

МАГНИЙ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Е.Л. Трисветова*

Белорусский государственный медицинский университет.
Республика Беларусь, 220116, Минск, пр. Дзержинского, 83

Магний в клинической практике

Е.Л. Трисветова*

Белорусский государственный медицинский университет. Республика Беларусь, 220116, Минск, пр. Дзержинского, 83

Магний относится к макроэлементам, необходимым для нормальной жизнедеятельности организма. Дефицит магния, возникающий в результате влияния экзогенных и эндогенных факторов, диагностируют по клиническим проявлениям, напоминающим известные болезни. Коррекцию дефицита магния проводят препаратами магния. Исследования показывают эффективность оротата магния при многих сердечно-сосудистых заболеваниях.

Ключевые слова: дефицит магния, клинические симптомы гипомagneмемии, оротат магния.

РФК 2012;8(4):545–553

Magnesium in clinical practice

E.L. Trisvetova*

Belarusian State Medical University. Dzerzhynski pr. 83, Minsk, 220116, Republic of Belarus

Magnesium is a macronutrient that is needed for normal body functions. Magnesium deficiency resulting from the influence of exogenous and endogenous factors, is diagnosed by clinical manifestations, resembling the known disease. Magnesium deficiency corrected with the magnesium therapy. Studies show the effectiveness of magnesium orotate for many cardiovascular diseases.

Key words: magnesium deficiency, clinical symptoms of hypomagnesemia, magnesium orotate.

Rational Pharmacother. Card. 2012;8(4):545–553

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): trisvet-47@mail.ru

Введение

Элементный состав организма человека на 99% состоит из 12 основных химических элементов, среди которых магний занимает четвертое место после калия, кальция и натрия. Являясь необходимым макроэлементом для клеток и тканей, магний участвует во многих физиологических процессах, обеспечивающих нормальную жизнедеятельность организма: в синтезе ферментов (субстрат АТФ, АДФ, креатинкиназы, гексокиназы и др.), прямой активации ферментов, регулировании функции клеточной мембраны (стабилизация клеточных мембран, клеточная адгезия, трансмембранный поток электролитов), антагонизме с кальцием (мышечное сокращение/расслабление, высвобождение нейромедиаторов, возбудимость специализированной проводящей системы сердца), в пластических процессах (синтез и катаболизм белка, обмен нуклеиновых кислот и липидов, митохондрий) [1,2]. Концентрация магния в организме снижается под влиянием различных факторов: условия жизни и питания, возраст, физические нагрузки, физиологические (беременность, лактация) и патологические состояния (заболевания внутренних органов — сердечно-сосудистой и мочевыделительной системы, органов пищеварения, эндокринных желез; хронический алкоголизм). В связи с тем, что клинические проявления дефицита магния неспецифичны, возникают трудности диагностики и своевременности лечения. В практической

деятельности врачу важно распознавать состояния, вызывающие недостаток магния в организме, клинические симптомы магниевых дефицита и с целью профилактики и лечения проводить коррекцию препаратами, улучшающими состояние пациента.

Содержание магния в организме и его определение

Магний не синтезируется в организме человека, в виде иона Mg^{2+} он поступает с пищей водой и солью. Сбалансированная диета содержит 300–700 мг магния в сутки, в случае обедненной магнием пищи всасывается до 70% поступающего иона, при обогащенной — 25%. После поступления в кровь всосавшегося в желудочно-кишечном тракте макроэлемента, соединения магния распределяются в организме не равномерно: около 60% депонируется в костях (в том числе обменная фракция — 30%, которая используется как резервная для стабилизации концентрации магния в сыворотке), около 20% — в скелетных мышцах, 19% — в других мягких тканях и менее 1% составляет внеклеточная фракция [3]. Внеклеточный магний непрерывно пополняется запасами из костной и мышечной ткани, в случае возникновения внутриклеточного дефицита 20–30% депонированного элемента немедленно перемещается в клетку. Уровень транспорта магния через клеточные мембраны колеблется в различных типах клеток: наиболее высокий определяют в сердце, печени и почках, мышцах нижних конечностей, эритроцитах, головном мозге. Концентрация внутриклеточного магния выше в быстро делящихся клетках, что свидетельствует о том, что клеточный транспорт магния связан с метаболической активностью клетки [4]. Магниевый ба-

Сведения об авторе:

Трисветова Евгения Леонидовна — д.м.н., профессор
2-й кафедры внутренних болезней БГМУ

Таблица. Наследственные заболевания, сопровождающиеся гипомagneмией и дефицитом магния

Наследственное заболевание	OMIM	Ген	Хромосома
Семейная гипомagneмизация с гиперкальциурией и нефрокальцинозом	603959	CLDN16	3q27–29
Семейная гипомagneмизация с гиперкальциурией и нефрокальцинозом и глазными симптомами	610036	CLDN19	1p34.2
Аутосомно-доминантная гипомagneмизация с гипокальциурией	154020	FXYD2	11q23
Изолированная рецессивная гипомagneмизация с нормокальциурией	NA	EGF	4q25
Гипомagneмизация с вторичной гипокальциемией	602014	TRPM6	9q22
Мутация внеклеточных Ca ²⁺ /Mg ²⁺ чувствительных рецепторов	601199	CASR	3q13.3–q21
Синдром Gitelman	263800	SLC12A3	16q13
Аntenатальный синдром Bartter (тип I)	601678	SLC12A1	15q15–q21.1
Аntenатальный синдром Bartter (тип II)	241200	KCNJ1	11q24
Классический синдром Bartter (тип III)	607364	CLCNKB	1p36
Синдром Bartter с нейросенсорной тугоухостью (тип IV)	602522	BSND или CLCNKA +CLCNKB	1p31, 1p36

OMIM – каталог генов и генных болезней; CLDN – клаудин; EGF – эпидермальный фактор роста; NA – не известно; FXYP2 – регулятор ионного транспорта Na⁺/K⁺-АТФ-азы; TRPM6 – транзитные потенциальные рецепторы катионных каналов; CASR – кальций чувствительные рецепторы; SLC – натриево-хлоридный транспорт; KCNJ – АТФ-чувствительные K⁺-каналы; BSND – синдром Bartter с нейросенсорной тугоухостью; CLCNKA и CLCNKB – почечные натриево-хлоридные каналы

ланс в организме зависит от динамического взаимодействия между всасыванием в кишечнике, обменом с костной тканью и почечной экскрецией [3].

