

Некоторые аспекты применения пероральных препаратов магния

Н.В.Стуров
РУДН, Москва

К сегодняшнему дню физиологическая активность магния изучена очень хорошо. Предполагается, что дефицит магния играет значимую роль в развитии сердечно-сосудистой патологии. Установлено положительное влияние пероральных препаратов магния на состояния пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Наиболее изучено их позитивное влияние на риск развития аритмий и симптоматику больных с дисплазией соединительной ткани.

Ключевые слова: магний, гипомagneмия, профилактика аритмий, пролапс митрального клапана.

Some aspects of oral magnesium drugs intake

N.V.Sturov
PFUR, Moscow

The physiological activity of magnesium is very well studied to date. It is assumed that magnesium deficiency plays a significant role in the development of cardiovascular disorders. The positive influence of oral magnesium drugs on different symptoms of cardiovascular diseases has been shown. Benefits of these drugs on the risk of arrhythmias and symptoms in patients with connective tissue dysplasia are most studied.

Keywords: magnesium, hypomagnesemia, arrhythmias prevention, mitral valve prolapse.

К сегодняшнему дню физиологическая роль магния изучена очень хорошо. Являясь универсальным регулятором обменных процессов в организме, Mg^{2+} участвует в энергетическом (комплексирование с АТФ и активация АТФ-аз, окислительное фосфорилирование, гликолиз), пластическом (синтез белка, липидов, нуклеиновых кислот), электролитном обменах. Выполняя роль естественного антагониста кальция, магний принимает участие в расслаблении мышечного волокна, снижает агрегационную способность тромбоцитов, поддерживает нормальный трансмембранный потенциал в электровозбудимых тканях [1]. Магний способен усиливать эндотелий-зависимую дилатацию [2]. Сложная кинетика магния предопределяет проблемы в установлении связи концентрации магния с развитием патологии сердечно-сосудистой системы и эффективности препаратов магния при этих состояниях. Тем не менее, накопленный клинический опыт говорит в пользу использования пероральных препаратов магния в кардиологии.

Недостаточное потребления магния с пищей

В настоящее время есть основания предполагать, что дефицит потребления магния с пищей повышает риск развития некоторых видов аритмий, нарушения липидного обмена и возникновения осложнений диабета [3].

Около 99% магния находится внутриклеточно: 85% магния находится в костной ткани, 14% – в мягких тканях и печени. Только 1% магния находится во внеклеточном пространстве. 70% магния плазмы крови ионизировано, 30% – связано с белками [3]. В связи с этим достоверно определить недостаток магния в организме сложно, так как уровень ионов магния в сыворотке крови неполно отражает содержание этого металла в организме. Есть данные, что 10% лиц старше 70 лет потребляют лишь порядка 40% от суточной потребности магния [4].

Под гипомagneмией понимают снижение уровня магния в сыворотке крови ниже 1,8 мг/дл (0,74 ммоль/л), однако выраженные симптомы обычно начинают проявляться, когда содержание магния в сыворотке падает ниже 0,49 ммоль/л [5]. Наиболее чувствительны сердечно-сосудистая и нейромuscularная системы. В наиболее тяжелых случаях гипомagneмией наблюдаются желудочковые аритмии, генерализованные судороги. Гипомagneмия ведет к снижению функции паратиреоидных желез [6].

Для установления причины гипомagneмии удобно использовать показатель фракционной экскреции магния с мочой (FEMg).

$$FEMg = 100\% \times [Mg \text{ мочи} \times \text{креатинин сыворотки}] / 0,7 [Mg \text{ сыворотки} \times \text{креатинин мочи}]$$

Если $FEMg < 2\%$, то следует предположить недостаточный прием магния с пищей, желудочно-кишечные потери или увеличение содержания внутриклеточного магния. Если $FEMg > 4\%$, при сохранной функции почек это свидетельствует о повышенной почечной потере магния вследствие приема диуретиков, нарушения выведения кальция и пр. [7].

В случае лабораторно установленной нетяжелой гипомagneмии (содержание магния 1,2–1,7 мг/дл) или признаках недостаточного потребления магния с пищей следует использовать пероральные препараты магния, в том числе Магнерот®. В случае выраженной гипомagneмии используют внутривенный магния сульфат [5].

Использование препарата Магнерот® при аритмиях

Аритмический синдром является одним из частых симптомов дисплазии соединительной ткани (ДСТ). В генезе нарушения ритма и проводимости играют роль как кардиальные, так и экстракардиальные факторы, среди которых важная роль отводится вегетативному дисбалансу с преобладанием тонуса симпатической нервной системы [8].

