

И.И. Князькова, д. мед. н., профессор, кафедра клинической фармакологии и внутренней медицины, Харьковский национальный медицинский университет

Магний в терапии сердечно-сосудистых заболеваний

Магний, наряду с кальцием, калием и натрием, относится к эссенциальным микроэлементам, определяющим жизнедеятельность организма в целом. Магний является универсальным регулятором биохимических и физиологических реакций, протекающих во всем организме. Установлено более 500 видов белков, взаимодействующих с магнием и принимающих участие более чем в 100 различных молекулярных каскадах клеток.

С дефицитом магния в организме ассоциируется большое количество расстройств. Широкая распространенность и полисистемность клинической реализации недостаточности магния предопределяет особую актуальность дефицита магния и терапевтической коррекции. Наиболее ранними признаками магниевых дефицита являются нарушения функционирования нервной, сердечно-сосудистой систем, формирование дисплазии соединительной ткани.

Несмотря на доступность многих продуктов, содержащих магний, его дефицит (то есть концентрация в сыворотке крови <0,74 ммоль/л) обнаруживается у 2,5-15% лиц в общей популяции. Так, в Соединенных Штатах Америки распространенность недостаточного потребления магния для взрослых составляет около 64% среди мужчин и 67% среди женщин; среди лиц в возрасте >71 года цифра возрастает до 81 и 82% для мужчин и женщин соответственно. Наиболее распространенным является алиментарный дефицит магния вследствие недостаточного его содержания в воде, продуктах питания или недооказания, а также избыток поступающих с пищей кальция, натрия, белка или животных жиров, существенно снижающих его абсорбцию в желудочно-кишечном тракте. Потребность в магнии возрастает в среднем на 150 мг/сут при физическом перенапряжении, остром и хроническом стрессе, синдроме хронической усталости, несбалансированных ограничительных диетах, воздействии высоких температур (жаркий климат), злоупотреблении алкоголем. Поддержание необходимого уровня нутриентов в рационе питания является одним из ведущих направлений профилактики хронических заболеваний у населения.

Рекомендуемые среднесуточные нормы потребления магния (мг):

- дети до 12 мес – 55-70;
- от 1 до 3 лет – 150;
- от 4 до 6 лет – 200;
- от 7 до 10 лет – 250;
- от 11 до 17 лет – 300;
- мужчины – 350;
- женщины – 300;
- беременные и кормящие женщины – 450.

Методы определения содержания магния в организме

В клинических условиях для изучения содержания магния в организме используются:

- анализ сыворотки крови и ее форменных элементов;
- анализ мочи и нагрузочный тест с сульфатом магния.

Отмечено, что показатель концентрации магния в сыворотке крови не точно отражает уровень внутриклеточного микроэлемента, который составляет >99% от общего количества магния в организме человека, поэтому в большинстве случаев дефицит магния в обычных клинических ситуациях не диагностируют.

Более надежным методом выявления дефицита магния является нагрузочный тест с сульфатом магния.

Установлено, что исследование содержания магния в слюне (ротовой жидкости) обладает высокой информативностью, что объясняется особенностями распределения запасов магния в организме (О.В. Тихонова и соавт., 2014).

В нескольких метаанализах продемонстрировано, что употребление препаратов магния приводит к уменьшению риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и сахарного диабета (СД) 2 типа. В недавнем метаанализе, проведенном Х. Fang и соавт., в который включили 40 проспективных когортных исследований (>1 млн участников), изучено дозозависимое влияние приема препаратов магния на риск ССЗ, СД 2 типа и общей смертности. Установлено, что повышение ежедневного потребления магния на 100 мг/сут ассоциируется со снижением риска развития сердечной недостаточности (СН), инсульта, СД 2 типа.