Диагностируют дефицит магния по клиническим симптомам и содержанию иона в биологических жидкостях. Нормальная концентрация магния составляет в сыворотке крови в возрасте 20–60 лет – 0,66–1,07 ммоль/л, в 60–90 лет – 0,70–0,99 ммоль/л; в эритроцитах – 1,65–2,65 ммоль/л; в суточной моче – 3–50 ммоль/л; в спинномозговой жидкости – 1,1–1,5 ммоль/л. Уровень магния в сыворотке крови 0,5–0,7 ммоль/л соответствует умеренной недостаточности, ниже 0,5 ммоль/л – выраженной недостаточности магния, гипомagneмизации, угрожающей жизни пациента [5].

К доступным методам исследования относится определение содержания магния в лимфоцитах, макрофагах, тромбоцитах, конденсате выдыхаемого воздуха, в слюне, волосах, ногтях, зубах, скелетных мышцах. Разработаны функциональные пробы для оценки содержания магния в сыворотке крови – нагрузочная проба магнием, при выполнении которой оценивается уровень задержанного в организме в течение 24 часов иона магния после введения известной расчетной дозы. Вместе с тем, отмечают низкую чувствительность гипомagneмизации в отражении истинного дефицита магния, поскольку отсутствует корреляция между сывороточным и внутриклеточным содержанием магния [6–8]. О дефиците магния свидетельствует снижение концентрации Mg²⁺ в эритроците менее 1,6 ммоль/л. В плазме крови концентрация ионов магния не высокая, и она редко изменяется под влиянием физиологических и патологических факторов, к тому же известна динамичность вымывания магния из депо в случае снижения концентрации внутриклеточного магния. В на-

стоящее время не существует доступных быстрых и точных тестов для оценки магниевых гомеостаза [1].

Первичные гипомagneмизации

Диагностика недостатка магния в организме часто основывается на клинических симптомах, тем более что известны состояния и заболевания, при которых магниевый дефицит встречается часто. В популяции частота встречаемости дефицита магния достигает 46% [9]. По данным исследователей США риск развития гипомagneмизации составляет 2% во всей популяции, 10–20% – у госпитализированных пациентов, 50–60% – у пациентов отделений интенсивной терапии, 30–80% – у алкоголиков, 25% – у пациентов с сахарным диабетом, а по клиническим симптомам определяется у 72% пациентов [9–11].

К причинам первичного дефицита магния и гипомagneмизации относятся наследственные моно- и гетерогенные заболевания, для которых характерными являются нарушения всасывания в кишечнике, изменения транспорта, повышенное выведение, недостаточная абсорбция и реабсорбция в почечных канальцах магния, а также калия и других электролитов (табл.) [12–14].

Дефицит магния описывают среди причин развития наследственных нарушений соединительной ткани (ННСТ) – гетерогенной группы заболеваний, обусловленных мутациями генов белков внеклеточного матрикса или генов белков, участвующих в морфогенезе соединительной ткани. По данным Кадуриной Т.И. и соавт. насчитывают более 250 синдромов и заболеваний с признаками ННСТ, в числе которых – моногенные заболевания, представленные синдромами с известными диагностическими критериями (синдром Марфана, Луис-Дитца, Элерса-Данло и др.) и синдромы

и фенотипы полигенного мультифакториального генеза — дисплазии соединительной ткани (ДСТ) [15]. Согласно Российским национальным рекомендациям (2009), в группе ДСТ рассматривают часто встречающиеся состояния: синдром пролапса митрального клапана (ПМК), синдром гипермобильности суставов, марфаноподобный фенотип, марфаноподобную внешность, элерсоподобный фенотип, смешанный фенотип [16]. Участие магния в синтезе и катаболизме соединительной ткани в случае дефицита иона приводит к созреванию неполноценного коллагена, утрачивающего свойства нормальных волокон.

Вторичные гипомagneмии

Вторичный дефицит магния развивается в результате одной, либо сочетания нескольких причин: снижение потребления магния, перераспределение иона в организме, снижение всасывания в кишечнике, повышенное выделение магния через желудочно-кишечный тракт и/или моче-выделительную систему.

К снижению потребления магния приводят: несбалансированная диета — потребление пищи, обедненной магнием; хронический алкоголизм; физиологические условия, требующие повышенных затрат иона (высокая физическая активность, период роста, стресс, беременность и лактация у женщин, реконвалесценция, пожилой и старческий возраст) [17].

Перераспределение магния в организме под влиянием различных факторов, вызванных гиперкатехоламинемией, гипоинсулинемией, некрозом, воспалением и др., наблюдают в случае перемещения магния из костного депо или внеклеточной жидкости внутриклеточно, при метаболическом ацидозе, паратиреоидэктомии, острых заболеваниях с некрозом ткани (острый инфаркт миокарда, острый панкреатит), диффузной остеобластоме, при хирургических вмешательствах на сердце, застойной сердечной недостаточности, сахарном диабете [18, 19].

