

УДК: 616.1+616.4

С.О. ВЕЛИЧКО, к. мед. н., доцент; П.І. ЛОГОЙДА, А.В. ПАНІН, к. мед. н.

/Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ/

Магнію оротат у лікуванні серцево-судинних захворювань: дані доказової медицини як запорука ефективності лікування

Резюме

Магній є одним із найважливіших мікроелементів, який бере участь у багатьох життєво важливих процесах. В умовах дефіциту цього мікроелементу розвивається низка патологічних станів, які призводять до виникнення серцево-судинних захворювань. За даними багатьох сучасних досліджень магній чинить позитивний вплив на судинний тонус, впливає на ліпідний та вуглеводний обмін, зменшує прояви ішемічних процесів та чинить антиаритмічну дію. Саме тому магнієвімісні препарати міцно посіли своє місце в лікуванні різних захворювань серця та судин. Препарат Магнерот, як один з основних представників другого покоління цієї групи препаратів, завдяки наявності в своєму складі магнієвої солі оротової кислоти є універсальним магнієвімісним препаратом з високим рівнем біодоступності, найкращим профілем безпеки та максимальною терапевтичною ефективністю при лікуванні артеріальної гіпертензії, ішемічної хвороби серця, аритмій, розладів нервової системи та цукрового діабету 2-го типу.

Ключові слова: магній, серцево-судинні захворювання, оротова кислота

Впродовж багатьох десятиріч світова медична спільнота активно бореться з серцево-судинними захворюваннями (ССЗ), адже вони все ще залишаються першопричиною смерті. Найпоширенішими з таких захворювань є ішемічна хвороба серця (ІХС), гіпертонічна хвороба, атеросклероз судин, порушення серцевого ритму тощо. На сьогодні розроблено методичні рекомендації щодо діагностики та лікування цих захворювань, виділено декілька основних напрямлень, на які, згідно з патогенезом, необхідно впливати при підборі схеми лікування. Серед супутньої патології, що досить часто виявляється при захворюваннях серця і судин, можна назвати цукровий діабет (ЦД) 2-го типу, порушення центральної та вегетативної нервової системи тощо.

Окрім стандартної терапії, яка призначається хворим із ССЗ, широко застосовуються препарати, які містять електроліти (магній, калій). Їх призначення зумовлене, перш за все, фізіологічною роллю в організмі людини, адже ці речовини беруть участь у багатьох життєво важливих процесах.

Дефіцит магнію в організмі людини може мати безсимптомний перебіг на перших етапах захворювання, однак, рано чи пізно, відбувається маніфестація цього стану. Серед основних клінічних проявів можуть бути як кардіологічні, так і неврологічні симптоми: збільшення частоти серцевих скорочень, підвищення артеріального тиску – АТ (більше діастолічного), підвищена нервозність та збудливість, безсоння та інші порушення сну, синдром хронічної втоми та інші. Персистуючий дефіцит магнію може стати причиною серйозних захворювань і потребує обов'язкового замісного лікування магнієвімісними препаратами.

Вплив магнію на функціональний стан судин

Баланс електролітів має прямий вплив на стан стінки судини, тому калій, кальцій та магній є одними з найважливіших іонів, від яких залежить стан серцево-судинної системи. Зокрема, по відношенню до тонусу судин, магній чинить такі позитивні ефекти:

- відновлює ендотелійзалежну релаксацію;
- покращує процеси мікроциркуляції;
- відновлює функції ендотелію.

Зважаючи на те, який вплив має магній на судини, його дефіцит в організмі людини може спричинити низку патологічних змін, які несуть за собою ризик виникнення ССЗ. Зокрема, за відсутності необхідної кількості магнію клітини ендотелію стають надчутливими до ушкоджуючої дії продуктів переокислення ліпідів (ПОЛ), в результаті чого підвищується активність та продукція прозапальних цитокинів (ФНП-α, ІЛ-1-8, С-протеїну). Також при дефіциті магнію значно активізуються профібротичні фактори і стимулюється дія фібробластів і власне процес фібриногенезу. Крім цього, нестача магнію призводить до активації тромбоксану А₂, що провокує гіперкоагуляцію та ушкодження ендотелію.

