

ПРЕПАРАТ МАГНЕРОТ® И ЕГО ПРИМЕНЕНИЕ В КАРДИОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Н. Ю. КИРКИНА, А. С. ВОЛЬНЯГИНА

Тульский государственный университет, медицинский институт, Тула

Магний относится к макроэлементам, необходимым для нормальной жизнедеятельности организма. Коррекция дефицита магния проводится препаратами магния. Исследования показывают целесообразность применения оротата магния при многих сердечно-сосудистых заболеваниях, что обусловлено анитишемиическим, антиаритмическим, гипотензивным и другими эффектами.

Ключевые слова: магний, гипомагниемия, эффекты препарата Магнерот, сердечно-сосудистые заболевания.

В настоящее время магний относится к числу важнейших внутриклеточных макроэлементов, универсальных регуляторов биохимических и физиологических процессов, непосредственно участвующий в качестве кофермента в энергетическом, пластическом и электролитном обменах.

В организме взрослого человека содержится примерно 20–30 г магния: приблизительно 60% в костях, около 20% — в мышцах и менее 1% — в плазме крови и эритроцитах. Значительное количество магния встречается в нервных клетках, миокарде, почках. Суточная потребность в данном микроэлементе колеблется от 250 до 450 мг, иногда до 600 мг, в зависимости от пола, возраста и других факторов. Потребность в магнии существенно возрастает при физических нагрузках, стрессе, в условиях жаркого климата, при частом посещении бани, в период роста, беременности и лактации, при несбалансированных ограничительных диетах, заболеваниях ЖКТ, продолжительной диарее, полиурии, злоупотреблении алкоголем и синдроме хронической усталости. В этих ситуациях потребность повышается в среднем на 150 мг/сут [1–3].

Магний, участвуя в формировании более 300 ферментов, является активным катализатором ферментативных процессов, в т.ч. регулирующих каскад синтеза АТФ [4]. Магнийсодержащие ферменты и свободные ионы магния участвуют в регулировании осмотического баланса, синтеза всех нейропептидов в головном мозге, синтеза катехоламинов (норадреналина) и ацетилхолина, баланса фракций липопротеидов высокой и низкой плотности и триглицеридов [5].

В организм человека магний поступает с пищей и водой. Всасывание магния осуществляется в желудочно-кишечном тракте на всём протяжении, при

этом основная его часть абсорбируется в двенадцатиперстной кишке. Из продуктов питания усваивается только 35% магния. Более быстрому всасыванию магния способствуют органические кислоты: оротовая, молочная, аспарагиновая. Снижение всасывания магния в желудочно-кишечном тракте происходит при наличии большого количества жира и белка в питании, а также при избытке кальция и фосфатов. [6].

Частота гипомагниемии достаточно высокая и составляет от 10 до 40%. Нормальная концентрация магния в сыворотке составляет 0,8–1,2 ммоль/л. Умеренной недостаточности магния в организме соответствует его уровень в сыворотке крови 0,5–0,7 ммоль/л, выраженной (угрожающей жизни) — ниже 0,5 ммоль/л.

В кардиологической практике активно применяется препарат Магнерот® (магниева соль оротовой кислоты). В одной таблетке препарата содержится 500 мг оротата магния или 32,8 мг чистого магния. Оротовая кислота, входящая в состав препарата, необходима для фиксации магния на АТФ в клетке. Повышение внутриклеточного депонирования АТФ посредством оротовой кислоты улучшает фиксацию магния в клетках, так как 90% внутриклеточного магния связано с АТФ.

Российскими исследователями накоплен уникальный опыт по применению препарата Магнерот® в кардиологической практике. Проведенные клинические исследования, в частности ряд рандомизированных испытаний [7–14], показали, что типичные сердечно-сосудистые эффекты воздействия оротата магния включают уменьшение нарушений сердечбиения, кардиалгий, жалоб астенического характера и улучшение переносимости физической нагрузки у пациентов кардиологического профиля. Это обусловлено, в частности, положительным воздействием на эндогенный синтез оксида азота

(NO) [15], являющегося эффективным вазодилататором, восстанавливающим чувствительность адренергических рецепторов [16, 17].