Дефицит магния появляется в случае нарушения всасывания в толстом кишечнике или повышенного выделения ионов магния через желудочно-кишечный тракт при синдроме мальабсорбции (целиакия, спру, диарея), болезни Крона, неспецифическом язвенном колите, болезни Уиппла, радиационном поражении кишечника, при других хронических заболеваниях кишечника, после резекции кишечника, новообразованиях, злоупотреблении слабительными средствами. Степень снижения концентрации магния в тканях коррелирует со степенью тяжести диареи [20].

Нарушения канальцевой реабсорбции магния при приобретенных заболеваниях почек являются распространенным фактором дефицита иона в организме человека. Тубулопатии, пиелонефрит, гломерулонефрит, трансплантация почек, хроническая или острая почеч-

ная недостаточность в фазе полиурии, длительная внутривенная инфузия жидкости, приводящая к снижению реабсорбции натрия, могут привести к дефициту магния [21, 22].

При заболеваниях эндокринной системы — гипертиреозе, гиперпаратиреозе, первичном гиперальдостеронизме, сахарном диабете определяют магниевый дефицит. Паратиреоидный гормон участвует в стабилизации содержания магния в крови по механизму обратной связи: при умеренной гипомagneмии увеличивается продукция паратиреоидного гормона, в связи с этим усиливается канальцевая реабсорбция и снижается экскреция магния почками. Однако в результате гиперкальциемии снижается канальцевая реабсорбция магния и развивается магниевый дефицит [23]. Подобный механизм описывают при гиперкальциемии, обусловленной неопластическими процессами.

Дефицит магния определяют у 25–39% пациентов с сахарным диабетом I и II типа. К нарушениям магниевых гомеостаза приводят осмотические почечные потери иона в связи с глюкозурией, пониженное всасывание магния в кишечнике, а также перераспределение магния в клетки из депо и плазмы из-за недостатка внутриклеточного магния в связи с дефицитом инсулина [24–26].

Лекарственные препараты как причина гипомagneмии

Применение лекарственных средств нередко приводит к нарушениям магниевых балансов в организме человека. Основным классом препаратов, вызывающих нарушения обмена магния являются диуретики, часто петлевые, влияющие на проксимальные отделы нефрона и повышающие экскрецию ионов калия и магния. Кратковременное использование тиазидных диуретиков, действующих на дистальные почечные канальцы, где всасывается менее 5% магния, не приводит к дефициту иона, вместе с тем при продолжительном использовании происходит существенное истощение депонированного магния из-за вторичного гиперальдостеронизма и увеличения нагрузки натрием и кальцием [1, 27].

Цитотоксическая терапия с применением цисплатина вызывает дозозависимое повреждение почек с нарушением экскреции магния почти у 100% пациентов. Гипомagneмия появляется через 3 нед после химиотерапии и сохраняется в течение нескольких месяцев, иногда в течение нескольких лет после завершения лечения [28, 29].

Антибиотики и некоторые противотуберкулезные препараты вызывают быстро нарастающую гипомagneмию. Аминогликозиды (гентамицин, тобрамицин, амикацин) у здоровых людей приводят к преходяще-

му увеличению экскреции магния. У пациентов пожилого возраста с коморбидным фоном в результате нефротоксического действия — накопления препарата в канальцевых и перитубулярных клетках и стойкого повреждения проксимальных канальцев, снижается скорость клубочковой фильтрации и появляются значительные экскреторные нарушения, обуславливающие дефицит магния [30]. Снижение абсорбции магния отмечают в результате образования труднорастворимых соединений, не всасывающихся в кишечнике, в случае приема магнийсодержащих продуктов или препаратов магния одновременно с фторхинолонами и тетрациклинами.

Теofilлин в высоких дозах приводит к увеличению экскреции магния, при длительном приеме терапевтических доз препаратов повышается риск развития гипомагниемии, а также появляются другие метаболические нарушения (гипокалиемия, гипонатриемия, гипофосфатемия, гипергликемия). Выявлена линейная зависимость между концентрацией теофиллина в плазме крови в диапазоне 5,5–110 мкмоль/л и выше и метаболическими нарушениями. Среди препаратов для лечения обструктивного синдрома — адреналин и β 2-агонисты (сальбутамол) вызывают гипомагниемия [31, 32].

Группа лекарственных препаратов, применение которых вызывает дефицит магния в организме, достаточно обширна. Гипомагниемия развивается при длительном лечении сердечными гликозидами, эстрогенами, кофеинсодержащими препаратами (никотин, кокаин, морфин, героин, амфетамин), иммунодепрессантами (циклоспорин и такролимус), ингибиторами протонной помпы [33–35].

Проявления дефицита магния

Клинические проявления вторичных нарушений магниевого баланса зависят от темпов развития дефицита магния: при продолжительном течении первичного патологического процесса его симптомы длительное время могут маскировать признаки нарушений магниевого гомеостаза. Самые ранние проявления дефицита магния определяют со стороны нервно-мышечной системы и психической сферы. Отмечают мышечные подергивания, судороги, гиперрефлексию, тремор, атаксию или мышечную слабость. В результате повышения мышечного тонуса наблюдают ларингоспазм, бронхоспазм, рвоту, повышение тонуса матки. Нередко присоединяется астения, расстройства психики, проявляющиеся беспокойством, агрессивностью, страхами. Снижается устойчивость к стрессовым и инфекционным воздействиям [36].

Дефицит магния нередко диагностируют при синдроме хронической усталости, соматоформной вегетативной дисфункции, деменции, ипохондрическом и

депрессивном синдроме. Пациенты часто отмечают головокружение, головную боль по типу мигрени, парестезии, снижение концентрации внимания, дезориентацию.

К висцеральным проявлениям дефицита магния относят возникновение абдоминальной боли, спастических запоров, гиперкинетических поносов, раннее старение, возможно появление отеков.

