

Клиническая фармакология и лекарственные средства

© М.Н. МАМЕДОВ, 2013

УДК 615.31:546.46].015.34.03:616.12-008.318

М.Н. Мамедов

НАЗНАЧЕНИЕ ВЫСОКИХ ДОЗ МАГНИЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ АРИТМИЙ: ПОКАЗАНИЯ, ОСНОВАННЫЕ НА ДОКАЗАТЕЛЬСТВАХ

ФГБУ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Минздрава России, Москва, Россия

Мамедов Мехман Ниязиевич, e-mail: mmamedov@mail.ru

Mamedov M.N.

THE PRESCRIPTION OF HIGH DOSAGES OF MAGNESIUM FOR TREATMENT OF ARRHYTHMIA: THE BASED ON EVIDENCE INDICATIONS

Роль и функции магния в организме человека

Магний является одним из важных элементов в человеческом организме, необходимых для нормального протекания множества биохимических реакций и физиологических процессов. Магний выполняет в организме функции естественного антагониста кальция, кофактора ферментов, ингибитор высвобождения медиаторов и мембраностабилизатора [1].

Будучи естественным антагонистом ионов кальция, магний конкурирует с ними как в структуре мембранных каналов, так и на клеточном уровне. Это в свою очередь ассоциируется с мембранно- и цитопротективным эффектом. С другой стороны, магний способствует уменьшению кальцийзависимой передачи импульса в нервных окончаниях, препятствуя высвобождению медиаторов и активируя обратный захват. Это позволяет ему контролировать деятельность как периферической, так и центральной нервной системы, включая психоэмоциональную сферу. Наряду с этим магний играет важную роль в анаболических процессах: он участвует в синтезе и распаде нуклеиновых кислот, синтезе белков, жирных кислот и липидов, в частности фосфолипидов.

Дефицит магния довольно часто встречается в человеческой популяции. Особенности современного образа жизни, включая высокий уровень стресса и нерациональное питание, в том числе употребление искусственных продуктов питания, способствуют развитию хронического дефицита магния, который поступает в организм в основном с пищей и водой. Анализ состава питания 40 000 россиян за период 2002—2007 гг. показал, что у 33% жителей потребление магния в рационе питания не достигает 70% от суточной потребности (от 50 до 170 мг/сут), норма (350—500 мг/сут) достигается только у 26% [2].

Дефицит магния и риск развития сердечно-сосудистых осложнений

Результаты многочисленных клинических исследований продемонстрировали, что дефицит магния ассоциирован с развитием дислипидемии, артериальной гипертонии (АГ), ишемической болезни сердца (ИБС), в том числе

острого инфаркта миокарда (ОИМ), различных аритмий и удлинения интервала *QT*, повышенной агрегации тромбоцитов. Финскими учеными выявлена связь между содержанием кальция и магния в питьевой воде и ОИМ у 14,495 мужчин 35—74 лет. Так, увеличение содержания магния на каждые 1 мг/л соответствует уменьшению риска ОИМ на 4,9%, увеличение содержания кальция на 1 мг/л увеличивает риск ОИМ на 3,1% [3].

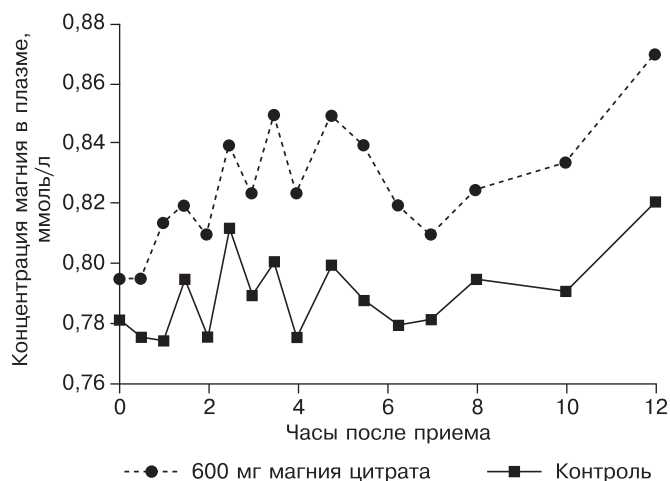
Метаанализ 14 исследований, проведенный J. Water [4], показал статистически достоверную корреляцию между содержанием магния в питьевой воде и снижением риска смерти от сердечно-сосудистых заболеваний примерно на 25% ($p < 0,001$) [4].

Дефицит магния рассматривается как одна из причин развития аритмий. Так, по данным крупного проспективного исследования ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities study), опубликованного в 2010 г. в Американском кардиологическом журнале, среди лиц в возрасте 45—64 лет ($n = 14\ 232$) на протяжении 12 лет отмечено 254 случая внезапной сердечной смерти. Анализ показал, что низкая концентрация магния — важный предиктор развития внезапной сердечной смерти. Авторы приходят к выводу о том, что назначение магния имеет профилактическое действие [5].