Оротат магния в отличие от неорганических оксида или сульфата магния более эффективен при коррекции дефицита магния, особенно у больных с острым коронарным синдромом и сердечной недостаточностью, протекающими с нарушениями ритма сердечной деятельности. Кардиопротективный эффект оротовой кислоты опосредован через регуляцию фермента N-ацетилглюкозамин-трансферазы, ингибирование внутриклеточной фосфодиэстеразы и модулирование кофермента PQQ с противовоспалительным, антиоксидантным и нейропротекторным эффектами [18–21].

Принципиально важная роль препарата Магнерот® в профилактике аритмий (АР), атеросклероза, инфаркта миокарда обусловлена специальными магнием-связывающими молекулами белков, участвующими в поддержании функции сердечной мышцы, соединительной ткани сердца, энергетическом метаболизме, в цикле клеточного деления и репарации дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) кардиомиоцитов [18].

Эффекты препарата Магнерот®:

1. Гипотензивный эффект за счет отрицательного хроно- и инотропного действия, снижения тонуса сосудов, угнетения передачи в вегетативных ганглиях, угнетения вазомоторного центра. Установлена обратная зависимость между уровнем альдостерона и ренина плазмы, свидетельствующая о том, что низкий уровень магния связан с повышением активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Ионы магния подавляют активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, поэтому на фоне гипомagneмии часто имеет место выраженная вазоконстрикция. Напротив, при парентеральном введении магния наблюдается выраженная вазодилатация, сопоставимая с эффектом антагонистов кальция. Следовательно, дополнительный прием магния можно рекомендовать больным с артериальной гипертензией (АГ), у которых имеется высокий риск гипомagneмии (например, при терапии тиазидными диуретиками) [22, 23].

Целесообразность применения Магнерота® при сердечно-сосудистых заболеваниях описана в Российских клинических исследованиях. У пациентов молодого возраста (18–35 лет) с АГ 1–2 степени низкого и среднего риска развития сердечно-сосудистых осложнений монотерапия оротатом магния в течение 24 нед по данным суточного мониторирования АД позволила достоверно снизить среднесуточное систолическое и диастолическое АД на $10,1 \pm 2,6$ и $4,8 \pm 1,7$ мм рт.ст. соответственно, в то же время в группе

сравнения, не получавшей препарат, АД осталось без изменений. Во второй группе исследованных пожилых людей (средний возраст $64,8 \pm 4,2$ года) с неэффективно леченной или не леченной АГ 1–2 степени высокого и очень высокого риска добавление препарата Магнерот® к стандартной антигипертензивной терапии в течение 24 нед позволило достичь значимо более низких цифр систолического и диастолического АД по данным суточного мониторирования АД по сравнению с пациентами, рандомизированными по возрасту, длительности заболевания, антигипертензивной терапии, степени АГ и риска осложнений, не получавшими препарат магния. Исследования, выполненные до начала лечения оротатом магния, показали достоверную отрицательную корреляционную взаимосвязь между концентрацией магния в эритроцитах и уровнем систолического ($r = -0,45$) и диастолического ($r = -0,38$) АД у пожилых пациентов с АГ [24].