Магній чинить вплив на ендотеліальну дисфункцію, стимулюючи вироблення оксиду азоту і попереджаючи вазоконстрикцію, оскільки ендотеліальна дисфункція проявляється, по-перше, у порушенні синтезу оксиду азоту (NO), який є одним з найголовніших факторів релаксації судинної стінки, по-друге, в активації ренін-ангіотензин-альдостеронової системи. Таким чином, вплив

ваючи на судинне русло, магній забезпечує нормалізацію тону судин, врівноваження дії вазоконстрикторних та вазодилатаційних факторів тощо. Саме тому з метою попередження виникнення ССЗ, в патогенезі яких лежать процеси ендотеліальної дисфункції, рекомендується призначати препарати магнію, які несуть замісну функцію, відновлюючи реалізацію основних ефектів магнію.

Ішемічна хвороба серця: чи є зв'язок із магнієм?

Ішемічна хвороба серця має декілька варіантів перебігу і відрізняється серед інших захворювань великою кількістю ланок патогенезу. Не останню роль також відіграє і магній, що було неодноразово доведено клінічними дослідженнями. Так, підтверджена думка про те, що у хворих на ІХС присутній виражений дефіцит магнію. Це було доведено результатами двох великих досліджень ARIC (The Atherosclerosis Risk in Communities Study) та NHANES. Багатоцентрове проспективне дослідження ARIC (the Atherosclerosis Risk in Communities Study) вивчало зв'язок між рівнем магнію та ризиком раптової серцевої смерті (РСС) в популяції 14 232 пацієнтів віком 45–64 років (7887 жінок та 6345 чоловіків). Результати дослідження аналізу даних за 12 років показали, що у пацієнтів з високим ризиком виникнення раптової серцевої смерті визначався низький рівень магнію в крові. У тих хворих, які мали рівень магнію хоча б 0,88 ммоль/л ризик знижувався на 38% порівняно з пацієнтами з низьким рівнем цього електроліту (0,75 ммоль/л і нижче) [1].

Важливі дані щодо рівня магнію у хворих на ССЗ також надали автори іншого великого проспективного дослідження, в якому брали участь 88 375 жінок, у яких визначали рівень магнію в плазмі крові. В результаті ще раз було підтверджено, що у пацієнтів з високим рівнем магнію в крові та достатнім вживанням магнію з їжею ризик виникнення РСС значно нижчий, ніж при низькому рівні магнію [2].

За допомогою визначення рівня екскретованого з сечею магнію як маркера вживання його з їжею у дослідженні 7664 пацієнтів (від 20 до 75 років) в Нідерландах проспективно було визначено, що низький показник виведення магнію з сечею асоціюється з високим ризиком розвитку ІХС [3].

Як підсумок підтвердження подібних висновків можна навести дані широкого мета-аналізу 16 проспективних досліджень за участі 313 041 хворого. Визначено, що вміст циркулюючого в крові магнію на рівні 0,2 ммоль/л сприяє зменшенню ризику виникнення ССЗ – на 30%, а також знижує імовірність розвитку ІХС (у тому числі її фатальних варіантів). За даними мета-аналізу вживання достатньої кількості магнію з їжею (приблизно 250 мг на добу) асоціювалося зі значним зниженням ризику розвитку ІХС [4].

Отже, в патогенезі ІХС, окрім інших факторів, важливою ланкою є також дефіцит магнію, що доводить необхідність корекції його рівня.