Магний и артериальная гипертензия

Магний оказывает влияние на уровень артериального давления (АД), поскольку является естественным антагонистом кальция. В отличие от блокаторов медленных кальциевых каналов, он конкурирует с ними не только в структуре мембранных каналов, но и на всех уровнях клеточной системы. Магний участвует в активации Na-K-АТФ-насоса и регулирует поступление кальция в клетку. Данные экспериментальных исследований позволили установить значительную роль ионов магния в регуляции сосудистого тонуса. Так, уменьшение концентрации внеклеточного магния ведет к повышению поступления кальция в клетку и развитию вазоконстрикции. При преобладании внутриклеточного Ca²⁺ происходит активация Ca²⁺-чувствительных протеаз

и липаз, приводящая к повреждению мембран; благодаря антагонизму с Ca²⁺, Mg²⁺ выступает как мембрано- и цитопротектор. Также ионы магния оказывают подавляющее влияние на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, а дефицит ионов магния, таким образом, способствует системной вазоконстрикции артериол, во многом обуславливающей уровень периферического сосудистого сопротивления. Предполагается, что дефицит магния играет немалую роль в патогенезе формирования артериальной гипертензии (АГ), приводит к снижению внутриклеточного содержания натрия и кальция, что ведет к повышению общего периферического сопротивления сосудов и вазоспазму.

В ряде исследований была установлена связь между потреблением некоторых макроэлементов, в том числе магния, и АГ. Так, в исследовании, включавшем 60 пациентов с АГ, 8-недельный прием оксида магния (в дозе 20 ммоль/сут) приводил к значительному снижению офисного АД на 3,7/1,7 мм рт. ст., АД по данным суточного мониторинга – на 2,5/1,4 мм рт. ст., а также домашнего АД на 2,0/1,4 мм рт. ст. (Y. Kawano et al., 1998). Установлена корреляционная связь между содержанием магния в сыворотке крови и его экскрецией с мочой и снижением АД. Однако значение магния в патогенезе АГ до конца не ясно, поскольку в разных исследованиях были получены противоречивые результаты при изучении взаимосвязи потребления, экскреции, сывороточного уровня магния и степени АГ (А.И. Мартынов и соавт., 2014). Таким образом, в настоящее время недостаточно данных для окончательного суждения о взаимосвязи магния и АГ. Однако для отдельных категорий пациентов с АГ нарушение обмена магния определенно имеет значение (J.M. Geleijnse et al., 1994).

В нашем исследовании (А.Н. Беловол, И.И. Князькова, А.А. Несен, О.В. Чирва, 2015), включавшем 72 больных АГ мужского пола, в возрасте 18-35 лет (средний возраст – 31,4±10,3 года), назначение магния оротата по 500 мг 3 р/сут дополнительно к ингибитору ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) на протяжении 8 нед приводило к большему снижению офисного АД: систолического АД (САД) – на 22,6 мм рт. ст., диастолического АД (ДАД) – на 12,8 мм рт. ст. и пульсового АД – на 9,8 мм рт. ст. по сравнению с группой, получавшей монотерапию ИАПФ: соответственно на 20,3; 8,3 и 11,8 мм рт. ст. При этом целевого уровня АД достигли 93,8% больных в основной группе и 90% больных в группе сравнения. Установлено, что включение оротата магния в комплексную терапию лечения мужчин молодого возраста с АГ приводит к снижению максимальных значений САД и ДАД в течение суток, снижению вариабельности АД, скорости утреннего подъема САД, нормализации суточной кривой САД, а также повышению уровня магния в сыворотке крови, наряду с положительным влиянием на липидный обмен.

Магний и аритмии

Истощение запасов магния неблагоприятно отражается на состоянии миокарда. Нарушение содержания ионов калия и магния и их соотношения является существенным фактором риска развития аритмий. Согласно данным проспективного когортного исследования в рамках Фремингемского исследования (Framingham Heart Study), включавшего 3530 пациентов, низкий уровень магния в сыворотке крови ассоциируется с риском возникновения фибрилляции предсердий (ФП) даже при отсутствии ССЗ.

