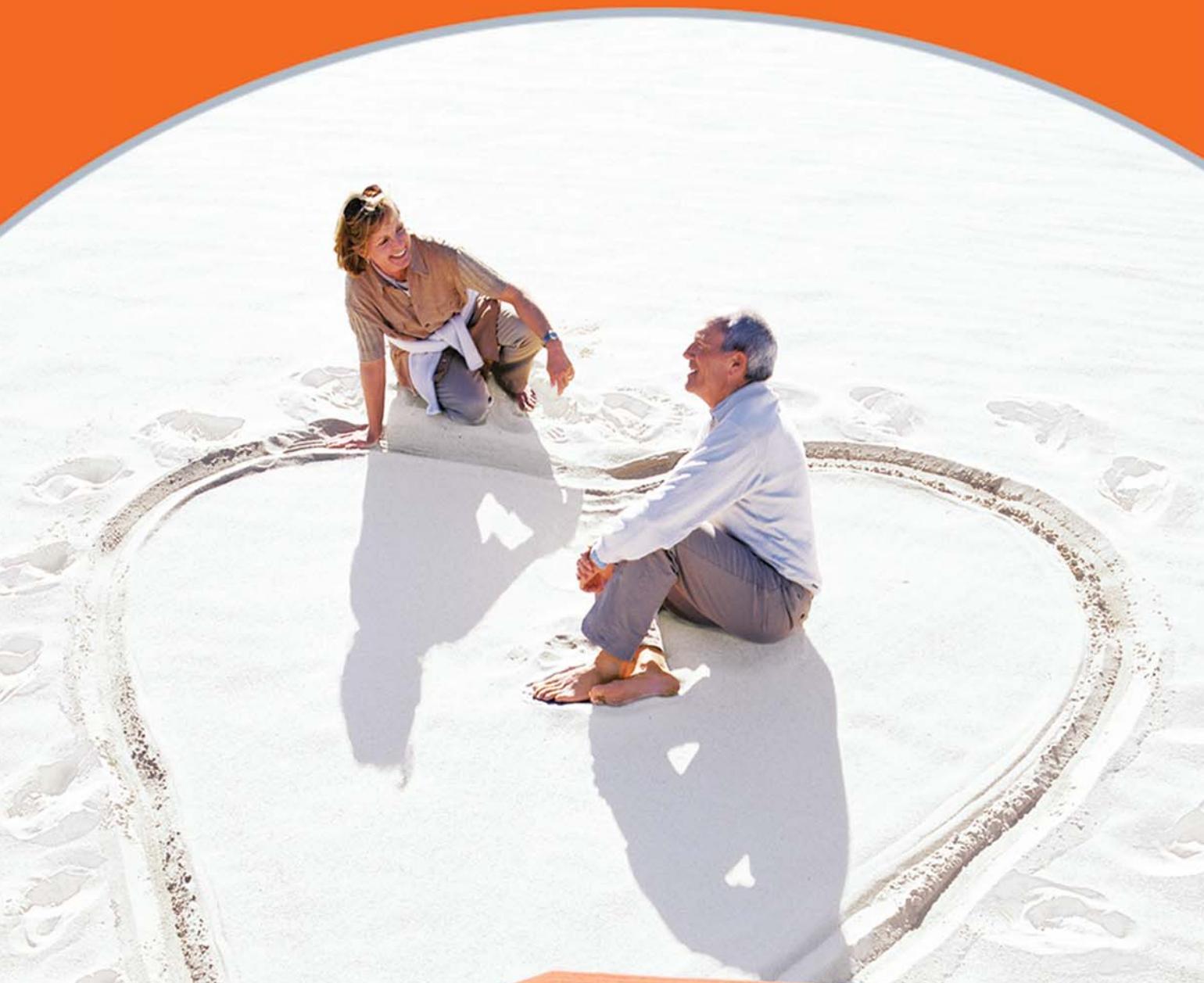
В исследование были включены пациенты мужского и женского пола в возрасте от 21 года до 70 лет с тяжелой застойной сердечной недостаточностью (IV функциональный класс в соответствии с классификацией NYHA), наблюдавшиеся амбулаторно, получавшие оптимальное кардиоваскулярное лечение и находившиеся в стабильном клиническом состоянии. После скринингового обследования пациенты были рандомизированы для получения изучаемого лекарственного средства и обследовались через 1, 6 и 12 месяцев.

¹ Из журнала International Journal of Cardiology, №134, 2009, p. 145—147. Статья доступна онлайн с 15 февраля 2009. Stepuru O.B., Martynov A.I. Magnesium orotate in severe congestive heart failure (MACH), с разрешения компании Elsevier с 2009 (Прим. ред.).

