

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ МАГНИЯ ОРОТАТА В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ С ОЖИРЕНИЕМ И ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

Проф. П. Г. КРАВЧУН, Д. В. ОЛЬХОВСКИЙ, С. А. КРАПИВКО, доц. Е. Ю. БОРЗОВА

*Харьковский национальный медицинский университет,  
Городская клиническая больница № 27, Харьков*

**Показан положительный эффект препарата магния оротата у пациентов с гиперурикемией, артериальной гипертензией и ожирением на фоне хронической сердечной недостаточности, что сказалось на показателях, отражающих степень урикемии, артериальной гипертензии и ожирения. Сделан вывод о целесообразности назначения препарата магния оротата больным артериальной гипертензией с ожирением и хронической сердечной недостаточностью к стандартной терапии данного комплекса заболеваний.**

*Ключевые слова: магния оротат, гиперурикемия, артериальная гипертензия, ожирение, хроническая сердечная недостаточность.*

Большинство исследований, проводимых в последнее время, подтверждают роль мочевой кислоты как фактора риска сердечно-сосудистых заболеваний [1]. Связь между уровнем мочевой кислоты (УМК) и сердечно-сосудистой заболеваемостью наблюдалась по крайней мере в 20 эпидемиологических и клинических исследованиях, включавших свыше 100 000 пациентов [2, 3].

В настоящее время не существует единого мнения экспертов о необходимости лечения «асимптомной» гиперурикемии (ГУ) или бестопусной подагры. Это нашло отражение в последних рекомендациях Европейской противоревматической лиги (EULAR, 2006) относительно лечения подагры, где показаниями к снижению УМК в плазме крови являются рецидивирующие суставные атаки, наличие артропатий, тофусов или типичных рентгенографических изменений в костях.

Классическая картина хронической подагры развивается лишь через 5–30 лет после повышения УМК в плазме крови [4]. Кроме того, от первого до повторного приступа артрита часто проходит 2–3 года [5]. Нередко все это время больные не получают адекватного лечения. Это значит, что больные с «асимптомной» ГУ подвергаются повышенному риску развития сердечно-сосудистых заболеваний, что существенно ухудшает их прогноз.

Согласно рекомендациям EULAR (2006) аллопуринол является основным урикодепрессивным препаратом для снижения хронической ГУ. Однако прием аллопуринола может сопровождаться синдромом гиперчувствительности к нему, который проявляется эритематозной десквамативной сыпью с зудом — от умеренного до тяжелого токсического эпидермального некролиза, лихорадкой, гепатитом, эозинофилией, ухудшением работы почек.

Оротовая кислота (витамин В<sub>13</sub>) — природный метаболит, промежуточный продукт в образовании пиримидиновых нуклеотидов. Формирование пуриновых нуклеотидов тесно связано с синтезом пиримидиновых нуклеотидов [6]. В регуляции этой взаимосвязи важную роль играет 5-фосфорибозилпирофосфат, путем связывания которого можно получить гипоурикемический эффект. Оротовая кислота также увеличивает урикозурию. Появление в Украине препарата магниевого соли оротовой кислоты открывает дополнительные перспективы в лечении больных с ГУ.

Целью исследования стало повышение эффективности терапии больных с артериальной гипертензией (АГ) и ожирением (ОЖ) с признаками хронической сердечной недостаточности (ХСН) путем применения в комплексной терапии препарата магния оротата (МО).

В исследовании принимали участие больные, находившиеся на стационарном лечении в городской клинической больнице № 27 г. Харькова (клиническая база кафедры внутренней медицины № 2, клинической иммунологии и аллергологии ХНМУ). Было обследовано 104 пациента с АГ, из которых у 18 (17,31%) было диагностировано ОЖ, у 12 (11,54%) — избыточная масса тела (ИМТ) и 74 (71,15%) пациента имели определенные признаки ОЖ и ХСН. Среди обследованных было 63 (60,58%) женщины и 41 (39,42%) мужчина в возрасте от 22 до 72 лет, средний возраст пациентов составил 55,64±5,43 года.

Пуриновый обмен оценивали на основании УМК, определяемого в образцах плазмы венозной крови больных, взятой натощак из кубитальной вены. Повышение УМК в крови более 0,5 ммоль/л у мужчин и 0,4 ммоль/л у женщин принимали за ГУ [7].

