

Таблица 3. Характер побочных эффектов, наблюдавшихся при приеме Ацекардола (ОАО «СИНТЕЗ», Россия) и Аспирина кардио («Байер АГ», Германия)

№ добровольца	АС-Тромб (Т)	Аспирин кардио (R)
	Характер побочного эффекта	
1	Слабость	—
10	Тошнота, слабость	Тошнота, головная боль
15	—	Сильная слабость
16	Дискомфорт в эпигастрии	Слабость, дискомфорт в эпигастрии
Всего	3	3

Анализ субъективных ощущений добровольцев после однократного перорального приема исследуемых препаратов не выявил между ними различий. Практически одинаковые побочные эффекты наблюдались у 4 испытуемых при приеме обоих препаратов (табл. 3).

Выводы

Сравнительное фармакокинетическое исследование биодоступности нового отечественного препарата-дженерика, содержащего АСК, Ацекардола производства ОАО «Синтез» показало, что он биоэквивалентен оригинальному препарату Аспирин кардио производства «Байер АГ», Германия.

Литература

1. Барышникова Г.А. Ацетилсалициловая кислота как антитромбоцитарный препарат // Кремлевская медицина. Клинический вестник. 1999. № 2.
2. Antiplatelet TrialistsCollaboration. Collaborative overview of randomised trials

of antiplatelet therapy // Prevention of death, myocardial infarction and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients // Br. Med. J., 308, 81106 (1994).
3. Панченко Е.П. Антитромботическая терапия острых коронарных синдромов без подъема сегмента ST // Consilium Medicum. 2001. Т. 3. № 10. С. 472.
4. Шилов А.М. Вторичная профилактика инфаркта миокарда // Трудный пациент. 2006. Т. 4. № 8. С. 60–64.
5. Проведение качественных исследований биоэквивалентности лекарственных средств. Методические указания. М., 2004.
6. Cham B.E., Ross-Lee L., Bochner F., Imhoff D.M. Measurement and pharmacokinetics of acetylsalicylic acid by a novel high performance liquid chromatographic assay // Ther. Drug Monit., 2, 365–371 (1980).
7. Агафонов А.А., Пиотровский В.К. Программа M-IND оценки системных параметров фармакокинетики модельно-независимым методом статистических моментов // Хим.-Фарм. журнал. 1991. № 10. С. 16.
8. Dubovska D., Piotrovskij V. K., Gajdos M., Krivosikova Z., Spustova V., Trnovec T. Pharmacokinetics of acetylsalicylic acid and its metabolites at low doses: a compartmental modeling // Methods Find. Exp. Clin. Pharmacol., 17, 67–77 (1995).
9. Антитромбоцитарная терапия ацетилсалициловой кислотой. Фармакокинетика / под ред. проф. М.Я. Руды. М., 1998.
10. Edgar B., Bogentoft C., Lagerstrom P.O. Comparison of two enteric-coated acetylsalicylic acid preparations by monitoring steady-state levels of salicylic acid and its metabolites in plasma and urine // Biopharm. Drug Dispos., 5(3), 251–60 (1984).
11. Cerletti C., Dell'Elba G., Manarini S., Pecce R., Di Castelnuovo A., Scorpiglione N., Feliziani V., de Gaetano G. Pharmacokinetic and pharmacodynamic differences between two low dosages of aspirin may affect therapeutic outcomes // Clin. Pharmacokinet., 42(12), 1059–70 (2003).
12. Ross-Lee L.M., Elms M.J., Cham B.E., Bochner F., Bunce I.H., Eadie M.J. Plasma levels of aspirin following effervescent and enteric coated tablets, and their effect on platelet function // Eur. J. Clin. Pharmacol., 23(6), 545–51 (1982).

Препараты магния – обоснование применения в кардиологической практике

Н.В. Стуров

Кафедра общей и клинической фармакологии РУДН, Москва

К сожалению, на протяжении длительного периода времени магнию (Mg²⁺) не уделялось столько внимания, как всем остальным металлам, что во многом было предопределено трудностями в установлении его концентрации в плазме и тем, что, будучи полученным, данный показатель довольно косвенно отражал сложную схему распределения Mg²⁺ в организме, начиная с неравномерного распределения по органам и тканям и заканчивая вне- и внутриклеточным уровнем. Картину дополняла сложная кинетика Mg²⁺, от кишечной абсорбции до экскреции с мочой [1].