Продемонстрировано, что препараты магния эффективны в лечении дигиталисной интоксикации при отсутствии гипермагниемии и нарушений функции почек. Соли магния наиболее эффективны (препарат выбора) при желудочковой тахикардии типа «пируэт», или torsades de pointes, благодаря способности угнетать развитие следовых деполяризаций и укорачивать длительность интервала QT (О.А. Низовцева, 2012). Магний также применяется при врожденном синдроме удлиненного интервала QT на электрокардиограмме, а также при его удлинении на фоне терапии антиаритмическими средствами I класса. Отмечено, что оротат магния может применяться как в качестве монотерапии суправентрикулярных и желудочковых аритмий, так и в комбинации с антиаритмическими препаратами III класса с целью профилактики ятрогенных аритмогенных эффектов (О.Б. Талибов, В.В. Городецкий, 2006).

Считается, что препараты магния могут безопасно применяться у пациентов с пароксизмами ФП. Было показано, что использование магния снижает частоту развития ФП у пациентов, которым проведена операция с искусственным кровообращением или аортокоронарное шунтирование.

J.L. Fairley и соавт. провели метаанализ рандомизированных клинических исследований из баз данных MEDLINE,



И.И. Князькова

CENTRAL и EMBASE, проведенных с 1975 по октябрь 2015 года, в которых оценивалась эффективность введения магния с профилактической целью или для лечения аритмий у больных СН после кардиохирургических операций. В метаанализ были включены данные 35 рандомизированных клинических исследований со значительной методологической неоднородностью. Установлено, что введение магния приводило к снижению развития ФП (относительный риск, ОР 0,69; 95% доверительный интервал, ДИ 0,56-0,86; p=0,002), особенно после операции (ОР 0,51; 95% ДИ 0,34-0,77; p=0,003) в течение более 24 ч. Максимальный эффект выявлен при болюсном введении до 60 ммоль. Также введение магния приводило к снижению частоты желудочковых аритмий (ОР 0,46; 95% ДИ 0,24-0,89; p=0,004) и тенденции к уменьшению общего количества аритмий (ОР 0,80; 95% ДИ 0,57-1,12; p=0,191).

Магний и ИБС

Установлены позитивные эффекты магния при его назначении на фоне стандартной терапии у пациентов с ИБС. В двойном слепом контролируемом исследовании пациенты со стабильной стенокардией были рандомизированы на дополнительный прием магния оротата в дозе 15 ммоль 2 р/сут или плацебо в течение 6 мес. Сочетанный прием терапии, назначаемой стандартно при ИБС, и магния per os оказывал благоприятное влияние на толерантность к физической нагрузке и функцию левого желудочка как в состоянии покоя, так и при выполнении тестов с дозированной физической нагрузкой в указанной когорте пациентов (R. Pokan et al., 2006).

Установлено также, что на фоне применения магния оротата у пожилых пациентов с ИБС улучшаются параметры качества жизни и наблюдаются позитивные изменения психоэмоционального статуса (A.V. Ezhov, L.T. Pimenov, 2002).

Вышеперечисленные эффекты комплексной терапии ИБС с использованием магния оротата могут быть связаны как с увеличением вазодилатации и энергетического метаболизма кардиомиоцитов, так и с положительным воздействием на структуру соединительной ткани миокарда. Показано, что дополнительный прием препаратов магния ингибирует тромбообразование у пациентов со стабильной ИБС на 35% и этот эффект является аддитивным по отношению к ацетилсалициловой кислоте и не зависит от агрегации тромбоцитов. Все это указывает на то, что магний является антитромботическим и антиагрегантным агентом и что его дефицит может усиливать тромботические процессы (J.J. DiNicolantonio et al., 2018).