В целом данные экспериментальных исследований, проведенных на клеточном уровне, продемонстрировали, что магний дает антиаритмический эффект.

H.N. Forrest и соавт. [6] также показали, что алиментарный дефицит магния приводит к развитию нарушения сердечного ритма. Так, у 5 из 14 женщин в возрасте 47—75 лет, в течение 78 дней придерживавшихся западно-европейской диеты (ограничение приема магния с пищей до 33% от суточной нормы), уже на 42—64-й день алиментарной гипомagneмии зарегистрированы различные нарушения сердечного ритма, что потребовало восполнения дефицита магния назначением препаратов.

В рамках крупного проспективного исследования Nurses' Health Study показано, что среди наблюдаемых 88 375 женщин за 26 лет зарегистрировано 505 случаев внезапной сердечной смерти или смерти, обусловленной аритмиями. Анализ показал, что по сравнению с группой лиц с низкой концентрацией магния в крови у лиц с



Оценка уровня магния в плазме (Wilimzig et al. Eur J. Clin Pharmacol. 49 (1996). 317—23).

нормальной концентрацией число инцидентов было достоверно меньше. Увеличение концентрации магния на 0,25 мг/л ассоциировалось со снижением внезапной смерти на 41%.

Обоснование назначения высоких доз магния: фокус на применение Магния Диаспорала 300

Различные субстанции магния демонстрируют разное фармакологическое воздействие. Анион, соединенный с магнием (окись, хлорид, глюконат, лактат, цитрат и т. д.), влияет на процесс биоусвоения магния и тем самым приводит к различиям в фармакодинамике. Цитрат магния способствует активации транспорта магния внутрь клетки. По сравнению с неорганическими соединениями и аминокислотными хелатами цитрат магния не только приводит к большему увеличению содержания калия, натрия и магния в плазме крови, но и вызывает значительное увеличение активности Na, K-насосов в эритроцитах [3].

Соединения магния различаются по растворимости и соответственно по биодоступности. Например, оксид магния, широко используемый в препаратах магния 1-го поколения, практически нерастворим в воде. Даже в соляной кислоте желудка растворится не более 45% от вводимого количества MgO.

Фармакодинамика Магния Диаспорала 300 (однократный прием элементарного магния 600 мг) подтверждена лабораторно и клинически. По сравнению с контрольной группой однократный прием 600 мг Магния Диаспорала через 4 ч от момента приема приводит к увеличению концентрации сывороточного магния до физиологической нормы.

Цитрат магния, напротив, обладает очень высокой растворимостью: при температуре 20–25°C массовая доля безводного цитрата магния достигает 55% (т. е. 55 г цитрата магния могут быть полностью растворены в 45 мл воды). Получаемый раствор прозрачен и имеет приятный привкус лимонной кислоты. Различия в растворимости соединений магния, естественно, сказываются на биодоступности: биодоступность цитрата магния составляет 35–38%, в то время как неорганических солей магния — не превышает 5% (гидроксид магния). Высокая биодоступность цитрата магния подтверждается

результатами клинико-фармакологических исследований. У здоровых добровольцев после нагрузки в 25 ммоль магния его концентрация в крови была значительно выше в случае применения цитрата магния, чем оксида магния ($p < 0,05$). В отличие от неорганических солей цитрат магния не вызывает поражения слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта и характеризуется гораздо лучшей переносимостью. В форме цитрата магний лучше усваивается при пониженной кислотности желудка по сравнению с лактатом и другими органическими формами магния [7, 8].

Ионизированный магний, входящий в состав Магния Диаспорала 300, диффундирует через клеточные мембраны желудочно-кишечного тракта, обеспечивая хорошую всасываемость препарата. Суточная доза магния (по рекомендации ВОЗ это 300 мг), содержащаяся в 1 пакетике Магния Диаспорала 300, обеспечивает максимальную концентрацию и наилучшую абсорбцию, восстанавливая функцию Na, K-АТФазы мембран клеток, восстанавливает уровень внутриклеточного калия. Препарат удобен в применении (1 пакетик в день), имеет приятный вкус, повышает комплаентность в отличие от других форм, которые предполагают прием 2–3 таблеток по 100 мг. Препарат необходимо применять в вечернее время. Это обусловлено тем, что в вечернее время концентрация магния снижается. При дефиците магния дозировка элементарного магния должна составлять 10–15 мг/кг, а длительность терапии — не менее 2 мес.

В отличие от других препаратов магния в составе Магния Диаспорала 300 содержится высокая доза элементарного магния. Чем это обусловлено? Анализ гомеостаза магния показывает, что он распределяется следующим образом: 59% в костях, 40% в клетках тканей с интенсивным обменом (мышечная, нервная) и 1% в межклеточном пространстве и крови, обеспечивая фармакодинамический эффект. Магний запасается путем поступления с пищей и при абсорбции (30–70%) и выводится почками примерно 100 мг в сутки. При проявлениях гипомagneмии только высокие дозы элементарного магния могут обеспечить реальный клинический эффект [8].