К настоящему времени физиологическая активность магния изучена очень хорошо. Являясь универсальным регулятором обменных процессов в организме, Mg²⁺ участвует в энергетическом (комплексирование с АТФ и активация АТФ-аз, окислительное фосфорилирование, гликолиз), пластическом (синтез белка, липидов, нуклеиновых кис-

лот), электролитном обменах. Играя роль естественного антагониста кальция, магний принимает участие в расслаблении мышечного волокна, снижает агрегационную способность тромбоцитов, поддерживает нормальный трансмембранный потенциал в электровозбудимых тканях [2]. Рассмотрим подробнее роль магния в функционировании органов системы кровообращения.

Магний влияет на эндотелий, который играет ключевую роль в сосудистом гомеостазе, в т. ч. за счет продукции оксида азота и участия в управлении агрегацией тромбоцитов. Нормальная работа эндотелиоцитов невозможна в условиях атеросклеротического перерождения сосудистой стенки. В рандомизированном двойном слепом исследовании была изучена эндотелий-зависимая дилатация плечевой артерии на фоне приема препарата магния и в группе сравнения. Было показано, что через 6 месяцев приема препаратов магния этот показатель увеличился на 15,5 ± 12,0 % (p < 0,01), а у лиц из группы плацебо-контроля прирост составил 4,4 ± 2,5 % в сравнении с исходным уровнем. Была продемонстрирована линейная корреляция между степенью эндотелий-зависимой вазодилатации и концентрацией внутриклеточного Mg²⁺ [3]. Хочется отметить, что эндотелиальная дисфункция имеется у всех кардиологических больных и, несмотря на то, что в общемедицинской практике сегодня оценить ее степень не представляется возможным, нельзя пренебрегать данными о способности ряда лекарственных средств положительно влиять на работу эндотелиоцитов.

Представляет интерес возможная антиатерогенная активность магния. Согласно результатам исследования The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC), гипوماгнемия сопровождается развитием ишемической болезни сердца (ИБС). Подобный вывод был сделан на основании наблюдения 13 922 пациентов на протяжении 4–7 лет с учетом социodemографических характеристик, вредных привычек, уровней холестерина, фибриногена и других фак-

Информация о препарате

МАГНЕРОТ (Wörwag Pharma, Германия)

Магния оротат

Таблетки 500 мг № 20

ПОКАЗАНИЯ

Инфаркт миокарда (профилактика и комплексное лечение), стенокардия, хроническая сердечная недостаточность; магнийзависимые аритмии, спастические состояния (в т. ч. ангиоспазм), атеросклероз, гиперлипидемия.

ПРОТИВПОКАЗАНИЯ

Нарушения функции почек, мочекаменная болезнь (фосфатные и магниевые-кальциевые конкременты). Применение при беременности и кормлении грудью: возможно по показаниям.

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 4–6 недель (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.

торов [4]. В дополнение известно, что наиболее выраженный дефицит магния имеется у лиц с повышенным содержанием атерогенных липидов [5].

Известно, что у пациентов с эссенциальной артериальной гипертензией (АГ) наблюдается снижение плазменной концентрации магния, калия, 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 [6]. Несмотря на отсутствие единого подхода к оценке роли гипомagneмии при АГ, необходимость коррекции электролитного обмена, особенно нарушений, связанных с приемом диуретиков, является очевидной [7].

Гипомagneмия усиливается при сахарном диабете типа 2, который стал частым спутником больных с кардиоваскулярной патологией старших возрастов [8]. Недостаток магния сопряжен с нарушенной толерантностью к глюкозе [9], а препараты магния способны улучшать инсулинозависимую утилизацию.

Нехватка магния при сердечной недостаточности свидетельствует в пользу того, что это заболевание является, как правило, результатом прогрессирования ИБС и/или АГ, а также их осложнений [10]. Степень гипомagneмии может служить показателем тяжести заболевания и отчасти объяснять выраженность симптоматики, поскольку Mg^{2+} повышает диурез [11]. Назначение магнийсодержащих препаратов особенно оправданно при длительном приеме сердечных гликозидов, которые провоцируют гипомagneмию и последующие нарушения ритма, связанные с дефицитом иона [12].