Магний и центральная нервная система

Кора головного мозга обладает выраженной реактивностью, поэтому расстройства высшей нервной деятельности сопровождаются не только нарушениями энергетического обмена, но и изменениями трансмембранного транспорта ионов, в первую очередь магния (А.В. Кудрин, О.А. Громова, 2006). Одним из важных эффектов магния является торможение процессов возбуждения в коре головного мозга и связанные с этим легкий седативный, анальгетический и противосудорожный эффекты. При дефиците магния снижается способность к концентрации внимания и функции памяти. Доказано, что нормальный уровень магния в организме обеспечивает активность нейромедиаторной аминокислоты глицина, участвующей в таких важных неврологических функциях, как тонкая моторика, точность движений, поддержание позы и ходьбы.

Магниевая недостаточность и стресс – процессы, которые обоюдно обуславливают и усугубляют друг друга, поэтому целесообразным считается назначение препаратов магния в комплексном лечении пациентов, подверженных хроническим стрессам, с хронической усталостью, депрессиями (Е.И. Чуканова и соавт., 2008).

Установлены антиспастический и противосудорожный эффекты магния. Показано, что своевременное адекватное назначение препарата магния оротата уменьшает болевые ощущения, фасцикуляции, болезненные мышечные спазмы в ногах, а также выраженность ирритативных мышечно-тонических синдромов при вертеброгенной патологии (О.В. Новикова, 2009). Терапия с использованием препаратов магния является стандартом в лечении мышечных судорог, а также синдрома беспокойных ног (S. Mahajan, W.K. Engel, 2010).

Магній і лікарственні взаємодії Лікарственні засоби, викликають гіпомagneмію:

- петлеві діуретики (фуроземід, етакринової кислоти), впливаючі на проксимальні відділи нефрону і збільшуючі екскрецію іонів калію і магнія;
- тiazидні і тiazидоподібні діуретики (хлортазид, хлорталідон, індапамід), точкою призначення яких є діючі на дистальні каналці нефрону, де відбувається всмоктування менше 5% магнія, при тривалому застосуванні викликають суттєве вичерпання запасів магнія внаслідок вторинного гіперальдостеронізму і підвищення навантаження іонами натрію і кальцію;
- антигіпертензивні засоби (гідралазін, комбінація ІАПФ і гідрохлортазиду – наприклад, еналаприл і гідрохлортазид);
- антиаритмічні засоби (соталол, аміодарон, бретиліум, хинідин);
- гіполіпідемічні препарати (холестирамин, холестипол);
- імуносупресивні препарати (такролімус, циклоспорин);
- цисплатин;
- теофілін в високих дозах;
- адреналін і β₂-агоністи (сальбутамол);
- антибіотики (амоксцилін, азитроміцин, доксицилін, левофлоксацин, ципрофлоксацин, цефалексин, тетрацилін, триметоприм, сульфаметоксазол);
- протівірусні препарати (ламівудин, зидовудин, делавірін);
- антигістамінні засоби (астемізол, терфенадин);
- кортикостероїди (дексаметазон, гідрокортизон, преднізон, бетаметазон, триамцінолон);
- інгаляційні кортикостероїди (флутиказон, флунизолід, триамцінолон).

Гіпомagneмія розвивається також при довготривалому прийомі наступних препаратів:

- серцеві глікозиди (дигоксин);
- блокатори гістамінових рецепторів 2 типу (низатидин);
- антациди (алюмінію гідроксид, магній гідроксид, натрію бикарбонат);
- естрогени (діетиленгестерон, естрадіол, естрон) і естрогеносодержачі засоби;
- селективні модулятори естрогенових рецепторів (ралоксифен, тамоксифен, тореміфен);
- препарати для лікування остеопорозу (ралоксифен);
- фенобарбітал;
- нутрицевтики (високі дозування кальцію, високі дози вітаміну D, кофеїн);
- наркотичні анальгетики (морфін);
- інгібітори протонної помпи (ІПП).