2. Антиишемический эффект обусловлен восстановлением эндотелийзависимой вазодилатации, нормализацией показателей липидного спектра, улучшением реологических свойств крови, уменьшением агрегационной активности тромбоцитов, депрессорного влияния на инотропную функцию сердца [25]. Известно, что миокард больных, умерших от сердечно-сосудистой патологии, содержит почти в 2 раза меньше магния, чем у пациентов, скончавшихся от других причин. Дефицит магния ассоциируется с повышением уровня атерогенных липидов. По данным исследования ARIC (The Atherosclerosis Risk in Communities), частота развития ИБС выше у тех лиц, у которых выявляется более низкий уровень магния в крови. В Финляндии в результате реализации правительственной программы по профилактике магниевых дефицита у населения страны в течение последних 15 лет удалось снизить частоту инфарктов миокарда (ИМ) в популяции почти в 2 раза. Анализ обобщенных данных 7 рандомизированных исследований у 1301 больного острым ИМ выявил благоприятное влияние магния на больничную летальность. В многоцентровом исследовании LIMIT-II (2316 пациентов) было выявлено снижение риска смерти на 24%, риска развития сердечной недостаточности — на 25% (в группе больных острым ИМ, которые в течение первых 28 дней получали дополнительно к стандартной терапии инфузии сульфата магния). Дефицит магния был обнаружен при сердечной недостаточности, развившейся на фоне АГ и ИБС. Следовательно, дополнительный прием магния в составе комплексной терапии можно рекомендовать больным с ИБС и хронической сердечной недостаточностью [22–23, 26–30].

3. Антиаритмического эффект преимущественно используется при лечении желудочковых нарушений ритма, включая полиморфную желудочковую тахикардию и тахикардию по типу «пируэт» при синдроме удлинённого интервала QT. Благодаря эффективности магния, скорости действия и относительной безопасности внутривенное введение магния стало методом выбора для купирования данной жизнеугрожаемой аритмии. Вероятно антиаритмический эффект магния в этих случаях обусловлен как положительным влиянием на транспорт калия через клеточные мембраны, так и супрессивным эффектом на развитие следовых деполяризаций. Внутривенное введение магния обычно подавляет полиморфную желудочковую тахикардию даже при нормальном уровне иона в сыворотке [31; 32].

4. Учитывая патогенез наследственного синдрома удлинённого интервала QT, участие магния в нормальном функционировании Na^+/K^+ -насоса, а также возможность оказания магнием супрессивного эффекта на развитие следовых деполяризаций, в МНИИ педиатрии и детской хирургии было проведено исследование по оценке эффективности препарата Магнерот® в комплексном лечении детей с наследственным синдромом удлинённого интервала QT. На фоне терапии получены данные о достоверном снижении разницы между скорректированным интервалом QT до и после нагрузочной пробы, что при отсутствии выраженной брадикардии позволяет рекомендовать Магнерот® в комплексной терапии детей с синдромом удлинённого интервала QT [31].

5. В литературе описаны случаи успешного купирования магнием желудочковой тахикардии, вызванной передозировкой различными препаратами [33; 34].

6. При лечении суправентрикулярных тахикардий. Эффективность терапии солями магния значительно выше при лечении желудочковых тахикардий по сравнению с наджелудочковыми. Однако если наджелудочковые аритмии обусловлены дефицитом магния, эти препараты также могут оказывать положительный эффект. Электрофизиологические исследования показали, что внутривенное введение сульфата магния вызывает замедление проведения через АВ-узел и увеличивает его рефрактерность, посредством доминирующего влияния на медленные АВ-узловые пути. Магний также может вызвать блокирование ретроградного проведения по дополнительному предсердно-желудочковому соединению и увеличивает длину цикла тахикардии. Это свойство даёт возможность купирования пароксизмальных суправентрикулярных тахикардий [35–37]. Следует отметить, что эффективность внутривенного введения магния при купировании суправентрикулярных тахикардий сравнима с введением верапамила [38; 39].

7. Мембраностабилизирующий эффект. Депрессорное влияние на возбудимость и проводимость клетки. Истощение запасов магния вызывает выраженное неблагоприятное воздействие на миокард. Нарушение содержания ионов калия и магния и их соотношения является существенным фактором риска развития аритмий. Магний предотвращает потерю калия клеткой и уменьшает вариабельность длительности интервала QT, которая является прогностически неблагоприятным фактором развития фатальных аритмий. Кроме того, магний способен ингибировать симпатические влияния на сердце. В качестве антиаритмика соли магния наиболее эффективны (препарат выбора) при пируэт-желудочковой аритмии (torsadesdepointes) благодаря способности угнетать развитие следовых деполяризаций и укорачивать длительность интервала QT. Магний также используется как при врожденном синдроме удлинённого интервала QT, так и при его удлинении вследствие применения антиаритмиков I класса.