В кардиологической практике Магния Диаспорал 300 назначается в связи с его регуляторным действием на электролитный баланс. Регуляцией электролитного баланса в клетке объясняется способность магния подавлять автоматизм, проводимость и возбудимость, увеличивать абсолютную и укорачивать относительную рефрактерность миокарда, кроме того, магний дает антиагрегантный и вазодилататорный эффект.

В клинических исследованиях было показано, что цитрат магния предупреждает и купирует наджелудочковую и желудочковую экстрасистолию, а также другие суправентрикулярные нарушения ритма. В частности, препарат на 1/3 уменьшает частоту суправентрикулярных нарушений ритма. Это обусловлено тем, что в большинстве случаев нарушения ритма и проводимости ассоциируются с дефицитом уровня сывороточного магния различной степени. У каждого второго пациента с ИБС курсовая терапия препаратом магния дает позитивный эффект. [9].

Согласно данным двойного слепого плацебо-контролируемого исследования MAGICA (Magnesium in Cardiac Arrhythmias), прием магния в дозе 6 ммоль/л пациентами с частыми желудочковыми аритмиями ($n = 232$) приводит к снижению их частоты на 17,4% ($p = 0,038$), что досто-

верно больше, чем в группе плацебо, в которой этот показатель составил 7,4% [10].

Одним из перспективных показаний к назначению Магния Диаспорала 300 является профилактика проаритмического эффекта антиаритмиков I и III классов. Препарат можно успешно применять при дигиталисной интоксикации, удлинении интервала QT, желудочковых аритмиях.

Заключение

Таким образом, магний играет важную роль в биохимических и метаболических процессах человеческого организма. Его дефицит может способствовать развитию заболеваний сердечно-сосудистой системы (или ассоциироваться с ними), включая нарушения ритма сердца вплоть до внезапной сердечной смерти.

Высокие дозы цитрата магния (Магний Диаспорал 300) применяются для компенсации гипомагниемии. Сбалансированная дозировка и удобный однократный прием Магния Диаспорала 300 в отличие от стандартных доз других магнийсодержащих препаратов является одним из важных факторов обеспечения эффективности и приверженности к терапии. Магния Диаспорал 300 может рассматриваться в качестве эффективного средства для профилактики и лечения нарушений сердечного ритма и проводимости.

ЛИТЕРАТУРА

1. Громова О.А., Торшин И.Ю., Гришина Т.Р. Мировой опыт применения цитрата магния в медицине. Трудный пациент. 2010; 8: 14—8

2. Altura B.M., Altura B.T. Magnesium metabolism, atherogenesis and cardiovascular pathology. In: Smetana R., ed. Advances in magnesium research: Magnesium in cardiology: Proceedings of the 5th European congress on magnesium. London: John Libbey & Company; 1997: 28—37.
3. Мамедов М.Н. Метаболическая терапия в общетерапевтической практике. Пособие для врачей. Алматы; 2011: 28.
4. Walker A.F., Marakis G., Christie S., Byng M. Mg citrate found more bioavailable than other Mg preparations in a randomised, double-blind study. Magnes. Res. 2003; 16: 183—91.
5. Liao F, Folsom AR, Brancati FL. Is low magnesium concentration a risk factor for coronary heart disease? The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. Am Heart J. 1998; 136: 480—90.
6. Forrest H. N., Milne D.B., Klevay L.M., Gallagher S., Johnson L. A., Dietary magnesium deficiency induces heart rhythm changes, impairs glucose tolerance, and decreases serum cholesterol in post menopausal women. J. Am. Coll. Nutr. 2007; 26 (2): 121—32.
7. Hoy S.M., Scott L.J., Wagstaff A.J. Sodium picosulfate/magnesium citrate: a review of its use as a colorectal cleanser. Drugs. 2009; 69 (1): 123—36.
8. Love J., Bernard E.J., Cockeram A., Cohen L., Fishman M., Gray J., Morgan D. A multicentre, observational study of sodium picosulfate and magnesium citrate as a precolonoscopy bowel preparation. Can. J. Gastroenterol. 2009; 23 (10): 706—10.
9. Chacko S.A., Sul J., Yiqing Song, Xinmin Li, LeBlanc J., Yuko You, Butch A., Simin Liu. Magnesium supplementation, metabolic and inflammatory markers, and global genomic and proteomic profiling: a randomized, double-blind, controlled, crossover trial in overweight individuals. Am. J. Clin. Nutr. 2011; 93: 463—73.
10. Chiuvé S.E., Korngold E.C., Januzzi J.L. Jr, Gantzer M.L., Albert Ch.M. Plasma and dietary magnesium and risk of sudden cardiac death in women. Am. J. Clin. Nutr. doi: 10.3945/ajcn.110.002253

Поступила 21.02.13