Артеріальна гіпертензія та роль магнію в її розвитку

Підвищення АТ може мати тяжкі наслідки для організму людини, адже провокує розвиток та прогресування інших ССЗ, а також

погіршує перебіг супутніх захворювань. Гострий інфаркт міокарда та гостре порушення мозкового кровообігу також мають патогенетичний зв'язок із гіпертонічною хворобою. Тому так важливо контролювати рівень систолічного та діастолічного АТ та за необхідності – знижувати його за допомогою комплексу заходів (немедикаментозна та медикаментозна терапія). На даний час лікарі, окрім постійної гіпотензивної терапії, яка прописана в міжнародних та вітчизняних рекомендаціях, також з успіхом використовують препарати магнію. Доцільність таких лікарських засобів зумовлена тим, що магній має здатність знижувати АТ, потрапляючи в організм людини ззовні. Крім цього, дефіцит магнію сприяє виникненню артеріальної гіпертензії (АГ), що зумовлено кількома факторами:

- порушення іонного транспорту;
- зниження продукції простагландинів;
- порушення синтезу оксиду азоту;
- підвищення чутливості клітин судинної стінки до вазоконстрикторів;
- сприяння гіперсимпатикотонії та підвищенню активності ренін-ангіотензин-альдостеронової системи.

Отже, немає сумнівів, що магній займає свою нішу в патогенетичному ланцюгу АГ. Такі висновки було зроблено в результаті багатьох досліджень, проведених у різних країнах світу, які доводять, що рівень магнію може впливати на показники АТ людини. Так, у США організацією «Департамент медицини Центру ветеранів» у дослідженні 2000 жінок було виявлено, що вживання магнію в добовій дозі 53–511 мг сприяє зниженню діастолічного АТ [6]. Зважаючи на важливість таких даних з точки зору профілактики та лікування АГ, було проведено декілька мета-аналізів існуючих досліджень з метою отримання більш точних результатів. Зокрема, у 2012 році було представлено результати мета-аналізу 22 досліджень, до яких входило 1173 пацієнти з нормальним та підвищеним АТ. При обстеженні було виявлено, що призначення магнію впродовж 3–24 тижнів дозволяло знизити систолічний АТ на 3–4 мм рт.ст., а діастолічний – на 2–3 мм рт.ст. [8]. Цікавим також виявилось те, що в деяких дослідженнях була помітна тенденція до більшого зниження АТ при збільшенні дози магнію, який отримували пацієнти. Так, при збільшенні дози магнію до 370 мг на добу відбувалося зниження систолічного та діастолічного АТ на 5,5 мм рт.ст. та 3,0 мм рт.ст. відповідно [9].

Окрім безпосереднього впливу та зв'язку рівня магнію з підвищеним АТ, є також цікаві дані щодо опосередкованого зниження тиску шляхом впливу на стресостійкість людини. Така особливість магнію виходить на перший план при стрес-індукованій АГ, оскільки в стані хронічного стресу відбувається порушення балансу надходження та утилізації магнію в організмі. Така АГ може швидко набути ознак гіпертонічної хвороби і чинити негативні ефекти на стан організму. Механізм взаємного впливу магнію та стресу в ситуації з АГ виглядає таким чином: в умовах стресу (гострого або хронічного) при посиленій активності адреналіну та норадреналіну відбувається виснаження внутрішньоклітинного запасу магнію та пришвидшення виведення його з сечею. За умови нормального постачання магнію в організм такий вплив стресу вдається нівелювати, підвищуючи стійкість організму до нього. Отже, лікування більшості видів АГ має включати препарати магнію, які

можуть покращити ефект гіпотензивної терапії або попередити прогресування захворювання.

Антиаритмічна дія магнію в організмі людини

Різноманітні порушення серцевого ритму досить часто супроводжують ССЗ, ускладнюючи їх перебіг. Дефіцит магнію може зумовлювати розвиток таких порушень, оскільки призводить до електричної гетерогенності міокарда, яка виявляється на електрокардіограмі подовженням та дисперсією інтервалу QT. І навпаки, використання магнію при лікуванні аритмій може мати добрий терапевтичний ефект, зумовлений, в першу чергу, впливом на електролітний баланс клітин міокарда. Так, під дією магнію відбувається зниження втрати іонів калію та змінюється швидкість вивільнення іонів кальцію в клітинах, а також покращуються метаболічні процеси в міокарді. Згідно з результатами рандомізованого багаточентрового плацебо-контрольованого подвійного сліпого дослідження MAGICA (Magnesium in Cardiac Arrhythmias) [13, 18] було обстежено 232 пацієнти з частими шлуночковими аритміями, яким до складу лікування додавався магній в добовій дозі 6 ммоль/л, в результаті чого відбувалося зниження частоти аритмії на 17,4% порівняно з 7,4% у контрольній групі (p=0,038). Отже, препарати магнію можна ефективно застосовувати з метою лікування порушень серцевого ритму у комплексі з серцевими глікозидами, антиаритмічними засобами, діуретиками та іншими препаратами.