² NYHA (New York Heart Association) — Нью-Йоркская ассоциация сердца (Прим. ред.).

³ GCP — Good Clinical Practice (Прим. ред.).

Сердцу нужна любовь и **МАГНЕРОТ®**



Защищает Ваше сердце



PHARMA

www.woerwagpharma.ru

В промежутке времени между визитами с пациентами связывались в телефонном режиме. В течение одного месяца исследуемое лекарственное средство назначали по 2 таблетки 3 раза в сутки (1 000 мг магния оротата в таблетке или соответствующее плацебо), а затем по 1 таблетке 3 раза в сутки в течение 2–12 месяцев.

Показатели исхода, документация и статистика

Первичным исходом был показатель смертности в течение 12 месяцев, вторичным исходом стало общее впечатление о клиническом состоянии, характеризующееся как «улучшение», «отсутствие изменений» или «ухудшение», а также определение функционального класса по NYHA. Жизненно важные параметры и сопутствующее лечение контролировались во время каждого визита. Все показатели анализировались с помощью описательной статистики. Сравнение первичной конечной точки выполняли с помощью точного критерия Фишера, различия в общем клиническом состоянии — с помощью критерия χ^2 .

■ Клиническое состояние при приеме магния оротата в большинстве случаев улучшалось или не изменялось, тогда как в группе плацебо у большинства пациентов оно ухудшалось.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Демографические и основные клинические данные

Обе группы (плацебо (n=39), магния оротат (n = 40)) были сопоставимы по возрасту ($62,9 \pm 7,3/62,6 \pm 6,9$ года), росту ($170,1 \pm 4,9/170,6 \pm 6,7$ см) и массе тела ($80,6 \pm 8,8/82,3 \pm 17,5$ кг). Частота сердечных сокращений ($94,2 \pm 19,9/91,0 \pm 17,0$ в 1 минуту), артериальное давление ($136,6 \pm 25,2/82,1 \pm 12,3$ по сравнению с $131,8 \pm 22,1/82,0 \pm 12,0$ мм рт. ст.) и уровень натрия в крови ($142,7 \pm 3,3/141,0 \pm 5,1$ мг-экв/л) были также сопоставимы и статистически значимо не изменялись за время исследования, так же как и данные рентгенографического исследования органов грудной клетки, электрокардиографического и эхокардиографического исследований, уровни гемоглобина и гормонов щитовидной железы.

Причины сердечной недостаточности и основное лечение

У всех пациентов фиксировали сердечную недостаточность IV функционального класса в соответствии с классификацией NYHA, наиболее частыми причинами которой были (показатели для плацебо/магния оротата): инфаркт миокарда (67/73%), ишемическая болезнь сердца (51/48%) и артериальная гипертензия (36/30%). Иными причинами были: патология клапанов сердца, дилатационная кардиомиопатия, декомпенсированное легочное сердце и гиперфунк-

ция щитовидной железы. Сопутствующими кардиоваскулярными лекарственными средствами были: диуретики (97,4/100,0%); ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента/антагонисты рецепторов ангиотензина II (69/70%); нитраты, принимаемые постоянно (57,9/60,0%). Другими кардиоваскулярными препаратами были β 2-адреноблокаторы, дигоксин и ацетилсалициловая кислота.

Влияние магния оротата на смертность

К моменту заключительного визита (через $364,1 \pm 14,7$ или в среднем 367 дней в группе магния оротата и через $361,2 \pm 12,7$ или в среднем 364 дня в группе плацебо) 42 пациента (47,2%) были живы. Трое пациентов из группы плацебо через 1–6 месяцев начали принимать магния оротат, следовательно, они получали лечение данным препаратом более 6 месяцев и их оценивали в группе магния оротата. Указанные 11 пациентов (5 пациентов в группе плацебо и 6 — в группе магния оротата) были исключены из оценки смертности, т. к. период времени от начала исследования до заключительного визита составил менее 11 месяцев. В остальных группах лечения были живы 28 из 37 пациентов в группе магния оротата и лишь 16 из 31 пациента в группе плацебо (рис. 1, $p = 0,0458$ в соответствии с точным критерием Фишера).

Влияние на клиническое состояние

Клиническое состояние при приеме магния оротата в большинстве случаев улучшалось или не изменялось, тогда как в группе плацебо у большинства пациентов оно ухудшалось (рис. 2, $p < 0,001$ в соответствии с критерием χ^2). У пятерых больных в группе магния оротата за время лечения изменился функциональный класс NYHA с IV на III, тогда как в группе плацебо он не изменялся.