Диагноз ОЖ ставили при значении индекса массы тела 30 кг/м<sup>2</sup> и более согласно классификации ВОЗ.

Для определения ОЖ были использованы критерии Экспертной комиссии национальной образовательной программы США по выявлению, оценке и лечению гиперхолестеринемии у взрослых (Adult Treatment Panel – АТР III) [8].

У всех пациентов проводилась комплексная оценка углеводного обмена, которая включала определение уровня глюкозы в венозной крови и иммунореактивного инсулина в плазме венозной крови натощак с последующим расчетом индекса чувствительности к инсулину (ИЧИ) по методу НОМА [9].

Гипертриглицеридемия и гипоальфахолестеринемия определялись при уровне триглицеридов (ТГ) выше 1,65 ммоль/л и/или уровне холестерина липопротеидов высокой плотности (ХЛВП) ниже 0,99 ммоль/л [8].

Функциональный класс (ФК) ХСН определяли согласно Классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца NYHA (1964): I ФК определен у 20 (19,23%) больных, II ФК – у 30 (28,85%), III ФК – у 24 (25,96%), IV ФК – 0.

Пациентам с выявленной ГУ и пациентам с АГ, ОЖ и ХСН в дополнение к стандартной терапии больных АГ, ОЖ и ХСН при отсутствии противопоказаний назначался магния оротат. Лечение согласно рекомендациям относительно приема препарата проводилось курсами по 3 нед. В первую неделю приема препарата его суточная доза составила 3 г/сут, затем при отсутствии побочных действий препарата пациента переводили на поддерживающую дозу 1,5 г/сут.

Контроль гиперурикемии и объективное обследование проводили в среднем через 3 нед и через 3 мес после начала приема препарата. Также по истечении 3 мес у пациентов определяли уровень артериального давления, глюкозы, ТГ и липопротеидов высокой плотности натощак.

Полученные данные обрабатывали на персональном компьютере с помощью программы Microsoft Office Excel 2003.

ГУ была выявлена у 64 (61,53%) пациентов, среди которых 42 (40,38%) женщины и 22 (21,15%) мужчины.

Противопоказаний к назначению магния оротата не зафиксировано, поэтому все 64 пациента с ГУ дополнительно к стандартной терапии получали магния оротат.

Уже после трехнедельного приема МО практически у всех пациентов (у 53 из 64 пациентов) УМК снизился до нормальных показателей, а после трехмесячного приема препарата ГУ не выявлена ни у одного пациента (табл. 1).

Изучая показатели ОЖ и АГ в динамике лечения, мы получили ряд позитивных изменений. Но для более показательного результата мы дополнительно разделили больных на две группы: группу пациентов без ГУ, которые получали стандартную терапию, и группу пациентов с ГУ, которые наряду со стандартной терапией получали МО (табл. 2).

Результаты анализа показателей артериального давления больных с АГ, ОЖ и ХСН в динамике показали, что уже после трехнедельного лечения показатели САД, ДАД и частота сердечных сокращений (ЧСС), как и УМК, снизились и были статистически ниже ( $p < 0,001$ ) в группе обследованных с ГУ и МО, чем в группе без ГУ и без МО. Интересно, что ЧСС в 1,14 раза была выше в группе со стандартной терапией, чем у пациентов с дополнительным назначением МО, что также может свидетельствовать о снижении потребности миокарда в кислороде и наличии позитивного хронотропного эффекта МО.

При анализе данных углеводного и жирового обмена также обнаружены определенные позитивные изменения в группе пациентов, которые принимали МО. Изменения после третьей недели лечения имелись лишь со стороны углеводного обмена. Так, показатели глюкозы натощак в группе с ГУ

Таблица 1

**Количество случаев гиперурикемии и средние уровни мочевой кислоты в динамике лечения в группах обследованных**

Показатель	Группы обследованных (n = 104)					Всего случаев ГУ
	Больные с АГ + ИМТ (n = 12)	Больные с АГ + ОЖ (n = 18)	Больные с АГ + ОЖ + ХСН (n = 74)			
			I ФК (n = 20)	II ФК (n = 30)	III ФК (n = 24)	
ГУ-1	6	11	10	17	20	64
УМК-1, ммоль/л	0,41±0,024	0,49±0,020	0,512±0,040	0,525±0,020	0,537±0,020	
ГУ-2	0	2	1	3	5	11
УМК-2, ммоль/л	0,312±0,045	0,327±0,018	0,325±0,021	0,387±0,022	0,391±0,047	
ГУ-3	0	0	0	0	0	0
УМК-3, ммоль/л	0,298±0,087	0,322±0,048	0,321±0,03	0,351±0,015	0,344±0,041	

Примечание. Количество случаев ГУ-1 и показатель УМК-1 определялись при первичном обследовании, ГУ-2 и УМК-2 – через 3 нед после лечения, ГУ-3 и УМК-3 – через 3 мес.