Цукровий діабет та дефіцит магнію

Відомо, що дієта з підвищеним вмістом магнію значно знижує ризик виникнення ЦД 2-го типу, оскільки цей електроліт бере участь у метаболізмі глюкози. При зменшенні вмісту магнію в організмі відбувається розвиток інсулінорезистентності, що передуює виникненню ЦД. В свою чергу, діабет призводить до збільшення втрати магнію з сечею, а отже – відбувається прогресування розвитку захворювання. Можна визначити основні ланки впливу дефіциту магнію на перебіг ЦД:

- активація запальних реакцій;
- зниження чутливості до інсуліну;
- розвиток ендотеліальної дисфункції;
- активація оксидативного стресу;
- сприяння процесам атерогенезу.

Отже, за умов дефіциту магнію можуть виникати негативні процеси в організмі, які провокують розвиток ЦД та його ускладнень, це доводить необхідність корекції електролітного складу плазми крові з метою запобігання такого впливу. Таку думку підтверджують і дослідження, які мали на меті визначити, чи є зв'язок між розвитком ЦД та дефіцитом магнію. Проспективний мета-аналіз 7 досліджень, в яких брали участь 286 668 пацієнтів, з яких у 10 912 було діагностовано ЦД, довів, що при щоденному додаванні до звичного раціону 100 мг магнію зниження ризику виникнення діабету сягало 15% [14]. Таким чином, магнієві препарати будуть доцільними у лікуванні станів, які є попередниками ЦД, а також при вже існуючому ЦД 2-го типу.

Вплив магнієвих препаратів на різні органи та системи

Зважаючи на наведені дані щодо впливу дефіциту магнію в організмі людини на розвиток серйозних захворювань, а також щодо позитивних ефектів, які чинить магній при його достатньому потраплянні в клітини, можна з упевненістю сказати, що лікарські засоби, які містять магній, можуть з успіхом застосовуватися для лікування багатьох захворювань. На кожну із систем та на різні органи магній має свій особливий вплив. Так, на серцево-судинну систему магній чинить такі позитивні ефекти: покращується метаболізм міокарда, пригнічується транспорт кальцію до клітини та її апоптоз, нормалізується тонус судин, знижується постнавантаження на серце тощо. Враховуючи вплив магнію на серце та судини, магнієві препарати використовують у схемах лікування АГ, порушень серцевого ритму та ІХС.

Часто препарати магнію використовують при лікуванні розладів нервової системи, зважаючи на їх ефекти:

- седативний ефект;
- нормалізація електричної активності клітин центральної нервової системи (ЦНС);
- пригнічення вазомоторного центру та передачі нервових імпульсів у вегетативній нервовій системі;
- нормалізація обмінних процесів в ішемізованих тканинах;
- відновлення електролітного балансу в клітинах.

Така активність по відношенню до стану нервової системи пацієнта виправдовує призначення препаратів магнію пацієнтам з соматоформною вегетативною дисфункцією, стрес-зумовленою АГ та іншими розладами функції нервової системи.

Достатній рівень та фізіологічний баланс магнію є дуже важливими факторами для підтримання нормального стану здоров'я, адже вони впливають на основні життєво важливі органи та системи. Тому сьогодні магнієві препарати широко застосовуються у медичній практиці. Найкращим чином зарекомендували себе препарати цієї групи – органічні солі, які мають високу біодоступність, добре переносяться пацієнтами та мають мінімальну кількість побічних ефектів при максимальній ефективності лікування.