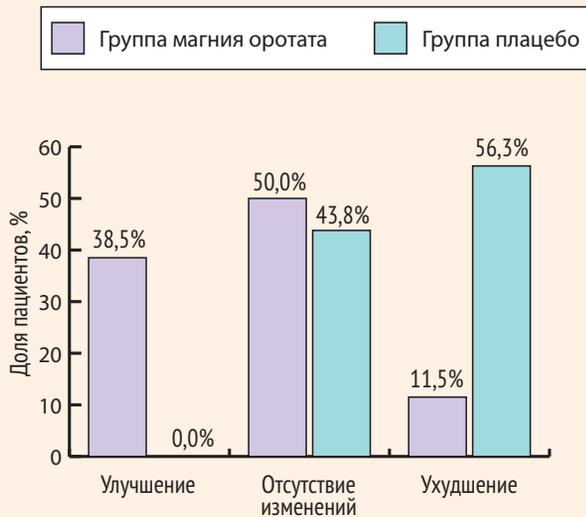
Переносимость

В каждой группе у троих пациентов были зафиксированы побочные эффекты: непереносимость исследуемого лекарственного средства (по одному пациенту в каждой группе),

Рисунок 1. Выживаемость через 12 месяцев



Рисунок 2. Клиническое состояние



Изменение клинического состояния через 12 месяцев (основа: выжившие пациенты с подробной информацией по данному вопросу). Статистически значимое различие ($p < 0,01$) в соответствии с критерием χ^2 .

рвота и острый холецистит (группа плацебо) либо высокий уровень креатинина, увеличение печени и боль (группа магния оротата).

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты данного исследования подтверждают предшествующие эпидемиологические исследования, в которых у 7–37% пациентов с сердечной недостаточностью обнаружили дефицит магния, причиной которого, например, было снижение абсорбции, нейрогормональные нарушения и/или повышенная экскреция магния. Более того, такие кардиоваскулярные препараты, как диуретики и дигоксин, могут увеличить дефицит магния. Определение магния в сыворотке крови — это недостоверный метод для оценки магниевого статуса пациента, поскольку наибольшее его количество

находится в клетках и тканях. Поэтому оценка рациональности применения магния у пациентов групп риска подтвердит наличие дефицита магния исходя из клинического результата, т. е. по улучшению симптоматики, как в данном исследовании. Статистически значимые более высокая выживаемость и улучшение клинического состояния в группе магния оротата предоставляют убедительные аргументы в

■ У 7–37% пациентов с сердечной недостаточностью обнаружили дефицит магния, причиной которого, например, было снижение абсорбции, нейрогормональные нарушения и/или повышенная экскреция магния.

отношении использования магния оротата в качестве средства адъювантной терапии у пациентов с тяжелой сердечной недостаточностью. Пациенты IV функционального класса согласно классификации NYHA частично или полностью зависят от ухода родственников либо среднего и младшего медицинского персонала. Снижение степени тяжести сердечной недостаточности до III по NYHA, как было показано для некоторых пациентов, получавших магния оротат в данном исследовании, возвращает определенную степень независимости от посторонней помощи и существенно улучшает качество жизни. Особенно впечатляет тот факт, что пациенты находились на оптимальной кардиоваскулярной терапии, а другие альтернативные виды лечения не применяли. В заключение следует отметить, что отличная переносимость магния оротата должна способствовать принятию решения относительно выбора данной адъювантной терапии. Чтобы убедиться в полученных результатах при подтверждающих условиях, необходимо наблюдение большего количества пациентов.



ЛИТЕРАТУРА

1. Gartside P.S., Glueck C.J. The important 1. role of modifiable dietary and behavioral characteristics in the causation and prevention of coronary heart disease hospitalization and mortality: the prospective NHANES I follow-up study. J Am Coll Nutr 1995; 14: 71–9.
2. Richards S.M., Conyers R.A., Fisher J.L., Rosenfeldt F.L. Cardioprotection by orotic acid: metabolism and mechanism of action. J Mol Cell Cardiol 1997; 29: 3239–50.
3. Rosenfeldt F.L. Metabolic supplementation with orotic acid and magnesium orotate. Cardiovasc Drugs Ther 1998; 12(Suppl 2): 147–52.
4. Classen H.G. Magnesium orotate — experimental and clinical evidence. Rom J Intern Med 2004; 42: 491–501.
5. Coats A.J. Ethical authorship and publishing. Int J Cardiol 2009; 131: 149–50.

Полный список литературы вы можете запросить в редакции.