## Показатели уровня мочевой кислоты, артериального давления, углеводного и жирового обменов и индекса чувствительности к инсулину у обследованных в динамике лечения

Показатели	Обследованные (n = 104)					
	с ГУ и МО (n = 64)			без ГУ и без МО (n = 40)		
	до лечения	через 3 нед	через 3 мес	до лечения	через 3 нед	через 3 мес
УМК, ммоль/л	0,524±0,0167	0,368±0,0312	0,312±0,022	0,329±0,0249	0,315±0,0249	0,311±0,027
ХЛВП, ммоль/л	0,9±0,17	0,9±0,11	1,37±0,14 <sup>#</sup>	1,0±0,19	0,9±0,14	1,12±0,11
ТГ, ммоль/л	2,73±0,3	2,67±0,8	1,87±0,18 <sup>#</sup>	2,71±0,52	2,69±0,6	2,01±0,61
Глюкоза, ммоль/л	6,1±1,5	5,5±0,87	4,4±1,12	5,98±1,8	5,6±0,71	4,8±1,88
ИЧИ, усл. ед.	3,75±2,2	—	2,1±0,68 <sup>*</sup>	3,81±2,1	—	2,8±0,54
ЧСС в мин	96,87±16,1	74,22±4,5 <sup>*</sup>	67,47±1,2 <sup>*</sup>	94,54±12,1	84,1±8,7	73,3±4,1
САД, мм рт. ст.	155,96±3,7	130,56±5,6 <sup>*</sup>	130,2±2,1 <sup>*</sup>	151,15±2,9	138,9±4,1	133,1±2,0
ДАД, мм рт. ст.	101,23±1,93	85,1±5,1 <sup>*</sup>	70,5±4,7 <sup>*</sup>	99,8±1,75	90,7±8,9	75,5±1,2

Примечание. <sup>#</sup> различия статистически достоверны на уровне  $p < 0,05$ ; <sup>\*</sup>  $p < 0,001$  по сравнению с группой обследованных без ГУ и без МО.

и МО снизились на 14,06%, тогда как в группе без дополнительного приема МО — лишь на 11,11%. Более информативные показатели мы получили после лечения больных через 3 мес. Вместе с нормализацией УМК в группе больных с ГУ и МО уровень ТГ снизился на 31,5%, уровень ХЛВП повысился на 34,31%. В то время как в группе пациентов без ГУ, которые получали стандартную терапию АГ, ОЖ и ХСН, изменения были менее значительны: уровень ТГ снизился на 25,83%, уровень ХЛВП повысился на 9,82%. Показатель ИЧИ в группе пациентов с ГУ и МО был статистически меньше ( $p < 0,001$ ), чем в группе пациентов без ГУ и дополнительного назначения МО.

Полученные данные свидетельствуют о связи между УМК, АГ, дислипидемии и инсулинорезистентности, что совпадает с данными других авторов [10, 11]. Также в литературе известна связь ГУ с такими состояниями, как повышение активности симпатической части вегетативной нервной

системы [12, 13], значительное высвобождение тромбоксана А2 [14], который способствует продукции свободных радикалов кислорода и цитокинов. В свою очередь, окислительный стресс, стимулируя окисление холестерина липопротеидов низкой плотности в интима сосудов, инициирует доклиническую стадию атеросклероза [15].

Таким образом, в результате проведенных исследований можно сделать следующие выводы.

Для групп пациентов высокого риска сердечно-сосудистых осложнений понимание прогностической значимости гиперурикемии предопределяет необходимость динамического определения уровня мочевой кислоты и своевременного назначения эффективной метаболической терапии.

Комбинированная терапия больных артериальной гипертензией, ожирением при хронической сердечной недостаточности является более эффективной при дополнительном назначении магния оротата.