Одним із таких препаратів є Магнерот® («Вьорваг Фарма», Німеччина) – магнієва сіль оротової кислоти, що добре абсорбується слизовою оболонкою шлунково-кишкового тракту. За допомогою оротової кислоти магній швидко доставляється безпосередньо до клітин. Особливістю та перевагою такої хімічної структури діючої речовини також є те, що оротова кислота не лише бере участь в обміні магнію, але й самостійно чинить метаболічну дію. Це можливо завдяки тому, що ця кислота є безпосереднім попередником піримідинових основ, які входять до складу нуклеїнових кислот (РНК та ДНК). В експерименті було виявлено, що оротова кислота також має властивості кардіопротектора, прискорюючи регенерацію клітин міокарда, підвищуючи стійкість кардіоміоцитів до ішемії.

При застосуванні препарату Магнерот кількість побічних ефектів (нудота, блювання, металевий присмак у роті, диспепсичні явища), які притаманні препаратам магнію, зводиться до мінімуму, оскільки обидва компоненти не є чужорідними або «незнайомими» для нього речовинами.

До основних терапевтичних ефектів, які чинить Магнерот, можна віднести:

- антиаритмічна дія та нормалізація серцевого ритму;
- позитивний вплив на тонус судин;
- зменшення загального периферичного судинного опору;
- гіпотензивна дія;
- стимуляція відновних процесів у міокарді;
- підвищення стійкості міокарда до гіпоксії;
- зниження агрегації тромбоцитів;
- покращення ліпідного та вуглеводного обміну.

Наведені ефекти підтверджують доцільність застосування препарату Магнерот при ССЗ, оскільки він сприяє підвищенню ефективності стандартної терапії та зниженню ймовірності виникнення ускладнень.

Безперечним плюсом препарату Магнерот є те, що тканинна біодоступність магнію у вигляді солі оротової кислоти є надзвичайно високою, а також оротат стимулює синтез глікогену та АТФ, чим зумовлюється його кардіопротекторний ефект.

Отже, багаторічний досвід ефективного застосування Магнероту для лікування ССЗ та широка доказова база ролі дефіциту магнію в їх виникненні підтверджують необхідність корекції електролітного складу клітин організму за допомогою цього препарату.

Список використаної літератури

1. Peacock J.M., Ohira T., Post W. et al. Serum magnesium and risk of sudden cardiac death in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study // *Am. Heart J.* – 2010. – Vol. 160 (3). – P. 464–470.
2. Chiuev S.E., Korngold E.C., Januzzi J.L. Jr. et al. Plasma and dietary magnesium and risk of sudden cardiac death in women // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2011. – Vol. 93 (2). – P. 253–260.
3. Joosten M.M., Gansevoort R.T., Mukamal K.J. et al. Urinary and plasma magnesium and risk of ischemic heart disease // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2013. – Vol. 97. – P. 1299–1306.
4. Del Gobbo L.C., Imamura F., Wu J.H.Y. et al. Circulating and dietary magnesium and risk of cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis of prospective studies // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2013. – Vol. 98. – P. 160–173.
5. Gartside P.S., Glueck C.J. The important role of modifiable dietary and behavioral characteristics in the causation and prevention of coronary heart disease hospitalization and mortality: the prospective NHANES I follow-up study // *J. Am. Coll. Nutr.* – 1995. – Vol. 14 (1). – P. 71–79.
6. Ascherio A., Hennekens C., Willett W. Prospective study of nutritional factors, blood pressure and hypertension among US women // *Hypertension.* – 1996. – Vol. 27. – P. 1065–1072.
7. He F., MacGregor G. Potassium intake and blood pressure // *Am. J. Hypertens.* – 1999. – Vol. 12. – P. 849–851.
8. Kass L., Weekes J., Carpenter L. Effect of magnesium supplementation on blood pressure: a meta-analysis // *Eur. J. Clin. Nutr.* – 2012. – Vol. 66. – P. 411–418.
9. Champagne C.M. Dietary interventions on blood pressure: the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) trials // *Nutr. Rev.* – 2006. – Vol. 64. – P. S53–56.
10. Shechter M., Sharir M., Labrador J. et al. Oral magnesium therapy improves endothelial function in patients with coronary artery disease // *Circulation.* – 2000. – Vol. 7 (102). – P. 2353–2358.
11. Sontia B., Touyz R.M. Role of magnesium in hypertension // *Arch. Biochem. Biophys.* – 2007. – Vol. 1 (458). – P. 33–39.
12. Shechter M. Magnesium and cardiovascular system // *Magnes. Res.* – 2010. – Vol. 2 (23). – P. 60–72.
13. Zehender M., Meinertz T., Faber T. et al. Antiarrhythmic effects of increasing the daily intake of magnesium and potassium in patients with frequent ventricular arrhythmias. Magnesium in Cardiac Arrhythmias (MAGICA) Investigators. // *J. Intern. Med.* – 2007. – Vol. 262. – P. 208–214.
14. Larsson S.C., Wolk A. Magnesium intake and risk of type 2 diabetes: a meta-analysis // *J. Intern. Med.* – 2007. – Vol. 262. – P. 208–214.
15. Rodriguez-Moran M., Simental Mendia L.E., Zambrano Galvan G., Guerrero-Romero F. The role of magnesium in type 2 diabetes: a brief based-clinical review // *Magnes Res.* – 2011. – Vol. 24. – P. 156–162.
16. Eby G.A., Eby K.L. Magnesium for treatment-resistant depression: a review and hypothesis // *Med. Hypotheses.* – 2010. – Vol. 4 (74). – P. 649–660. *J Am Coll Cardiol.* – 1997. – Vol. 29 (5). – P. 1028–1034.
17. Chiuev S.E., Korngold E.C., Januzzi J.L. et al. Plasma and dietary magnesium and risk of sudden cardiac death in women // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2011. – Vol. 93 (2). – P. 253–260. Резюме