В одному з систематичних оглядів було показано, що зниження рівня магнія розвивається на фоні прийому ІПП неоднаково: в більшій ступені це потенціюється застосуванням рабепразолу, в меншій – езомепразолу, омепразолу, лансопразолу і пантопразолу. В 2011 році Управління по контролю якості продуктів харчування і лікарських засобів США (FDA) опублікувало попереджувальне повідомлення про потенціальний ризик розвитку гіпомagneмії на фоні терапії ІПП в період більше 1 року. В зв'язі з цим пацієнтам, у яких в анамнезі є вказівка на аритмію або застосування антиаритмічних лікарських засобів, необхідно проводити дослідження концентрації магнія в сироватці крові до початку тривалої терапії ІПП і в період лікування. Причому, якщо прийом препаратів магнія не призводить до корекції дефіциту магнія, слід відмовитися від терапії.

Лікарственні засоби, викликають підвищення рівня магнія в сироватці крові:

- літій карбонат;
- антидепресанти (амітриптилін, сертралін);
- калійсберегаючі діуретики (амілорид і спіронолактон зменшують екскрецію магнія).

Магній і оротовая кислота

Магній застосовується в медицині частіше за все в формі солей. При необхідності тривалого заповнення дефіциту магнія (при хронічних захворюваннях, стресах) переважним є його застосування всередину в комбінації з органічними кислотами. Одна з найбільш широко використовуваних в клінічній практиці комбінацій – магнезія соль оротової кислоти. Сочетання магнія і оротової кислоти в одному препараті забезпечує об'єднання дуже цінних, доповнюють один одного ефектів обох складових.

Оротовая кислота (4-карбоксиурацил) може синтезуватися в організмі людини або надходити з їжею (більше за все з молочними продуктами); вона бере участь в магнезійному обміні і має самостійний метаболічний вплив (А.М. Шилів і соавт., 2013). Головною біологічною функцією оротової кислоти є її участь в біосинтезі нуклеїнових кислот (ДНК і РНК) і залежного від них синтезу білків. Оротовая кислота впливає на обмін глікогена і гліколіпідів і зв'язується з ліпідними компонентами клітинної мембрани (J. Mierch et al., 1987). Оротовая кислота здатна стимулювати синтез АТФ, і її поєднання з магнієм дає додаткові переваги, забезпечуючи доставку магнія в клітку і його фіксацію всередині клітини. Дані ефекти дуже важливі в умовах гострої і хронічної ішемії міокарда.

Клінічний досвід показує, що оротовая кислота має кардіопротекторні ефекти: прискорює регенерацію міокарда, збільшує стійкість до ішемії (Т.Е. Морозова, О.С. Дурнецова, 2014). Передібно, дані ефекти реалізуються за рахунок регуляції ферменту N-ацетилглюкозамінтрансферази, інгібування фосфодіестерази, регуляції ефектів коферменту PQQ і, можливо, протівоспалительного впливу. Крім того, результати хемоінформаційного аналізу молекули оротової кислоти вказують на наявність у неї антиоксидантних, імунomodulatory, нейропротекторних властивостей, які в даний час залишаються практично не дослідженими (О.А. Громова і соавт., 2013). Відомо, що оротовая кислота має захисний вплив на центральну нервову систему при гіпоксії, травмі, інтоксикації, радіаційному ураженні, сприяє навчанню і обробці інформації, відновлює нормальний відгук на допамін (О.В. Новикова, 2009). Таким чином, оротовая кислота має самостійний фармакологічний вплив і викликає сприятливі для організму метаболічні ефекти, синергічні з магнезією. Сочетане застосування магнія і оротової кислоти в одному препараті сприяє ефективному усунюванню дефіциту магнія в організмі, стимулює залежні від магнія енергетичні процеси (в частині, протекаючі з участю АТФ). Магнезія соль оротової кислоти добре засвоюється з шлунково-кишкового тракту, маючи незначительний послаблюючий ефект, на відміну від мінеральних солей магнія, які можуть викликати діарею.