Точный механизм влияния магния на ритм до сих пор неизвестен, однако понятно, что этот эффект осуществляется посредством воздействия на транспорт натрия, калия и кальция, т. е. на ионы, формирующие потенциал действия. В качестве антиаритмика соли магния чаще всего используются при пируэт-желудочковой аритмии torsades de pointes (препарат выбора) благодаря способности угнетать развитие следовых деполяризаций, уко-

Сердцу нужна любовь и МАГНЕРОТ®

WÖRWAG
PHARMA
www.woerwagpharma.ru



Защищает Ваше сердце

рачивая длительность интервала QT [13, 14]. Магний может использоваться как при врожденном синдроме удлиненного интервала QT, так и при ятрогенном его варианте, вызванном применением антиаритмиков I класса и других лекарственных средств.

Препараты магния назначают для лечения аритмий, спровоцированных дигиталисной интоксикацией [15]: функция калий-натриевой помпы восстанавливается под воздействием ионов Mg^{2+} [16].

Развивающийся при злоупотреблении алкоголем дефицит Mg^{2+} играет определенную роль в формировании многих осложнений хронической интоксикации этанолом (от поведенческих реакций до миопатий), в т. ч. в развитии абстинентного синдрома и аритмий [17].

Назначение препаратов магния представляет собой своеобразную заместительную терапию и в качестве цели преследует коррекцию его нормального уровня и восстановление физиологических процессов, в которых Mg^{2+} принимает активное участие [18]. В кардиологии используют антиишемический, антиаритмический, гипотензивный, диуретический эффекты магния, которые достигаются и в отсутствии явных признаков дефицита этого металла и, скорее всего, являются следствием антагонизма с кальцием, но далеко не исчерпываются лишь этим механизмом. Препараты магния активны как в urgentных ситуациях (внутривенное введение), так и при постоянном приеме внутрь в комбинированной терапии сердечно-сосудистой патологии.

Общее содержание магния в организме составляет около 24 г, 39 % приходится на внутриклеточный пул. До 60 % магния находится в костной ткани, 20 % – в мышечной, 0,8 % – в плазме крови и эритроцитах. Суточная потребность в Mg^{2+} составляет 300 мг для женщин, 350 мг для мужчин и возрастает при беременности, занятии спортом. Наиболее богаты магнием злаковые культуры, бобовые, зелень, орехи, шоколад. Усвояемость магния из пищевых продуктов составляет 30–35 %. Она может увеличиваться под влиянием витамина B_6 , молочной, аспарагиновой, оротовой кислот [19, 20].

Несмотря на то что магний широко распространен в природе, его дефицит в человеческой популяции встречается в 16–42 % [21]. Это связано с составом пищи: одни продукты располагают малым содержанием магния, другие – первоначально достаточным его количеством, но не выгодным в плане сопутствующих ионов кальция и фосфатов, некоторых липидов и протеинов, уменьшающих абсорбцию магния из кишки. Возрастное замедление моторики желудочно-кишечного тракта, дисбактериозы, полиэтиологичный синдром мальабсорбции дополнительно снижают всасывание Mg^{2+} . К другим факторам, способствующим гипомagneмии, относят пребывание в помещениях с жарким микроклиматом, злоупотребление алкоголем, беременность, лактацию, нерациональную гипокалорийную диету, стресс и синдром хронической усталости [22].

Mg^{2+} выводится с мочой: суточная экскреция составляет около 100 мг и потенцируется катехоламинами, глюкокортикоидами, что лежит в основе стрессовой гипомagneмии; при дефиците магния почечная его экскреция снижается вплоть до нуля. Другим клинически значимым путем элиминации служит потоотделение.

Применение оротата магния началось в СССР в 1960-х гг. Преимущественно препарат использовался в терапии сердечной недостаточности, в т. ч. вызванной алкогольной кардиомиопатией. На модели алкогольного повреждения сердца у животных было показано, что одной из причин заболевания яв-

ляется нарушение синтеза РНК в кардиомиоцитах, а оротовая кислота необходима для нормального хода данного процесса. Хорошие результаты в те годы в отечественных исследованиях были получены при применении препарата у пациентов: при инфаркте миокарда снижалась летальность и риск развития застойной сердечной недостаточности, была продемонстрирована эффективность при клапанных пороках сердца. В дальнейшем спектр благоприятных эффектов расширился.