Сердечно-сосудистые симптомы, характерные для нарушений магниевого баланса в организме, включают лабильность сосудистого тонуса, ангиоспазмы, регионарные нарушения кровообращения, аритмии сердца, увеличение длительности или дисперсии интервала QT, повышение агрегации тромбоцитов, ускорение развития атеросклероза [36, 37].

Недостаток магния в организме человека выявляют при многих сердечно-сосудистых заболеваниях. С дефицитом магния связывают дисфункцию эндотелия, характерную для заболеваний сердечно-сосудистой системы, и факторов риска ишемической болезни сердца (ИБС), артериальной гипертензии (АГ): атеросклероз, гиперхолестеринемия, сахарный диабет, стресс, курение [37–39].

Влияние магния на сосудистый тонус исследовано у населения биогеохимических регионов со сниженным содержанием химического элемента в природных источниках. Было показано, что распространенность АГ выше в этих регионах по сравнению с населением стран с нормальным содержанием магния в природных источниках [40]. У лиц с АГ из регионов с недостатком магния отмечена значительная задержка иона (20–33%) при выполнении нагрузочной пробы, свидетельствующая о недостатке магния в организме. Применение препаратов магния в течение 4 нед у больных с гипомагниемией и АГ сопровождалось снижением систолического и диастолического артериального давления (АД), а также секреции альдостерона. Неблагоприятные эффекты дефицита магния отмечают в виде повышения тонуса коронарных сосудов, а также повышения их чувствительности к вазоконстрикторным агентам: серотонину, ангиотензину, норадреналину, ацетилхолину [37, 40, 41].

Ионы магния регулируют баланс фракций липопротеидов высокой и низкой плотности, триглицеридов. Длительный дефицит магния в организме снижает антиоксидантную защиту и в условиях атерогенной диеты участвует в механизмах раннего развития атеросклероза. [38]. Поскольку магний является антагонистом кальция, в случае недостатка ионов магния повышается концентрация кальция. Нарушение кальциево-магниевого баланса в организме человека в сторону повышения содержания кальция способствует кальцификации сосудов [42].

Дефицит магния вызывает гемореологические нарушения с повышением риска тромбообразования. Магний действует как мягкий антикоагулянт, ингибируя плазменные факторы свертывания, снижает спонтанную и индуцированную агрегацию тромбоцитов. Торможение тромбообразования является дозозависимым, ингибирующее действие наблюдают в случае применения препаратов магния в эффективных клинических дозах. Установлено, что магний потенцирует дезагрегационные свойства ацетилсалициловой кислоты, трентала [40].

Низкий уровень магния в сыворотке крови отмечают при острых сосудистых событиях — мозговом инсульте, инфаркте миокарда. На фоне дефицита магния клинические проявления инфаркта миокарда имеют особенности: часто развиваются безболевые формы, своевременная диагностика которых и раннее оказание помощи вызывают трудности. Кроме того, дефицит магния приводит к снижению скорости расслабления мышечных волокон и кровотока в миокардиальных артериях, развиваются диастолическая дисфункция левого желудочка, ишемия миокарда и признаки кардиосклероза [37, 40].

Аритмии сердца возникают в первые часы и сутки от начала развития инфаркта миокарда, поскольку содержание внутриклеточного магния катастрофически снижается. Магний, являясь естественным антагонистом кальция, способствует фиксации калия в клетке, обеспечивает поляризацию клеточных мембран и контролирует нормальную деятельность кардиомиоцита на всех уровнях субклеточных структур. Наиболее типичными проявлениями аритмического синдрома при недостатке магния являются синусовая тахикардия, пароксизмальная наджелудочковая тахикардия, монотормальная желудочковая тахикардия, а также желудочковая тахикардия типа «пируэт» [1, 36, 43, 44].

Синдром QT (врожденный и приобретенный) сопровождается пароксизмами желудочковой тахикардии типа «пируэт», синкопальными состояниями и внезапной сердечной смертью. Длительность интервала QT отображает процессы реполяризации и деполяризации в кардиомиоцитах, возникающие вследствие движения электролитов из внеклеточного пространства в клетку и обратно, контролируемое K^+ , Na^+ и Ca^{2+} -каналами сарколеммы, энергетическое обеспечение которых осуществляется Mg^{2+} -зависимой АТФ-азой. Применение препаратов магния в лечении лиц с удлиненным интервалом QT является патогенетической терапией, нормализующей интервал QT и предупреждающей возникновение аритмий [45].

Отмечено, что многие сосудистые осложнения сахарного диабета — диабетическая кардиомиопатия, ангиоспазм коронарных и мелких кардиальных сосудов, аритмии, повышение АД, ретинопатия и нефропатия, раннее развитие атеросклероза, протекают тяжелее у

лиц с низким уровнем магния в сыворотке крови [33].

При застойной сердечной недостаточности гипомagneзиемия возникает в результате активации ренин-ангиотензиноподостероидной и симпатoadреноловой систем, недостаточного поступления магния вследствие нарушения абсорбции в желудочно-кишечном тракте. Дефицит магния усугубляется на фоне применения препаратов для коррекции клинических проявлений (дигоксина и тиазидных и петлевых диуретиков), влияющих на реабсорбцию иона, а также на фоне появления отеков [36, 37].

Соматоформная вегетативная дисфункция, возникающая при недостатке магния, характеризуется многообразными клиническими симптомами и эмоциональными расстройствами в виде нарушений вегетативной регуляции внутренних органов, желез внутренней секреции, сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта, респираторной системы. Магний оказывает седативное и метаболическое действие, нормализует электрическую активность клеток центральной нервной системы и передачу импульсов в нервомышечных синапсах, угнетает вазомоторный центр и передачу нервного импульса в вегетативных ганглиях и адренергических синапсах, нормализует обменные процессы в ишемизированных тканях, а также электролитный баланс в кардиомиоцитах [1, 36]. Участвуя в обмене серотонина, магний оказывает влияние на серотонинергическую регуляцию сосудистого тонуса, нарушение которой приводит к появлению мигрени. Применение препаратов магния сопровождается снижением частоты и интенсивности приступов мигрени.