Препарат, в який входить магній і оротовая кислота (Магнерот, «Верваг Фарма», Німеччина), добре відомий українським лікарям. Він широко застосовується в практиці терапевтів, кардіологів, неврологів і рекомендується як ефективний засіб при різних захворюваннях і станах, особливо в ситуаціях, коли пацієнти піддаються хронічному стресу. Магнерот застосовується як допоміжний засіб при АГ, аритміях, ІБС. Практика показує, що Магнерот ефективний в профілактиці і лікуванні вегетосудинної дистонії, синдрому хронічної втоми, при судомних в м'язах.

Висновок

Магній є одним з життєво важливих біологічно активних мікроелементів.

У більшості пацієнтів з ССЗ визначаються ознаки дефіциту магнія, внаслідок чого виникають або прогресують патологічні клінічні, лабораторні і/або функціональні прояви в формі підвищення судинного тону, підвищення агрегації тромбоцитів, дисліпідемії, дисфункції ендотелію, аритмії серця. Застосування в комплексній терапії ССЗ препаратів магнія, сприятливо впливаючих на клінічні симптоми і проявляючих антиаритмічний, антиатерогенний ефекти, внесе важливий внесок в зниження ризику розвитку ССЗ.

Список літератури знаходиться в редакції.



Магнерот®

Магнію оротат

Бути завжди
у відмінній формі

Синергізм магнію та оротової кислоти¹⁻³

Магнерот®. Фармакологічна група. Мінеральні дрібнілки. Склад: діюча речовина: magnesium orotate; 1 таблетка містить магнію оротату дигідрату 500 мг (що відповідає 2,7 моль, 1,35 ммоль або 32,8 мг магнію). Лікарська форма. Таблетки. Показання. Стани, які супроводжуються дефіцитом магнію, а також у комплексному лікуванні та профілактиці ішемічної хвороби серця (стенокардія, інфаркт міокарда), ангіоспазму, порушення ліпідного обміну, атеросклерозу, артеріту. Протипоказання. Підвищена чутливість до компонентів складу. Гіпермagneмія, гіпокальціємія, спечкальцева хвороба (фосфатні та кальцієво-магнієві конкрененти), порушення функції нирок, виражена брадикардія та атріовентрикулярна блокада (І-ІІ ступені), дитячий вік. Побічні реакції. З боку травного тракту: шлунково-кишкової розлади (діарея або шлунково-кишкові спазми, виражені брадикардія, що коригується дозою). Інші: можливі алергічні реакції, шкірні висипання. Спосіб застосування та дози. Призначають по 2 таблетки 3 рази на добу протягом 7 днів, потім – по 1 таблетці 2-3 рази на добу. Тривалість курсу лікування не може бути менше 6 тижнів. Максимальна добова доза препарату Магнерот® – 6 таблеток на добу (3000 мг магнію оротату дигідрату). Магнерот® приймають за 1 годину до прийому їжі. Таблетки варто запивати невеликою кількістю рідини (1 склянка води). Дітям. Ефективність і безпека застосування препарату дітям не встановлені, тому його не слід прописувати цій віковій категорії. Рн. МОЗ України № (А/4062/01/01 від 24.06.2016 р. Категорія відпуску. Без рецепта. Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату.

Інформація для медичних і фармацевтичних працівників для розміщення в спеціалізованих виданнях для медичних закладів і лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.

1. Карпанев В.В., Туріна Н.М. Метаболічні ефекти і клінічне призначення магній оротату. МЗК. №36-2007. 2. Громова О.А., Торшин І.Ю., Капішева А.Г. Метаболічний комплекс для магній оротату. Ефективна фармакологія. – 2015. 3. Яков А.К. Магній і оротовая кислота – два із найбільш важливих компонентів для регуляції функцій нервової і м'язової систем організму. МЗК. – 2010.

Представництво компанії «Вьорваг Фарма ГмБХ і Ко.КГ», Німеччина.
 04112, Київ, вул. Дегтярська, 62.
 E-mail: info@woerwagpharma.kiev.ua
 www.woerwagpharma.kiev.ua