Резюме

Магния оротат в лечении сердечно-сосудистых заболеваний: данные доказательной медицины как залог эффективности лечения

С.А. Величко, П.И. Логойда, А.В. Панин

Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, Киев

Магний является одним из важнейших микроэлементов, который принимает участие во многих жизненно важных процессах. В условиях дефицита этого микроэлемента развивается ряд патологических состояний, которые приводят к возникновению сердечно-сосудистых заболеваний. По данным многих современных исследований магний оказывает положительное влияние на сосудистый тонус, может влиять на липидный и углеводный обмен, уменьшать проявления ишемических процессов и оказывать антиаритмическое действие. Именно поэтому магнийсодержащие препараты прочно заняли свое место в лечении разных заболеваний сердца и сосудов. Препарат Магнерот как один из основных представителей второго поколения этой группы препаратов благодаря наличию в своем составе магниевой соли оротовой кислоты является универсальным магнийсодержащим препаратом с высоким уровнем биодоступности, наилучшим профилем безопасности и максимальной терапевтической эффективностью при лечении артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, аритмий, расстройств нервной системы, а также сахарного диабета 2-го типа.

Ключевые слова: магний, сердечно-сосудистые заболевания, оротовая кислота

Summary

Magnesium Orotate in treatment of cardiovascular diseases - data of evidence-based medicine as a mortgage of treatment efficiency

S.O. Velichko, P.I. Logoyda, A.V. Panin

O.O. Bogomolets National Medical University, Kyiv

Magnesium is one of the major microcells which takes part in many vital processes. In the conditions of deficiency of this microcell a number of pathological states which lead to developing of cardiovascular diseases develops. According to many modern researches, magnesium can positively influence a vascular tone, has an influence on a lipidic and carbohydrate exchange, reduce manifestations of ischemic processes and have antiarrhythmic effect. For this reason, preparations which have the magnesium in their structure took the strong place in treatment of different diseases of heart and vessels. Magnerot as one of the main representatives of the second generation of this group of preparations, thanks to existence in the composition of magnesium salt of orotic acid, is a universal magnesium containing preparation with the high level of bioavailability, the best profile of safety and the maximum therapeutic efficiency at treatment of arterial hypertension, coronary heart disease, arrhythmias, frustration of nervous system, and also diabetes II type

Key words: magnesium, cardiovascular diseases, orotic acid