Коррекция дефицита магния

Для профилактики и лечения дефицита магния применяют магниесодержащие препараты с учетом их фармакологических свойств. Известно четыре поколения препаратов, содержащих соли магния:

I поколение — неорганические соединения: окись магния, серноокислая магнезия, карбонат магния;

II поколение — органические соединения магния: лактат, цитрат, пидолат, оротат, аспаргинат;

III поколение — комплекс с биологическими лигандами экзогенного происхождения природного и растительного, животного происхождения: лактат магния в комплексе с пиридоксином, аминокислотами;

IV поколение — в комплексе с экзолигандами, полными аналогами эндогенных лигандов, в том числе, рекомбинантные формы, комплексы с нейропептидами, аминокислотами, ферментами, полисахаридами, липидами: Mg-креатининкиназа.

В зависимости от способа введения в организм неорганические соединения вызывают неодинаковые эффекты. Сульфат магния при парентеральном введении оказывает противосудорожное, сосудорасширяющее,

седативное, гипотензивное токолитическое действие. При приеме внутрь плохо всасывается (20% и менее), повышает осмотическое давление в желудочно-кишечном тракте, вызывает задержку жидкости и ее пропотевание в просвет кишечника, стимулирует перистальтику. К тому же сульфат магния способствует выделению холецистокинина, усиливающего отделение желчи. Доказано, что первое поколение солей магния оказывает слабое влияние на метаболизм и проявляет нежелательные реакции в виде привкуса металла во рту, тошноты и рвоты, ограничивающих их применение [37].

Неорганические соли магния (оксид, карбонат, диоксид, фосфат) обладают антацидными свойствами и для коррекции дефицита магния не используются.

Разработка новых препаратов, предназначенных для нормализации магниевых гомеостаза, нашла клиническое подтверждение при успешном испытании органических солей магния. Препараты второго поколения - органические соли магния, отличаются высокой абсорбцией в желудочно-кишечном тракте: цитрат и аспаргинат - 30-37%, оротат и лактат - 38-40%, пидолат - 43%.

С профилактической целью препараты магния применяют лица группы риска развития дефицита магния: дети и подростки в период интенсивного роста; беременные и кормящие женщины; люди, занимающиеся интенсивным трудом; люди, часто испытывающие стрессовые ситуации; спортсмены; люди, соблюдающие диеты с несбалансированным содержанием макро- и микроэлементов; пожилые и старые люди, часто болеющие либо люди с хроническими заболеваниями органов пищеварения и эндокринной системы.

Широкое применение с целью профилактики и лечения дефицита магния получила органическая соль магния оротата - Магнерот® (Worwag Pharma GmbH&Co, KG, Германия). В препарате удачно сочетается магний и оротовая кислота, которая обладает самостоятельным метаболическим эффектом. Оротовая кислота стимулирует синтез нуклеиновых кислот, усиливает регенеративные процессы в тканях, оказывает общее стимулирующее действие на обмен веществ, увеличивает образование альбуминов в печени. Установлено кардиопротективное действие оротовой кислоты, проявляющееся в ускорении регенерации ишемизированного миокарда, повышении устойчивости к ишемии и выживаемости миокарда при инфаркте.

Применение оротата магния ускоряет положительную динамику при инфаркте миокарда, улучшает сократительную способность миокарда, снижая риск развития застойной сердечной недостаточности [46]. Оротат магния способствует фиксации Mg^{2+} в клетке, образованию соединения с АТФ и проявлению действия иона. С лечебной целью Магнерот® (500 мг/табл.) при-

нимают по 1,0 г 3 раза в сутки в течение 7 дней, затем - 0,5 г 2-3 раза в сутки в течение 4-6 нед.

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 [47].

Во второй группе исследованных пожилых людей (средний возраст $64,8 \pm 4,2$ года) с неэффективно леченной или нелеченной 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 [47]. 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 [47].

Те же исследователи показали, что у пациентов ИБС с хронической сердечной недостаточностью IV функционального класса лечение Магнеротом® в течение 12 мес на фоне стандартной терапии приводит к улучшению клинического состояния, снижению частоты ангинозных приступов, улучшению качества жизни, уменьшению дисперсии интервала QT, снижению частоты желудочковых экстрасистол и эпизодов бради-, тахикардии, повышению толерантности к физической нагрузке и уменьшению проявлений лево- и правожелудочковой сердечной недостаточности, достоверное снижение риска смерти [47].

Препараты магния как антиаритмические средства, сочетающие свойства I (мембраностабилизирующие) и IV класса (блокаторы кальциевых каналов) используются давно. Магний предотвращает потерю калия клеткой и уменьшает вариабельность длительности интервала QT, которая является прогностически неблагоприятным фактором развития фатальных аритмий. Концентрация магния в клетке зависит от содержания калия, при дефиците магния нередко определяют недостаток калия, усугубляющий нестабильность миокарда. К тому же магний подавляет симпатические влияния на

сердце, предотвращая тем самым повреждающее на миокард действие катехоламинов. Сульфат магния относится к средствам устранения желудочковой тахикардии типа «пируэт» («torsade des pointes»), наиболее часто встречающейся у пациентов с удлинением интервалом QT [41, 48]. Канадские авторы выполнили мета-анализ исследований, посвященных преимуществам внутривенного введения сульфата магния при приступе фибрилляции предсердий. Результаты мета-анализа показали, что эффективный контроль скорости (уменьшение частоты сердечных сокращений ниже 100 ударов в минуту) и/или нормального синусового ритма достигли 84% пациентов, получавших магний по сравнению с 53% получавших плацебо [49].