8. Профилактическое применение оротата магния в предоперационном периоде у лиц с патологией сердечно-сосудистой системы и урологическими заболеваниями оказывает значительный антиаритмический эффект в послеоперационном периоде. У пациентов ($n=234$) старше 40 лет с заболеваниями мочевыделительной и сердечно-сосудистой системы с наджелудочковыми нарушениями ритма (наджелудочковая экстрасистолия >1000 в сутки по результатам суточного мониторирования ЭКГ) проведено дооперационное лечение препаратом Магнерот® (3,0 г в сутки в течение недели, затем 1,5 г в сутки в течение 5 нед). На 10 сутки послеоперационного периода нарушения ритма отмечали у 10% пациентов, а в группе лиц с наджелудочковой экстрасистолией в дооперационном периоде (<1000 в сутки), не получавших предварительную терапию препаратом магния, наджелудочковая экстрасистолия >1000 в сутки зарегистрирована у 94% пациентов. Таким образом, применение оротата магния у пациентов с урологическими заболеваниями с целью нормализации ритма в послеоперационном периоде у лиц с наджелудочковой экстрасистолией является целесообразным [40].

9. Дефицит магния обуславливает снижение чувствительности рецепторов клетки к инсулину и развитию инсулинорезистентности — патофизиологического механизма метаболического синдрома. Исследования А. М. Шилова и соавт. содержания магния у лиц с метаболическим синдромом (средний возраст $52,7 \pm 4,2$ года, средний индекс массы тела $31,1 \pm 2,2$ кг/м²) показали, что в 40–50% случаев выявляется снижение внутриэритроцитарного магния. Наряду со снижением концентрации магния в эритроцитах на 26,8%,

определялась выраженная инсулинорезистентность и компенсаторная гиперфункция поджелудочной железы (повышение концентрации иммунореактивного инсулина в 5 раз и С-пептида в 2 раза) по сравнению с больными без дефицита магния [41].

Заключение

1. Магний является универсальным регулятором биохимических и физиологических процессов в организме, участвующий в энергетическом, пластическом и электролитном обмене. Суточная потребность магния в среднем 6–8 мг/кг.

2. Магний оказывает широкий спектр влияний на сердечно-сосудистую систему: контролирует нормальное функционирование кардиомиоцитов, обеспечивает цикл систола-диастола, оказывает антиаритмическое и гипотензивное действие.

3. В кардиологической практике препарат Магнерот® активно применяется в качестве базисной терапии при лечении аритмий, сочетающихся с гипомagneмией, артериальной гипертензией, а также для экстренного купирования жизнеугрожаемых желудочковых тахикардий, в т.ч. тахикардии по типу «пируэт» при наследственном синдроме удлинённого интервала QT.

4. Применение оротата магния у пациентов с урологическими заболеваниями с целью нормализации ритма в послеоперационном периоде у лиц с наджелудочковой экстрасистолией является целесообразным

5. У больных с метаболическим синдромом с высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений применение оротата магния в комплексной терапии обуславливает снижение инсулинорезистентности, улучшение гликемического, липидного профиля, а также реологических свойств крови.