В исследовании с участием пациентов с ДСТ и нарушениями сердечного ритма (n=72, возраст 18–40 лет, 53% мужчин) [9] было установлено, что у пациентов с желудочковыми нарушениями ритма наблюдается снижение активности парасимпатического звена вегетативной регуляции работы сердца на фоне повышенной симпатической импульсации. При этом признаки максимального истощения парасимпатического влияния наблюдались в группе пациентов с потен-

Сведения об авторе:

Стуров Николай Владимирович – к.м.н., доцент кафедры общей врачебной практики РУДН

циально опасными желудочковыми экстрасистолами. У пациентов с суправентрикулярной экстрасистоліей отмечалась высокая активность обоих отделов ВНС с преобладанием симпатической активности.

С целью коррекции выявленных нарушений ритма с учетом необходимости восстановления баланса вегетативной нервной системы был использован препарат Магнерот® курсом 4 мес.

По окончании курса терапии препаратом Магнерот® в группе пациентов с аритмическим синдромом на фоне ДСТ отмечена достоверная динамика по ряду субъективных проявлений. Так, уменьшилась частота регистрации жалоб астенического характера ($p < 0,01$), на сердцебиение, перебои в работе сердца, кардиалгии; достоверно улучшалась переносимость умеренной физической нагрузки ($p < 0,001$).

По данным суточного мониторирования ЭКГ, на фоне препарата Магнерот® уменьшалось количество желудочковых экстрасистол у пациентов с изначальной экстрасистоліей высокой и низкой градаций, у четверти пациентов желудочковые экстрасистолы низкой градации исчезли полностью.

У пациентов с суправентрикулярной экстрасистоліей вместо политопных и парных суправентрикулярных экстрасистол стали отмечаться монотопные и одиночные эктопии. Антиаритмическая активность препарата Магнерот® в данном случае связана, прежде всего, с тем, что входящий в его состав магний является естественным антагонистом кальция, оказывает мембраностабилизирующее действие, препятствует потере калия клеткой, уменьшает дисперсию интервала QT, а также ослабляет симпатическое воздействие на сердце [10].

Магний играет важную роль в нормальной сердечной электрофизиологии, неадекватное содержание этого иона в организме способствует развитию множества аритмий.

Недостаточное содержание магния в миокарде может выступать одной из причин различных нарушений ритма, в особенности связанных с ДСТ и врожденным удлинением интервала QT. При этих состояниях имеет смысл назначение длительных курсов пероральных препаратов (в том числе препарата Магнерот®) для компенсации тканевого дефицита магния.

Удлинение QT чревато развитием пароксизмов полиморфной желудочковой тахикардии типа «пируэт», что является жизнеугрожающим состоянием, поэтому пациентам с врожденным удлинением интервала QT необходим постоянный прием β -адреноблокаторов в сочетании с препаратом Магнерот® (до 3000 мг/сут) для профилактики нарушений ритма [21].

На примере женщин в постменопаузе показано, что недостаточное потребление магния с пищей (мнее половины от рекомендованного суточного потребления) ведет к усилению наджелудочковой эктопии, при этом изменений в сывороточных концентрациях электролитов не наблюдается [22]. Это дает основание использовать пероральные препараты магния для коррекции электрофизиологических нарушений в проводящей системе сердца. Дефицит магния также служит одной из детерминант развития желудочковых эктопий на фоне приема дигоксина при фибрилляции предсердий [23].

Использование препарата Магнерот® при ПМК

Идиопатический пролапс митрального клапана (ПМК) является вариантом недифференцирован-

Сердцу нужна любовь и МАГНЕРОТ®



PHARMA

www.woerwagpharma.ru



Защищает Ваше сердце

ной формы ДСТ. Популяционная частота ПМК в зависимости от метода обследования и используемых критериев диагностики колеблется от 1,8 до 38% [11]. Внезапная смерть является самым грозным осложнением ПМК, частота которой составляет 1,9:10 000 [11, 12]. В большинстве случаев внезапная смерть связана с предшествующей желудочковой тахикардией или с острой левожелудочковой недостаточностью вследствие разрыва хорд [11].

Частота ишемического инсульта при ПМК составляет 2–5%, а транзиторные ишемические атаки наблюдаются у 20% пациентов [13]. У 3,6–6,0% пациентов с ПМК развивается инфекционный эндокардит [14].