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 мочевого выделительной 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 [50].

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 [51].

Комплексная терапия пациентов с метаболическими нарушениями включала препараты магния: в течение

2–3 дней внутривенные инфузии сульфата магния 10–12 г в сутки, а затем прием препарата Магнерот® 1,0 г 3 раза в сутки per os на протяжении 8 нед. На фоне лечения наблюдали возрастание концентрации иона магния в эритроцитах (на 35,9%), снижение инсулинорезистентности (иммунореактивного инсулина на 55%), улучшение углеводного обмена (снижение уровня HbA1c на 6,9%). Отметили улучшение показателей липидного обмена: снижение уровня общего холестерина, триглицеридов, повышение уровня холестерина липопротеидов высокой плотности, уменьшение индекса атерогенности. Авторы выявили улучшение агрегационных свойств крови и увеличение электрофоретической подвижности эритроцитов после 8 нед терапии, включающей препараты магния [51].

Таким образом, 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 [51].

Обоснованием патогенетической терапии препаратами магния пациентов с ДСТ является установление дефицита макроэлемента при многих синдромах и фенотипах. В настоящее время накоплен обширный клинический опыт по эффективному лечению синдрома ПМК препаратом Магнерот®.

Опубликованы результаты пятнадцатилетнего наблюдения за 31 пациентом с ПМК с выраженными диспластическими изменениями в начале наблюдения, получавшими оротат магния в дозе 1500 мг в сутки (98,4 мг элементарного Mg) в течение 3 мес ежегодно (2 курса в год). Клиническую картину оценивали по динамике выраженности 4 основных синдромов: вегетативной дистонии, сосудистых нарушений, геморрагического синдрома, психопатологических расстройств и их совокупности. Мониторировали эхокардиографические изменения, представленные в начале исследования в виде ПМК 1 степени у 80,7% пациентов, 2 степени — у 19,3%; митральной регургитации 1 степени — у 25,8%, 2 степени — у 6,5%, миксоматозной дегенерации — у 32,2%. Исследовали фенотип, показатели вариабельности суточного АД, ЭКГ, ритма сердца, оценивали качество жизни [52].

Результаты исследования свидетельствовали о высокой эффективности оротата магния у лиц с ПМК при длительном регулярном приеме. Под влиянием препарата уменьшились проявления всех синдромов, снизилась частота клинических симптомов, улучшилось общее состояние пациентов, изменились эхокардиографические показатели: уменьшилась глубина пролабирания створок митрального клапана ($3,4 \pm 0,1$ против $4,7 \pm 0,1$ мм), частота и степень митральной ре-

гургитации (1 степень – 16,1%; 2 степень – 0%), частота миксоматозной дегенерации створок (19,4%), размеры левого предсердия ($2,9 \pm 0,1$ против $3,1 \pm 0,1$) улучшилась диастолическая функция миокарда левого желудочка. Исследователи отметили нормализацию сосудистого тонуса на фоне лечения оротатом магния: отсутствовали эпизоды АГ и нарушения суточного профиля АД, повысился тонус парасимпатического отдела вегетативной нервной системы и снизилась активность симпатического отдела, снизилась частота эпизодов тахикардии, наджелудочковой и желудочковой экстрасистолии, синдрома ранней реполяризации. По совокупности признаков исследователи отметили эффективность длительного регулярного применения препарата Магнерот® у 67,7% пациентов [52].

Универсальность препарата Магнерота® обуславливает клиническое улучшение при многих синдромах, характерных для лиц с ДСТ. Эффективность лечения оротатом магния в дозе 3,0 г в сутки наблюдали в течение 6 мес у пациентов молодого возраста с ПМК геморрагическим и сосудистым синдромом. Результаты исследования показали достоверное уменьшение клинических проявлений тяжести синдромов по сравнению с пациентами, не получавшими препарат магния, клинически значимая эффективность лечения составила 72,1% [53].

Пак Л.С. обследовала 290 человек с ПМК, в том числе 60 (21%) с бессимптомным течением заболевания. Исследования включали оценку фенотипа, мониторинг ЭКГ и АД, анализ вариабельности ритма сердца, ультразвуковое исследование сердца, определение качества жизни до и через 6 мес после лечения препаратом Магнерот®. У 11 больных в динамике определяли содержание магния в волосах. У 8 больных с ПМК в динамике было изучено строение кожи внутренней поверхности верхней трети бедра [54].

Эффективность терапии магнийсодержащим препаратом оценивали при уменьшении тяжести синдромов (в баллах) на 50% и более от исходного уровня. Клинически значимая эффективность терапии сосудистых нарушений отмечена у 72,1%, вегетативных нарушений – у 65,1%, геморрагических нарушений – у 81,4%, психопатологических расстройств – у 51,2% пациентов. Автором отмечено на фоне терапии препаратом

магния урежение сердечного ритма при синусовой тахикардии, снижение частоты над- и желудочковых экстрасистол, уменьшение продолжительности интервала QT. Влияние терапии Магнеротом® на профиль АД проявлялось в нормализации уровня систолического и диастолического АД, уменьшении количества пациентов с нарушением циркадного ритма АД [54].

В результате лечения уменьшилась глубина пролабирования створок митрального клапана, степень митральной регургитации и размеры левого предсердия. Концентрация магния в волосах нормализовалась у 62,5% человек со сниженным содержанием электролита и не изменилась у больных с его нормальным содержанием до начала лечения.

Морфологические признаки в коже при ДСТ (изменения экстрацеллюлярного матрикса соединительной ткани, уменьшение содержания РНК в цитоплазме фибробластов дермы, периваскулярная лимфо-гистиоцитарная инфильтрация при васкулите мелких сосудов, нарушения сосудистой проницаемости, дистрофические изменения дермы и изменения биосинтетической активности фибробластов) уменьшились после терапии препаратом магния. Таким образом, длительное применение оротата магния нормализует выработку фибробластами, вероятно, с участием гистамина и гепарина, полноценных волокнистых структур соединительной ткани у пациентов с ПМК [54].