ЛИТЕРАТУРА

- Dreosti E. Magnesium status and health // *Nutr. Rev.* 1995. Vol. 53. P. 23–27.
- Городецкий В.В., Талибов О.Б. Препараты магния в медицинской практике. Малаяэнциклопедиямагния. М.: Медпрактика, 2008. 43 с.
- 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. Vol. 19 (5). P. 410–413.
- Спасов А.А. Магний в медицинской практике // *Волгоград*, 2000; 268.
- Ребров В.Г., Громова О.А. Витамины и микроэлементы. М.: Алев-В, 2003.
- Коровина Н.А., Творогова Т. М., Гаврюшова Л. П. Применение препаратов магния при сердечно-сосудистых заболеваниях у детей // *Лечащий врач.* 2006; 3.
- 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 // *Кардиосоматика.* 2011;1:13–17.
- Акатова Е.В., Николин О. П., Мартынов А. И. Клиническая эффективность оротата магния у пациентов с нарушениями ритма и артериальной гипертензией при пролапсе митрального клапана // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2009;8(8):9–12.
- Акатова Е.В., Суханова Е. Д., Мельник О. О., Мартынов А. И. Динамика показателей функционального состояния сердечно-сосудистой системы у больных с идиопатическим пролапсом митрального клапана на фоне терапии Магнеротом и алпрозоламом // *Клиническая медицина.* 2008;86(3):55–58.
- Нечаева Г.И., Москвина Ю. В., Друк И. В., Логинова Е. Н. Временные показатели variability 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.
- Провоторов В.М., Коточигова Т. В. Динамика показателей функции внешнего дыхания у больных хронической обструктивной болезнью легких и хронической сердечной недостаточностью с применением препарата Магнерот // *Врач-аспирант.* 2014;62(1,2):344–348.
- Щегольков А.М., Клячкин Л. М., Марочкина Е. Б., Воронцова Г. Н. Применение магния и оротовой кислоты в реабилитации больных с сочетанной кардиореспираторной патологией // *Микроэлементы в медицине.* 2003;4(2):16–18.
- Stepura OВ, Martynow AI. Magnesium orotate in severe congestive heart failure // *IntJCardiol.* 2009;134(1):145–147.
- Беловол А.Н., Крапивко С. А., Кравчун П. П. Гипомagneмия как предиктор декомпенсации хронической сердечной недостаточности у больных с сахарным диабетом 2-го типа // *Артериальная гипертензия.* 2013;4(30):35–39.
- Кучеренко А.Г., Жиркова О. О., Смирнов И. Е., Куприянова О. О., Иванов А. П., Басаргина Е. Н., Марков Х. М. Оксид азота у детей с пролапсом митрального клапана // *Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского.* 2005;84(2):13–15.
- Нечаева Г.И., Москвина Ю. В., Бунова С. С. Чувствительность адренорецепторов у пациентов с нарушениями сердечного ритма на фоне дисплазии соединительной ткани при курсовом приеме препарата магния // *Российский кардиологический журнал.* 2012;4:69–73.
- Москвина Ю.В., Нечаева Г. И. Адренореактивность у пациентов с аритмическим синдромом, ассоциированным с дисплазией соединительной ткани на фоне приема магния оротата // *Кардиология.* 2011;51(3):54–57.
- Шилов А.М., Осия А. О. Препараты магния (Магнерот) и сердечно-сосудистые заболевания в практике врача первичного звена здравоохранения // *Трудный пациент.* 2013. № 12. С. 12–19.