## Литература

1. Дроздов В. Н. Обмен мочевой кислоты у больных гипертонической болезнью с метаболическим синдромом: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук.— М., 1999.— 23 с.
2. Serum uric acid and cardiovascular events in successfully treated hypertensive patients / M. H. Alderman, H. Cohen, S. Madhavan, S. Kivlighn // Hypertension.— 1999.— Vol. 34.— P. 144–150.
3. Serum uric acid and risk for cardiovascular disease and death: The Framingham Heart Study / B. F. Cullerton, M. G. Larson, W. B. Kannel, D. Levy // Ann. Intern. Med.— 1999.— Vol. 131.— P. 7–13.
4. Harris M. D., Siegel L. B., Alloway J. A. Gout and hyperuricemia // Am. Fam. Physician.— 1999.— № 15.— P. 925–934.
5. Van Doornum S., Ryan P. F. Clinical manifestations of gout and their management // Med. J. Aust.— 2000.— № 172 (10)— P. 493–497.
6. Березов Т. Т., Коровкин Б. Ф. Биологическая химия: Учебник.— 3-е изд., перераб. и доп.— М.: Медицина, 1998.— С. 704.
7. Нормативно-директивные правовые документы. Клиническая лабораторная диагностика (I и II части).— К.: Мединформ, 2003.
8. The Expert Panel. Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). Final report // Circulation.— 2002.— Vol. 106.— P. 3143–3421.
9. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man / D. R. Matthews, J. P. Hosker, A. S. Rudenski et al. // Diabetologia.— 1985.— Vol. 28.— P. 412–419.

10. Федорова Н. Е., Григорьева В. Д. Подагра: современные представления, лечение на разных этапах заболевания // *Терапевт. арх.*— 2002.— № 74 (2).— С. 9–13.
11. Подагра: патогенез, клиника, лечение / Н. Шостак, Т. Логинова, В. Хоменко, А. Рябкова // *Врач.*— 2005.— № 4.— С. 42–44.
12. Кудаева Ф. М., Барскова В. Г., Гордеев Л. В. Современные представления о факторах, обуславливающих поражение почек при подагре // *Терапевт. арх.*— 2005.— № 5.— С. 90–95.
13. Тубулоинтерстициальный нефрит и артериальная гипертония — клиническое и популяционное значение / Н. А. Мухин, И. М. Балкаров, А. Н. Бритов и др. // *Терапевт. арх.*— 1997.— № 6.— С. 5–10.
14. Синяченко О. В., Баршгов Э. Ф. Подагра.— Донецк: Донеччина, 1994.— 246 с.
15. Goya W. S. Serum uric acid is not an independent risk factor for coronary heart disease // *Current. Hypertension Reports.*— 2001.— № 3.— P. 190–196.

### **ЕФЕКТИВНІСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ МАГНІЯ ОРОТАТА В ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ З ОЖИРІННЯМ І ХРОНІЧНОЮ СЕРЦЕВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ**

П. Г. КРАВЧУН, Д. В. ОЛЬХОВСЬКИЙ, С. О. КРАПИВКО, О. Ю. БОРЗОВА

Показано позитивний ефект препарату магнія оротата у пацієнтів з гіперурикемією, артеріальною гіпертензією та ожирінням на тлі хронічної серцевої недостатності, що позначилось на показниках, які відображають ступінь урикемії, артеріальної гіпертензії та ожиріння. Зроблено висновок про доцільність призначення препарату магнія оротата хворим на артеріальну гіпертензію з ожирінням і хронічною серцевою недостатністю до стандартної терапії цього комплексу захворювань.

Ключові слова: магнія оротат, гіперурикемія, артеріальна гіпертензія, ожиріння, хронічна серцева недостатність.

### **EFFICACY OF MAGNESIUM OROTATE IN TREATMENT OF ARTERIAL HYPERTENSION ACCOMPANIED BY OBESITY AND CHRONIC HEART FAILURE**

P. G. KRAVCHUN, D. V. OLKHOVSKY, S. A. KRAPIVKO, E. Yu. BORZOVA

A positive effect of magnesium orotate, manifested by the indices reflecting the degree of uricemia, arterial hypertension and obesity, was shown in patients with hyperuricemia, arterial hypertension and obesity against a background of chronic heart failure. The authors conclude about reasonability of magnesium orotate administration in patients with arterial hypertension and obesity and chronic heart failure together with the standard therapy for this complex of diseases.

Key words: magnesium orotate, hyperuricemia, arterial hypertension, obesity, chronic heart failure.

Поступила 15.06.2009