

Дефицит магния и нарушения регуляции тонуса сосудов

О.А. ГРОМОВА, И.Ю. ТОРШИН, Н.В. ЮДИНА, Е.Ю. ЕГОРОВА, А.Н. ГРОМОВ, Т.Р. ГРИШИНА

ГБОУ ВПО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава РФ, 153012 Иваново, Шереметьевский пр., 8

Magnesium Deficiency and Dysregulation of Vascular Tone

O.A. GROMOVA, I.Yu. TORSHIN, N.V. YUDINA, E.Yu. EGOROVA, A.N. GROMOV, T.R. GRICHINA

Ivanovo State Medical Academy, avenue Sheremetyevsky, 8, 153012 Ivanovo, Russia

Дефицит магния связан с нарушениями сосудистого тонуса двунаправленно и может приводить как к повышенному, так и к пониженному артериальному давлению (АД). В статье анализируются данные исследований по взаимосвязи между параметрами АД и уровнем магния в крови. Рассмотрена доказательная база по применению препаратов магния для коррекции тонуса сосудов.

Ключевые слова: гипомагниемия, артериальное давление, систематический анализ, сульфат магния, оротат магния.

Magnesium deficiency is associated with impaired vascular tone bidirectionally and can lead to both an abnormal increase and abnormal lowering of blood pressure. This article analyzes studies on the relationship between blood pressure parameters and the level of magnesium in the blood. Evidence base for the use of magnesium for correction of vascular tone is presented.

Keywords: hypomagnesemia; blood pressure; systematic analysis; magnesium sulfate; magnesium orotate.

Кардиопротекторные свойства магния обусловлены комплексным влиянием иона Mg^{2+} на состояние сердечно-сосудистой системы: воздействием на тонус сосудов (и, следовательно, регуляцию артериального давления — АД) [1]; ритм сердца — дефицит магния ассоциирован с аритмиями [2]; энергетический метаболизм сердца [3], тромбообразование и тромболизис [4], обмен жиров [5] и формирование атеросклеротических бляшек на сосудистой стенке [6, 7]. В статье подробно разобраны клинические аспекты применения в кардиологии как сульфата магния (внутривенно), так и пероральных форм магния в виде органических солей (оротат магния, цитрат магния, аспарат магния и др.), которые проиллюстрированы во многих доказательных исследованиях [8—10].

Важно помнить, что обеспеченность организма магнием достоверно ассоциирована с продолжительностью жизни. Например, в исследовании Nurses' Health Study ($n=88\ 375$) дефицит магния был ассоциирован с повышенным риском внезапной сердечной смерти (ВСС, диагноз I46.1 по МКБ-10). За 26 лет наблюдений зарегистрировано 505 случаев ВСС. Относительный риск ВСС был значительно ниже у женщин в квартили с самым высоким потреблением магния (>345 мг/сут) по сравнению с самым низким потреблением (<261 мг/сут) риск ВСС был снижен на 37% (относительный риск — ОР 0,63 при 95% доверительном интервале — ДИ от 0,44 до 0,91). Более высокие уровни магния в плазме крови также были достоверно ассоциированы со значительным снижением риска ВСС: по сравнению с квартилем пациенток с самыми низкими уровнями магния в плазме (менее 0,79 ммоль/л) у пациенток в квартиле с самыми высокими (более 0,88 ммоль/л) риск ВСС был снижен почти в 5 раз (ОР 0,23 при 95% ДИ от 0,09 до 0,60). При этом возрастание уровней магния в плазме на каждый 0,1 ммоль/л соответствовало снижению риска на 41% при 95% ДИ от 15 до 58% (ДОЛЖНО БЫТЬ БЕЗ %?) [11].

Экспериментальные и клинические исследования свидетельствовали о большой роли обеспеченности организма магнием для поддержания оптимального тонуса сосудов. В эксперименте диеты, обогащенные магнием (в том числе повышенное содержание магния в питьевой воде), нормализовали АД на минералокортикоид-солевых моделях артериальной гипертензии (АГ) [12] (в частности, за счет воздействия на активность эндотелина-1 [13, 14]) и нормализовали агрегацию тромбоцитов [15]. Пероральный прием магния в эксперименте снижает АД на моделях преэклампсии, вызванной длительной блокадой синтеза оксида азота [16].

В настоящей работе представлены результаты систематического анализа данных клинических исследований ролей магния в поддержании нормального, физиологического АД. Кроме того, последовательно рассматриваются взаимосвязь между уровнем магния и электролитным балансом, гипомагниемией и сосудистым тонусом, сопутствующими АГ заболеваниями, клинико-эпидемиологические данные по взаимосвязи гипомагниемии с риском развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Рассмотрены вопросы диагностики гипомагниемии, влияния магния на фармакодинамику антигипертензивных препаратов и результаты клинических работ по использованию пероральных форм магния в кардиологии для нормализации АД.