Заключение

Уникальность магния, участвующего в регуляции энергетического, пластического, электролитного обмена в организме человека, приводит при его дефиците к разнообразным клиническим проявлениям, распознавание которых вызывает трудности при физиологических и патологических состояниях. Результаты проведенных исследований доказали необходимость применения препаратов магния с целью профилактики и лечения при многих сердечно-сосудистых заболеваниях, синдромах ДСТ, руководствуясь преимущественно клиническими признаками дефицита макроэлемента.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература

1. Swaminathan R. Magnesium Metabolism and its Disorders. *Clin Biochem Rev* 2003;24 (2):47–66.
2. Saris N.E., Mervaala E., Karppanen H., Khawaja J.A., Lewenstam A. Magnesium. An update on physiological, clinical and analytical aspects. *Clin Chim Acta* 2000;294:1–26.
3. Ryan M.F., Barbour H. Magnesium measurement in routine clinical practice. *Ann Clin Biochem* 1998;35:449–459.
4. Rude R.K. Magnesium metabolism and deficiency. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1993; 22: 377–395.
5. Wu A. *Tietz Clinical Guide to Laboratory Tests*. 4th Ed. St. Louis, MO: Saunders Elsevier; 2006
6. Bardicef M., Bardicef O., Sorokin Y., et al. Extracellular and intra-cellular magnesium depletion in pregnancy and gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 1995;172:1009–1013.
7. Gonzalez-Revalderia J., Garcia-Bermejo S., Menchen-Herreros A., Fernandez-Rodriguez E. Biological variation of Zn, Cu, and Mg in serum of healthy subjects. *Clin Chem* 1990;36:2140–2141.
8. Whang R., Oei T.O., Aikawa J.K., et al. Predictors of clinical hypomagnesemia. Hypokalemia, hypophosphatemia, hyponatremia, and hypocalcemia. *Arch Intern Med* 1984; 4: 794–1796.
9. Fox C., Ramsomair D., Carter C. Magnesium: its proven and potential clinical significance. *South Med J* 2001;94:1195–1201.
10. Wong E.T., Rude R.K., Singer F.R., Shaw S.T. A high prevalence of hypomagnesemia and hypermagnesemia in hospitalized patients. *Am J Clin Pathol* 1983;79:348–355.
11. Hayes J.P., Ryan M.F., Brazil N. et al. Serum hypomagnesaemia in an elderly day-hospital population. *Ir Med J* 1989;82:117–121.
12. Naderi A.S.A., Reilly R. F. Jr. Hereditary etiologies of hypomagnesemia. *Nature Clinical Practice Nephrology* 2008;4:80–89.
13. Konrad M., Weber S. Recent advances in molecular genetics of hereditary magnesium-losing disorders. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:249–260.
14. Schlingmann K.P., Konrad M., Seyberth H.W. Genetics of hereditary disorders of magnesium homeostasis. *Pediatr Nephrol* 2004;19:13–25.
15. Kadurina TI, Gorbunova, VN. Connective tissue dysplasia. St. Petersburg: ELBI-SPb; 2009. Russian (Кадурина Т.И., Горбунова В. Н. Дисплазия соединительной ткани. СПб: ЭЛБИ-СПб; 2009).
16. National guidelines for hereditary disorders of connective tissue. *Kardiovaskuljarnaja terapija i profilaktika* 2009; 8(6) suppl 5: 1–24. Russian (Национальные рекомендации по наследственным нарушениям соединительной ткани. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2009; 8(6) Приложение 5: 1–24).
17. Fawcett W.J., Haxby E.J., Male D.A. Magnesium: physiology and pharmacology. *Br J Anaesth* 1999;83:302–320.
18. Ryzen E., Rude R.K. Low intracellular magnesium in patients with acute pancreatitis and hypocalcemia. *West J Med* 1990;152:145–148.
19. Satur C.M., Stubington S.R., Jennings A., et al. Magnesium flux during and after open heart operations in children. *Ann Thorac Surg* 1995;59:921–927.
20. al-Ghamdi S.M., Cameron E.C., Sutton R.A. Magnesium deficiency: pathophysiological and clinical overview. *Am J Kidney Dis* 1994;24:737–752.
21. Torralba A., Portoles J., Perez A.J., Barrientos A. Hypomagnesemic hypocalcemia in chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 1993;21:167–171.
22. Tattersall J.E., Dick C., Doyle S., et al. Alkalosis and hypomagnesaemia: unwanted effects of a low-calcium CAPD solution. *Nephrol Dial Transplant* 1995;10:258–262.
23. Elin R.J., Hosseini J.M., Fitzpatrick L., et al. Blood magnesium status of patients with parathyroid disease. *Magnes Tr Ele* 1990;9:119–123.
24. Chaudhary D.P., Sharma R., Bansal D.D. Implications of magnesium deficiency in type 2 diabetes: a review. *Biol Trace Elem Res* 2010;134(2):119–29.
25. Tosiello L. Hypomagnesemia and diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 1996;156:1143–1148.
26. de Valk V.H. Magnesium in diabetes mellitus. *Neth J Med* 1999;54:139–146.
27. Dorup I. Magnesium and potassium deficiency. Its diagnosis, occurrence and treatment in diuretic therapy and its consequences for growth, protein synthesis and growth factors. *Acta Physiol Scand Suppl* 1994;618:1–55.
28. Markmann M., Rothman R., Reichman B., et al. Persistent hypomagnesemia following cisplatin chemotherapy in patients with ovarian cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 1991;117:89–90.
29. Koch N.P., Hadj-Aissa A., Schell M., et al. Long-term nephrotoxicity of cisplatin, ifosfamide, and methotrexate in osteosarcoma. *Pediatr Nephro* 1998;12:572–575.