Установлено, что выраженность клинической симптоматики при ПМК зависит, помимо влияния дисфункции вегетативной нервной системы, и от дефицита магния [15]. Отмечено, что дефицитом магния при ПМК обусловлены такие симптомы, как сердцебиение, боль в левой половине грудной клетки, парестезии и липотимия, поскольку их проявления значительно уменьшались после лечения препаратами магния [12]. У этих лиц гипомagneмием играет важную этиопатогенетическую роль в развитии аритмий, особенно желудочковых экстрасистол и удлинении интервала QT, нейропсихических нарушений, утомляемости, депрессии, низкой толерантности к физической и эмоциональной нагрузке, тромбозам, обильных осложнений. В литературе имеются сведения о том, что дефицит магния способствует повышению уровня катехоламинов плазмы крови [12].

В исследование влияния препарата Магнерот® [16] были включены пациенты с ПМК (n=31, средний возраст около 39 лет, мужчин 58%), получавшие препарат в дозе 1500 мг/сут (97,4 мг элементарного магния) 2 раза в год (продолжительность курса 3 мес) в течение 15 лет. Другой постоянной кардиальной и метаболической терапии пациенты не принимали.

По результатам исследования, было подтверждено позитивное влияние препарата Магнерот® на состояние пациентов с ПМК. Так, число лиц с легкой степенью тяжести увеличилось в 7 раз, а тяжелая степень не выявлена ни у одного пациента. Клинически значимая эффективность терапии на тяжесть клинической картины в целом выявлена у 67,7% больных, эффективность, которая часто соответствует клинически значимому улучшению – у 32,3% больных.

Количество больных с кардиалгиями уменьшилось более чем в 3 раза (с 96,8 до 32,2%), в том числе с колющими болями в левой половине грудной клетки – почти в 3 раза (с 58,1 до 22,6%). Установлено достоверное уменьшение числа лиц с частыми кардиалгиями. Также отмечено достоверное уменьшение частоты всех клинических симптомов синдрома вегетативной дисфункции, в том числе вегетативных кризов, в 2,5 раза (с 64,5 до 25,8%).

Достоверно уменьшилась частота и степень тяжести других симптомов ПМК – утренней головной боли (с 48,4 до 12,9%), липотимии (с 64,5 до 29,0%), мигрени (с 25,8 до 0%) и головной боли напряжения (с 71,0 до 32,2%), сосудистых нарушений в конечностях (с 83,9 до 45,2%) и головокружений (с 77,4 до 45,2%). Клинически значимое улучшение синдрома сосудистых нарушений отмечено у 67,7% больных с ПМК.

После терапии препаратом Магнерот® отмечено достоверное уменьшение глубины пролабирования (3,4±0,1 мм) и степени митральной регургитации. Число лиц с регургитацией I степени уменьшилось с 25,8% до 16,1%, II степени – с 6,5 до 0%.

Магнерот® высокоэффективен в купировании сосудистых нарушений и геморрагических симптомов у пациентов с ПМК. Известно, что из геморрагических симптомов у пациентов с ПМК часто отмечают повторные носовые кровотечения, петехиально-пятнистые кровоизлияния в кожу, длительные и обильные менструальные кровотечения, повышенная кровоточивость десен и длительные кровотечения при порезах [17,18]. К сосудистым нарушениям относят липотимии, синкопэ, мигрень, головные боли (напряжения, ночные, утренние), изменение окраски кистей и стоп (бледность, гиперемия, цианоз, мраморный рисунок кожных покровов), синдром Рейно, периферическую отечность.

В ходе простого слепого плацебо-контролируемого исследования [19] наблюдали 74 пациента (31,7% мужчин) с идиопатическим ПМК. Пациентов рандомизировали на группы, получающие Магнерот® или плацебо. Средний возраст больных в основной группе составил 30,8±0,4 года. Группы были сопоставимы по возрасту и полу. Пациенты основной группы получали Магнерот® в дозе 3000 мг/сут (196,8 мг элементарного магния) в течение 6 мес.