Магний, электролиты и микроэлементный баланс

С точки зрения молекулярной физиологии, ионы магния и кальция, натрия и калия являются электролитами фундаментального характера, посредством которых поддерживается электролитный баланс всего организма. Соотношения Na:K, Mg:Ca имеют фундаментальное значение для поддержания баланса всех макро- и микроэлементов. Магний имеет особое значение в поддержании уровней основных электролитов натрия и калия в диапазоне нормы. Пероральный прием магния предотвращает развитие алкогольной АГ за счет сокращения внутрик-

леточной концентрации натрия, вызываемого активацией Mg-зависимых Na/K-насосов [17]. Проведенный нами ранее систематический анализ показал, что калий-сберегающие свойства магния могут осуществляться посредством таких молекулярных компонентов, как АТФ-чувствительные выпрямительные калиевые каналы, Na/K-АТФазы и их регуляторный белок SIK1, транспортер SLC12A3 и WNK-киназы [18].

Исследование с участием 60 пациентов с острым инфарктом миокарда (ОИМ) и 100 лиц контрольной группы показало, что соотношения Ca:Mg, K:Mg и Na:K у пациентов с ОИМ были значительно выше, чем в контроле ($p < 0,001$). Анализ уровней электролитов как предикторов ОИМ методами машинного обучения ЧТО ЭТО? позволил установить пороговые значения соотношений, оптимальные для наиболее точной диагностики, — Na:Mg (40,9), Ca:Mg (3,4) и K:Mg (2,7) [19].

Терапия АГ в сочетании с железодефицитной анемией (ЖДА) представляет особую сложность. Поэтому определенный интерес вызывает взаимосвязь уровней магния с уровнями гемоглобина. Например, в группе 184 пациентов с АГ установлены корреляции более высоких уровней магния в плазме с более высокими уровнями гемоглобина ($r=0,155$; $p=0,037$), альбумина ($r=0,180$; $p=0,018$) и с более низким пульсовым АД ($r=-0,156$; $p=0,035$) [20]. В то же время в крупном проспективном исследовании COSM ($n=36882$; 45–79 лет) показано, что недостаточное потребление железа, причем именно в сочетании с недостаточным потреблением кальция, магния и цинка, соответствовало 3-кратному повышению риска развития ОИМ (ОР 3,0 при 95% ДИ от 1,43 до 5,82) [21].

Результаты этих исследований подтверждены в недавно проведенном скрининге магниевых статусов у россиян ($n=2000$; 18–90 лет). Наличие клинических признаков дефицита магния соответствовало 7-кратному повышению риска развития ЖДА, уровни магния плазмы крови менее 0,80 ммоль/л — 2-кратному риску ($p=5,8 \cdot 10^{-6}$), а уровни магния в эритроцитах менее 1,50 ммоль/л — 5-кратному повышению риска ЖДА [22].

Взаимосвязь между ЖДА и дефицитом магния обусловлена, вероятно, алиментарным фактором. Например, низкое потребление зеленolistных растений характерно как для дефицита магния, так и для дефицита фолатов, необходимых для осуществления биологических функций железа. Низкое потребление зеленolistных растений также соответствует дефициту витамина С и биофлавоноидов (витамин Р), необходимых для усвоения железа из желудочно-кишечного тракта [23].

Магний оказывает позитивное влияние на гомеостаз ультрамикроэлемента рубидия. Рубидий является иммуномодулятором, и нарушения обмена рубидия ассоциированы с хроническим воспалением. Обмен рубидия связан с магниезависимым транспортным белком Na/K-АТФазой, нарушения активности которого приводят к гипертонии и формированию катаракты. В эксперименте магнидефицитная диета в течение 7 нед приводила к значительному снижению концентрации магния в сыворотке крови. При этом отмечено резкое снижение поглощения эритроцитами рубидия, что способствует возникновению рубидиевого дефицита в организме [24].

Гипомагниемия и сосудистый тонус: клинические исследования

Дефицит магния и ранняя АГ у подростков. Элементный статус подростков 15–18 лет ($n=176$) с высоким нормальным АД характеризуется снижением содержания магния и калия и накоплением натрия, токсичных и условно-токсичных микроэлементов. При этом у девушек чаще наблюдаются гипоелементные состояния Mg, K, Zn, Cr, Mn, Br, As, Al при увеличении содержания Na, Sn, Sb; у юношей преобладают гиперэлементозы Na, Sn, Sb, Ba, P при снижении содержания K, Br, Cr. При АГ у юношей гипоелементные состояния дополняются дефицитами магния, рубидия и цинка.

Дефицит магния при АГ у беременных. В сроке до 20 нед беременности изучен макро- и микроэлементный статус у 68 женщин (25 — с хронической АГ, 31 женщины с нормотензивной беременностью — контроль 25+31=56 СУММА??). Хроническая АГ определялась как повышение систолического АД (САД) более 140 мм рт.ст. и/или диастолического АД (ДАД) более 90 мм рт.ст., зарегистрированное до наступления беременности или в сроке до 20 нед гестации. Макро- и микроэлементный статус беременных с хронической формой АГ характеризуется недостаточностью магния и калия на фоне избытка натрия [25, 26].