30. Elliott C., Newman N., Madan A. Gentamicin effects on urinary electrolyte excretion in healthy subjects. *Clin Pharmacol Ther* 2000;67:16–21.
31. Knutsen R., Bohmer T., Falch J. Intravenous theophylline-induced excretion of calcium, magnesium and sodium in patients with recurrent asthmatic attacks. *Scand J Clin Lab Inves* 1994;54:119–125.
32. Haffner C.A., Kendall M.J. Metabolic effects of beta 2-agonists. *J Clin Pharm Ther* 1992;17:155–164.
33. Nijenhuis T., Hoenderop J.G., Bindels R.J. Downregulation of Ca²⁺ and Mg²⁺ transport proteins in the kidney explains tacrolimus (FK506)-induced hypercalciuria and hypomagnesemia. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:549–557.
34. Sheen E., Triadafilopoulos G. Adverse effects of long-term proton pump inhibitor therapy. *Digestive diseases and sciences* 2011;56(4):931–950.
35. Huang C.L., Kuo E. Mechanism of Hypokalemia in Magnesium Deficiency. *J Am Soc Nephrol* 2007;18(10):2649–2652.
36. Fox C., Ramsomair D., Carter C. Magnesium: its proven and potential clinical significance. *South Med J* 2001;94:1195–1201.
37. Nadler J.L., Rude R.K. Disorders of magnesium metabolism. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1995;24:623–641.
38. Nozue T., Kobayashi A., Uemasu F., et al. Magnesium status, serum HDL cholesterol, and apolipoprotein A-1 levels. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1995;20:316–318.
39. Shechter M., Sharif M., Labrador M.J. et al. Oral magnesium therapy improves endothelial function in patients with coronary artery disease. *Circulation* 2000;102:2353–2358.
40. 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;136(3):480–490.
41. Ueshima K. Magnesium and ischemic heart disease: a review of epidemiological, experimental, and clinical evidences. *Magnes Res* 2005;18(4):275–284.
42. Rutherford P.A., Thomas T.H., Wilkinson R. Increased erythrocyte sodium-lithium counter transport activity in essential hypertension is due to an increased affinity for extracellular sodium. *Clin Sci* 1990;79:365–369.
43. Shechter M. Does magnesium have a role in the treatment of patients with coronary artery disease? *Am J Cardiovasc Drugs* 2003;3(4):231–239.
44. Viskin S. Torsades de Pointes. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 1999;1(2):187–195.
45. Viskin S., Fish R. Prevention of ventricular arrhythmias in the congenital long QT syndrome. *Curr Cardiol Rep* 2000;2(6):492–497.
46. Tosiello L. Hypomagnesemia and diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 1996;156:1143–1148.
47. Zabelina V.D. Magnesium and magnesium-containing drugs. With magnesium for life. *Consilium-provisorum* 2003;3(5): 27–30. Russian (Забелина В.Д. Магний и магнийсодержащие препараты. С магнием по жизни. *Consilium-provisorum* 2003;3(5): 27–30).
48. Stepura O.B., Ostroumova O.D. Use of oral magnesium preparations for the treatment of cardiovascular diseases. *Russkij Medicinskij Zhurnal* 2010;3(18):109–112. Russian (Стенупа О.Б., Остроумова О.Д. Применение пероральных препаратов магния для лечения сердечно-сосудистых заболеваний. *РМЖ* 2010;3(18):109–112).
49. 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. *J Am Coll Cardiol* 1997;29:1028–1034.
50. 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.
51. Davidova C., Yarovoiy C. Preparations of magnesium in the treatment and prevention of supraventricular tachyarrhythmias in patients with urological profile. *Vrach* 2011;(9):44–49. Russian (Давыдова С., Яровой С. Препараты магния в лечении и профилактике суправентрикулярных тахикардий у больных урологического профиля. *Врач* 2011;(9):44–49).
52. Chilov A.M., Galanova A.C., Griasnov D.A. et al. Metabolic syndrome and magnesium deficiency: characteristics of the course and treatment. *Vrach* 2008;(9):44–48. Russian (Шилов А.М., Галанова А.С., Грязнов Д.А. и др. Метаболический синдром и дефицит магния: особенности течения и лечения. *Врач* 2008;(9):44–48).
53. Martinov A.I., Akatova E.V. The experience of fifteen years of preparations of magnesium in patients with mitral valve prolapse. *Kardiologija* 2011;(6):60–65. Russian (Мартынов А.И., Акатова Е.В. Опыт пятнадцатилетнего применения препаратов магния у больных с пролапсом митрального клапана. *Кардиология* 2011;(6):60–65).
54. Martinov A.I., Akatova E.V., Nikolin O.P. The effectiveness of the drug "Magnerot®" syndrome with manifestations of vascular disorders, and hemorrhagic syndrome in patients with idiopathic mitral valve prolapse. *Consilium medicum, CardioSomatika* 2011; 1:13–17. Russian (Мартынов А.И., Акатова Е.В., Николин О.П. Эффективность применения препарата «Магнерот®» при проявлениях синдрома сосудистых нарушений и геморрагического синдрома у больных с идиопатическим пролапсом митрального клапана. *КардиоСоматика* 2011; 1:13–17).
55. Pak L.C. The value of magnesium in the pathogenesis and treatment of patients with mitral valve prolapse. *Trudnyj pacient* 2007;5(5): 13–6. Russian (Пак Л.С. Значение магния в патогенезе и лечении больных пролапсом митрального клапана. *Трудный пациент* 2007;5(5): 13–6).

Поступила: 09.08.2012
Принята в печать: 10.08.2012