Клинически значимое уменьшение выраженности синдрома сосудистых нарушений отмечено у 71,3% больных с ПМК. В группе плацебо частота сосудистых нарушений практически не изменилась. Тяжесть сосудистых нарушений достоверно уменьшилась после терапии препаратом Магнерот®. Так, до лечения легкая, средняя и тяжелая степени были диагностированы у 30,2, 55,9 и 13,9% пациентов соответственно, а после лечения в 16,3% случаев сосудистые нарушения отсутствовали. В 2,5 раза увеличилось число пациентов с легкой степенью тяжести, а тяжелая степень не была зарегистрирована ни у кого. Клинически значимая эффективность терапии препаратом Магнерот® на выраженность геморрагического синдрома отмечена у 81,4% больных (75% мужчин и 89,5% женщин). Подробнее результаты лечения препаратом Магнерот® представлены в таблице.

Информация о препарате	МАГНЕРОТ® (Woerwag Pharma, Германия) Магния оротат Таблетки 500 мг №20 и №50
ПОКАЗАНИЯ Инфаркт миокарда (профилактика и комплексное лечение), стенокардия, хроническая сердечная недостаточность; магнийзависимые аритмии, спастические состояния (в том числе ангиоспазм), атеросклероз, гиперлипидемия.	СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ Внутрь, с небольшим количеством жидкости. Первую неделю: по 2 таблетки 3 раза в сутки, затем по 1 таблетке 2–3 раза в сутки в течение 6 нед (не менее). Повторные курсы – после консультации врача. При ночных судорогах икроножных мышц – 2–3 таблетки вечером. Разделы: Фармакологическое действие, Побочные действия, Меры предосторожности – см. в инструкции по применению препарата.
ПРОТИВПОКАЗАНИЯ Нарушения функции почек, мочекаменная болезнь (фосфатные и магниевые-кальциевые конкременты). Возможно применение препарата Магнерот® при беременности и в период лактации, поскольку в эти периоды потребность в магии значительно увеличивается.	

Динамика частоты сосудистых и геморрагических нарушений на фоне лечения пациентов с ПМК препаратом Магнерот®				
Проявления	Группа лечения (Магнерот®, n=43)		Группа плацебо (n=41)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Сосудистые нарушения				
синдром Рейно	87,4	43,5*	87,8	87,8
изменение окраски кистей и стоп	83,7	34,9**	85,3	82,9
пастозность, отеки ног	27,9	7,08*	26,8	26,8
мигрень	27,6	6,9*	24,2	26,8
утренняя головная боль	46,0	4,6**	48,8	46,3
головная боль напряжения	71,3	23,0**	75,6	73,2
липотимия	62,1	13,8**	61,0	61,0
синкопэ	27,6	4,6*	24,2	21,9
головокружения	73,6	43,7**	75,6	75,6
Геморрагические проявления				
носовые кровотечения	30,2	23,9***	29,3	26,8
кровоточивость десен	74,4	0,08**	75,6	75,6
длительные и/или обильные менструации	20,9	2,3*	19,5	19,5

Примечание. * – $p < 0,01$; ** – $p < 0,001$; *** – $p < 0,05$.

Использование препарата Магнерот® при ХСН

Магнерот® целесообразно использовать при ХСН как источник магния, так и в качестве метаболического средства (действие оротовой кислоты). В литературе имеются указания на то, что при добавлении препарата к стандартной терапии наблюдаются положительные эффекты, однако данные исследования проведены на небольшой выборке пациентов. Так, в исследовании с участием 52 больных ХСН IV функционального класса [20] пациенты были рандомизированы на группы, получающие в дополнение к базисной терапии Магнерот® (3000 мг/сут в первый месяц, затем 1500 мг/сут) или плацебо в течение 12 мес. Клиническая симптоматика улучшилась у 38,5% пациентов получавших Магнерот®, тогда как у 56,3%, получавших плацебо, было выявлено ухудшение состояния.

Применение препарата Магнерот® привело к достоверному улучшению клинического состояния больных уже с первого месяца лечения: уменьшились сердцебиение в покое и головная боль (на 25 и 17% соответственно).

В группе препарата Магнерот® через 12 мес на 30% уменьшилось число больных с желудочковыми экстрасистолами (по данным ЭКГ покоя). В группе плацебо наблюдали отрицательную динамику продолжительности и дисперсии интервала QT на ЭКГ. На фоне терапии препаратом Магнерот® выявлено урежение частоты эпизодов ишемической депрессии сегмента ST и повышение толерантности к физической нагрузке.

Таким образом, препарат Магнерот® может использоваться в качестве перорального источника магния при состояниях, среди причин развития которых выступает недостаточное содержание магния в тканях.