Действительно, оротовая кислота (которую называют также витамином B_{13}), помимо участия в обмене магния, обладает собственной метаболической активностью: соединение является одним из метаболитических предшественников пиримидиновых нуклеотидов, т. е. в конечном счете необходимо для нормального хода анаболических процессов. На уровне сердечной мышцы эффект выражается в повышении синтеза белка и АТФ [23]. Анаболическая активность оротовой кислоты с успехом используется, например, у спортсменов с целью повышения работоспособности и конкурирует с таковой у стероидных препаратов. Установлено, что оротовая кислота поддерживает холестерин в коллоидном состоянии, что, возможно, препятствует его отложению в сосудистой стенке. Положительно и то, что магниевая соль оротовой кислоты слабо растворима в воде, поэтому практически не обладает послабляющим эффектом, хорошо всасывается и дает оротат и Mg^{2+} непосредственно в клетке.

Оротат магния (Магнерот) сочетает в себе все описанные выше свойства Mg^{2+} и оротовой кислоты [24], чем предопределяется широта терапевтических эффектов. Так, в комплексной терапии ИБС на фоне приема препарата урежается частота приступов стенокардии и потребность в сублингвальном нитроглицерине. Препарат используется в комбинированном лечении некоторых видов нарушений сердечного ритма, АГ, сердечной недостаточности различного генеза, благоприятно влияет на уровень глюкозы крови при сахарном диабете 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 и достаточно дешевы. В нашей стране накоплен большой опыт применения Магнерота, особенно в использовании препарата при наиболее распространенных в кардиологии нозологиях. Можно выделить группы пациентов, у которых назначение препарата Магнерот в качестве компонента комбинированной терапии будет наиболее успешным [25]:

- дефицит ионов Mg^{2+} (клиническая картина, гипомagneмия, снижение экскреции Mg^{2+} с мочой);
- сочетание АГ с гиперлипидемией, проявлениями ишемии миокарда;
- сочетание АГ с нарушением толерантности к глюкозе или сахарным диабетом типа 2;
- наличие хронической алкогольной интоксикации, хронический стресс (профилактика стресс-индуцированных сердечно-сосудистых осложнений).

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 недель позволило добиться снижения АД со 157,8/88,3 мм рт. ст. до 125,6/82,8 мм рт. ст. [26]. Параллельно достигалось урежение сердечного ритма, что подтверждено результатами других работ [27].

Эффективность Магнерота была продемонстрирована у пожилых пациентов обоего пола со стенокардией III функционального класса и АГ II

степени при его добавлении к основным препаратам. В итоге назначение Магнерота в течение 5 недель привело к уменьшению частоты приступов стенокардии в среднем с 11,2 до 1,9 в неделю и снижению потребности в нитросорбиде с 80 до 32 мг/сут; количество нитроглицерина, использованного каждым больным за время приема препарата, составило в среднем 29 таблеток, в то время как в контрольной группе за этот же период больные приняли по 53 таблетки. Достигнутый терапевтический эффект сохранялся в течение двух недель после отмены Магнерота [28].

Во многих исследованиях Магнерот демонстрировал эффективность в комбинированной терапии больных после перенесенного инфаркта миокарда [29], причем особого внимания заслуживает профилактическая активность в отношении аритмий, нормализация фракции выброса и уменьшение конечного систолического и диастолического объема [30], что особенно важно в восстановительный период после инфаркта миокарда.