19. Коровина Н.А., Творогова Т. М., Гаврюшева Л. П. Применение препаратов магния при сердечно-сосудистых заболеваниях у детей // Лечащий врач. 2006. № 3. С. 10–13.
20. Торшин И.Ю., Громова О.А., Федотова Л. Э. и др. Хемоинформационный анализ молекулы оротовой кислоты указывает на противовоспалительные, нейропротективные и кардиопротективные свойства лиганда магния // Фарматека. 2013. № 13. С. 95–103.
21. Jellinek H., Takacs E. Morphological aspects of the effects of orotic acid and magnesium // Arzneimittelforschung. 1995. Vol. 45 (8).P. 836–842.
22. Недогада С. В. Роль препаратов магния в ведении пациентов терапевтического профиля // Лечащий врач. 2009. № .6. С. 16–19.
23. Морозова Т.Е., Дурнецова О. С. Препараты магния в кардиологической практике // Лечащий врач. 2014. № 4. С. 95–99.
24. Забелина В. Д. Магний и магнийсодержащие препараты. С магнием по жизни // Consilium-provisorum 2003;3(5): 27–30.
25. Todd J. LeDuc, John D. Carr. Magnesium Sulfate For Conversion of Supraventricular Tachycardia Refractory to Intravenous Adenosine // Annals of Emergency Medicine. 1996; 27: 3: 375–378.
26. 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. Vol. 136 (3). P. 480–490.
27. Shechter M. Does magnesium have a role in the treatment of patients with coronary artery disease? // Am. J. Cardiovasc. Drugs. 2003. Vol. 3 (4). P. 231–239.
28. Лазебник Л.Б., Дроздова С.Л. Коррекция магниевых дефицита при сердечно-сосудистой патологии // Кардиология. 1997. № 5. С. 103–104.
29. Diaz R., Paolasso E. C., Piegas L. S. et al. on behalf of the ECLA (EstudiosCardiologicosLatinoamerica) collaborative group. Metabolic modulation of acute myocardial infarction. The ECLA glucose-insulin-potassium pilot trial // Circulation. 1998. Vol. 98. P. 2227–2234.
30. Fath-Ordoubadi F., Beatt K. J. Glucose-insulin-potassium therapy for treatment of acute myocardial infarction. An overview of randomized placebo — controlled trials // Circulation. 1997. Vol. 96. P. 1152–1156.
31. Школьникова М.А. Метаболизм магния и терапевтическое значение его препаратов // М.: ИД Медпрактика-М. 2002; 28.
32. Hoshino K, Ogawa K, Hishitani T, Isobe T, Etoh Y. Successful uses of magnesium sulfate for torsades de pointes in children with long QT syndrome // Pediatr Int. 2006; 48: 2: 112–7.
33. Sarisoy O., Babaoglu K., Tugay S., Bann E., Gokalp A. Efficacy of magnesium sulfate for treatment of ventricular tachycardia in amitriptyline intoxication // Pediatric emergency care. 2007; 23: 9: 646–648.
34. Nakata K., Moriwaki R., Yamaguchi A., Takenouchi S., Mato T., Tsutsumi H. Case in which magnesium sulfate effectively treated ventricular tachycardia due to overdose of pilsicainide hydrochloride // ChudokuKenkyu. 2006;19: 1: 49–53.
35. Viskin S, Belhassen B, Sheps D, Laniado S. Clinical and electrophysiologic effects of magnesium sulfate on paroxysmal supraventricular tachycardia and comparison with adenosine triphosphate // The American Journal of Cardiology. 1992; 70: 9: 879–885.
36. Etienne Y., Blanc J.J., Boschat J., Le Potier J., Jobic Y., Le Grand O., Penther P. Anti-arrhythmic effects of intravenous magnesium sulfate in paroxysmal supraventricular tachycardia // Ann CardiolAngeiol (Paris). 1988; 37: 9: 535–8.
37. Stiles M.K., Sanders P., Disney P., Brooks A. et al. Differential effects of intravenous magnesium on atrioventricular node conduction in supraventricular tachycardia // The American Journal of Cardiology. 2007; 100: 8: 1249–53.
38. Gullestad L., Birheland K., Molstad P., Hoyer M. M., Vanberg P., Kjekshus J. The effect of magnesium versus verapamil on supraventricular arrhythmias // ClinCardiol. 1993; 16: 429–434.
39. Todd J. LeDuc, John D. Carr. Magnesium Sulfate For Conversion of Supraventricular Tachycardia Refractory to Intravenous Adenosine // Annals of Emergency Medicine. 1996; 27: 3: 375–378.
40. Davey M.J., Teubner D. A. Randomized controlled trial of magnesium sulfate in addition to usual care, for rate control in atrial fibrillation // Annals of Emergency Medicine 2005;45:347–353.
41. Давыдова С., Яровой С. Препараты магния в лечении и профилактике суправентрикулярных тахикардий у больных урологического профиля // Врач 2011;(9):44–49.

THE DRUG MAGNEROT® AND ITS USE IN CARDIOLOGY PRACTICE

N. YU. KIRKINA, A. S. VOLNYAGINA

Magnesium is a macronutrient that is needed for the normal functioning of the body. Correction of magnesium deficiency is carried out with magnesium preparations. Studies show the effectiveness of magnesium orotate for many cardiovascular diseases.

Keywords: *magnesium, hypomagnesemia, effects of Magnerot, cardiovascular disease.*