Литература

- Стуров Н.В. Препараты магния – обоснование применения в кардиологической практике. Трудный пациент. 2006; 4: 11: 29–32.
- Shechter M., Sharir M., Labrador M.J. et al. Oral magnesium therapy improves endothelial function in patients with coronary artery disease. Circulation. 2000; 102: 2353–2358.
- Assadi F. Hypomagnesemia: an evidence-based approach to clinical cases. Iran J Kidney Dis. 2010; 4: 1: 13–9.
- Nielsen F.H., Milne D.B., Klevay L.M. et al. Dietary magnesium deficiency induces heart rhythm changes, impairs glucose tolerance, and decreases serum cholesterol in post menopausal women. J Am Coll Nutr. 2007; 26: 2: 121–32.
- Augus Z.S. Hypomagnesemia. J Am Soc Nephrol. 1999; 10: 1616–22.

6. Shoback D. Clinical Practice. Hypoparathyroidism. N Engl J Med. 2008; 359: 391–403.

7. Elisaf M., Panteli K., Theodorou J., Siamopoulos K.C. Fractional excretion of magnesium in normal subjects and in patients with hypomagnesemia. Magnes Res. 1997; 10: 315–20.

8. Абдуллаев Р.Ф., Рельфгат Е.Б., Бабаев З.М. Нарушения сердечного ритма и изменения интервала QT при синдроме пролапсирования митрального клапана. Кардиология. 1991; 12: 74–76.

9. Нечаева Г.И., Москвина Ю.В., Друк И.В. и соавт. Временные показатели вариабельности сердечного ритма у пациентов с аритмическим синдромом, ассоциированным с дисплазией соединительной ткани на фоне приема препарата Магнерот®. Сибирский медицинский журнал. 2011; 26: 3: 2: 59–63.

10. Нечаева Г.И., Друк И.В., Тихонова О.В. и др. Терапия препаратами магния при первичном пролапсе митрального клапана. Лечащий врач. 2007; 6: 82–84.

11. Сторожаков Г.И., Верещагина Г.С., Малышева Н.В. Стратификация риска и выбор клинической тактики у пациентов с пролапсом митрального клапана. Сердеч. недостат. 2001; 2: 6: 287–290.

12. Boudoulas H., Schaaf S.E., Stang J.M. et al. Mitral valve prolapse: cardiac arrest with long-term survival. Int. J. Cardiol. 1999; 26: 1: 37–44.

13. Basso C., Thiene G., Corrado D. et al. Juvenile sudden death by cardiovascular disease. Eur. Heart J. 2003; 14: 165–172.

14. Barrett C.C., Kirtley M., Mangham R. Mitral valve prolapsed. J La State Med. Soc. 1991; 143: 5: 41–43.

15. Cohen L., Bittermann H., Grenadier E. et al. Idiopathic magnesium deficiency in mitral valve prolapsed. Am. J. Cardiol. 1996; 57: 6: 486–487.

16. Акатова Е.В., Николин О.П., Мартынов А.И. Результаты длительного наблюдения и фармакотерапии у пациентов с идиопатическим пролапсом митрального клапана. Сибирский медицинский журнал. 2011; 26: 3: 2: 27–30.

17. Суханова Г.А. Выявление и коррекция нарушений гемостаза при мезенхимальных дисплазиях. Дис. ... канд. мед. наук. Барнаул, 1993; 235.

18. Верткин А.Л., Вилковский Ф.А., Городецкий В.В. и др. Применение магния и оротовой кислоты в кардиологии. Метод. рекомендации, 1996.

19. Акатова Е.В., Николин О.П., Мартынов А.И. Эффективность применения препарата «Магнерот®» при проявлениях синдрома сосудистых нарушений и геморрагического синдрома у больных с идиопатическим пролапсом митрального клапана. CardioСоматика. 2011; 2: 1: 13–17.

20. Стелура О.Б., Остроумова О.Д. Применение пероральных препаратов магния для лечения сердечно-сосудистых заболеваний. РМЖ. 2010; 3: 109–112.

21. Дошниц В.Л. Купирование и предупреждение пароксизмальных аритмий сердца. РМЖ. 2003; 19: 1083–1087.

22. Klevay L.M., Milne D.B. Low dietary magnesium increases supraventricular ectopy. Am J Clin Nutr. 2002; 75: 3: 550–4.

23. Lewis R., Durrin C., McLay J. et al. Magnesium deficiency may be an important determinant of ventricular ectopy in digitalised patients with chronic atrial fibrillation. Br J Clin Pharmacol. 1991; 31: 2: 200–3.