Литература

1. *Фогорос Р.Н.* Антиаритмические средства. Изд. 2-е, исп / пер. с англ. М.: Издательство БИНОМ – Невский Диалект, 2002. 190 с.
2. Физиология человека / под ред. Н.А. Агаджаняна, В.И. Циркина. Спб.: Сотис, 1998. 528 с.
3. *Shechter M., Sharir M., Labrador M.J. et al.* Oral magnesium therapy improves endothelial function in patients with coronary artery disease // *Circulation*, Nov 2000; 102: 2353–2358.
4. *Liao F., Folsom A.R., Brancati F.L.* Is low magnesium concentration a risk factor for coronary heart disease? The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study // *Am Heart J*. 1998 Sep;136(3):480–90.
5. *Ueshima K.* Magnesium and ischemic heart disease: a review of epidemiological, experimental, and clinical evidences // *Magnes Res*. 2005 Dec;18(4):275–84.
6. *Ekmekci O.B., Donma O., Tunckale A.* Angiotensin-converting enzyme and metals in untreated essential hypertension // *Biol Trace Elem Res*. 2003 Dec;95(3):203–10.
7. *Hadj A., Pepe S., Marasco S., Rosenfeldt F.* The principles of metabolic therapy for heart disease // *Heart Lung Circ*. 2003;12 Suppl 2:S55–62.
8. *Head K.A.* Peripheral neuropathy: pathogenic mechanisms and alternative therapies // *Altern Med Rev*. 2006 Dec;11(4):294–9.
9. *Ma B., Lawson A.B., Liese A.D. et al.* Dairy, magnesium, and calcium intake in relation to insulin sensitivity: approaches to modeling a dose-dependent association // *Am J Epidemiol*. 2006 Sep 1;164(5):449–58.
10. *Witte K.K., Clark A.L.* Micronutrients and their supplementation in chronic cardiac failure. An update beyond theoretical perspectives // *Heart Fail Rev*. 2006 Mar;11(1):65–74.
11. *Sueta C.A., Clarke S.W., Dunlap S.H.* Effect of acute magnesium administration on the frequency of ventricular arrhythmia in patients with heart failure // *Circulation*, Feb 1994; 89: 660–666.
12. *Iezhitsa I.N.* Potassium and magnesium depletions in congestive heart failure-pathophysiology, consequences and replenishment // *Clin Calcium*. 2005 Nov;15(11):123–33.
13. *Shechter M.* Does magnesium have a role in the treatment of patients with coronary artery disease? // *Am J Cardiovasc Drugs*. 2003;3(4):231–9.
14. *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 Apr;48(2):112–7.
15. *Roberts D.M., Buckley N.A.* Antidotes for acute cardenolide (cardiac glycoside) poisoning. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006 Oct 18;(4):CD005490.
16. *Zehender M., Meinertz T., Just H.* Magnesium deficiency and magnesium substitution. Effect on ventricular cardiac arrhythmias of various etiology // *Herz*. 1997 Jun;22 Suppl 1:56–62.
17. *Petroianu A., Barquete J., Plentz E.G.* Acute effects of alcohol ingestion on the human serum concentrations of calcium and magnesium // *J Int Med Res*. 1991 Sep-Oct;19(5):410–3.
18. *Метелица В.И.* Справочник по клинической фармакологии сердечно-сосудистых лекарственных средств. 2-е изд., перераб. и доп. М.: Издательство Бином – Невский Диалект, 2002. 926 с.
19. Метаболизм магния и терапевтическое значение его препаратов. М.: ИД Медпрактика-М, 2002. 28 с.
20. Применение магния и оротовой кислоты в кардиологии. М.: ИД Медпрактика-М, 2002. 20 с.
21. *Engstrom A.M., Tobelmann R.C.* Nutritional consequences of reducing sodium intake // *Ann Intern Med*. 1983 May;98(5 Pt 2):870–85.
22. *Bourre J.M.* 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 Sep-Oct;10(5):377–85.
23. *Rosenfeldt F.L.* Metabolic supplementation with orotic acid and magnesium orotate // *Cardiovasc Drugs Ther*. 1998;12(Suppl 2):147–52.
24. *Classen H.G.* 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. С. 103–104.
26. *Погорелко О.И.; Орлов В.А., Шутько В.Ю. и соавт.* Применение препарата магнерот в терапии больных ишемической болезнью сердца с метаболическим кардиоваскулярным синдромом // *Актуальные вопросы клинической железнодородной медицины*. МПС., ЦКБ. 2000. Т. 5. С. 223–233.
27. *Терапия магниемуморатом. 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. вести*. 2001. № 1. С. 71–74.
29. *Шилов А. М. и соавт.* Применение препаратов магния для профилактики нарушений ритма сердца у больных острым инфарктом миокарда // *Российский кардиологический журнал*. 2002. № 1. С. 16–19.
30. *Рагозина Н.П., Чуринов К.В., Чурина С.К.* Пероральные препараты магния при остром инфаркте миокарда: влияние на течение заболевания и развитие аритмий // *Вестник аритмологии*. 2000. № 19. С. 23–28.