Дефицит магния и астения. В ходе исследования взаимосвязи пониженного АД и дефицита магния собраны данные по 145 антропометрическим и клинико-лабораторным параметрам для 130 участников (19±1 год, 119 девушек, 11 юношей), включая 100 пациентов с установленным диагнозом вегетососудистой дистонии (ВСД) (МКБ-10 — G.90.9). Для пациентов с ВСД были характерны *выраженное снижение АД* (САД $98,08 \pm 4,42$ мм рт.ст., контроль, $116,50 \pm 4,20$; $p=8,90 \cdot 10^{-27}$; ДАД $55,28 \pm 3,43$ мм рт.ст., контроль — $72,07 \pm 4,04$; $p=9,27 \cdot 10^{-26}$) на фоне повышения плотности β -адренорецепторов на эритроцитах (« β -АРМ» >18 , что соответствует симпатикотонии; $p=1,04 \cdot 10^{-4}$) [27].

Важно отметить, что *пациенты с ВСД характеризовались систематическими нарушениями электролитного баланса*: уровни 4 основных электролитов — Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+} — в плазме крови, эритроцитах и в суточной моче у пациентов с ВСД были достоверно ниже, чем у здоровых участников (см. таблицу). Данным лабораторных исследований соответствовали результаты оценки клинической картины дефицита минералов: балльные оценки дефицита магния, калия и кальция были также достоверно выше у пациентов с ВСД. Недостаточность магния и калия коррелировала с астенической конституцией пациентов с ВСД, снижением мышечной силы и гипотонией [27].

Заболевания, сочетающиеся с АГ и диагнозом Е61.2 «Недостаточность магния». Результаты крупного скринингового обследования пациентов лечебных стационаров, поступивших в медицинские учреждения 7 регионов России ($n=2000$), свидетельствуют о высокой частоте сочетания сниженного уровня магния в крови и ряда заболеваний. В исследованной когорте пациентов установлено преобладание сочетанных состояний: среднее

Таблица. Клинико-лабораторные показатели пациентов с ВСД (n=100) и без ВСД (n=30) на день «0» [27]

Параметр	ВСД	Без ВСД	p
Mg, ПК, 0,7—1,2 ммоль/л	0,74±0,28	0,89±0,17	3,92·10 ⁻³
Mg, ЭР, 1,65—2,65 ммоль/л	1,26±0,77	1,90±0,30	6,76·10 ⁻⁶
K, ЭР, 70,4—112 ммоль/л	50,85±6,22	86,37±8,67	6,19·10 ⁻²⁵
Na, ПК, 135—152 ммоль/л	131,38±8,18	143,51±4,49	2,44·10 ⁻¹¹
Ca, ПК, 2,2—2,7 ммоль/л	2,08±0,11	2,33±0,22	9,47·10 ⁻⁷
Mg (моча), 73—122, ммоль/сут	67,73±8,24	100,26±21,26	1,07·10 ⁻⁹
K (моча), 1,5—3,5, ммоль/сут	1,31±0,09	2,77±0,74	4,44·10 ⁻¹²
Na (моча), 3,0—5,0, ммоль/сут	3,21±0,76	3,96±0,52	3,49·10 ⁻⁶
Ca (моча), 100—200, ммоль/сут	122,86±37,57	153,34±33,39	3,24·10 ⁻⁴
Mg, опросник	8,73±2,16	4,30±1,49	1,67·10 ⁻¹⁵
K, опросник	14,00±2,18	3,67±1,79	1,73·10 ⁻³²
Ca, опросник	4,83±1,68	3,70±1,29	1,14·10 ⁻³
Динамометрия, П, 25—33 кг	21,68±3,95	30,27±5,23	3,56·10 ⁻¹⁰
Динамометрия, Л, 23—30 кг	20,38±4,28	27,73±6,33	7,32·10 ⁻⁷
САД, мм рт.ст.	98,08±4,42	116,50±4,20	8,90·10 ⁻²⁷
ДАД, мм рт.ст.	55,28±3,43	72,07±4,04	9,27·10 ⁻²⁶

Примечание. ВСД — вегетососудистая дистония; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; ПК — ПОЯСНИТЬ; ЭР — ПОЯСНИТЬ; Л — ПОЯСНИТЬ. П — ПОЯСНИТЬ

число диагнозов МКБ-10 на одного пациента составило $1,9 \pm 1,3$ диагноза (при 95% ДИ от 1 до 6). Уровни магния были обратно пропорциональны числу диагнозов, т.е. более высокие уровни магния соответствовали более низкому числу сочетанных состояний у пациента. Уровень магния в плазме менее 0,80 ммоль/л ассоциирован со статистически значимым повышением риска развития многочисленных заболеваний и патологических состояний, в том числе судорог (R56.8), пароксизмальной тахикардии (I47.9), пролапса митрального клапана (I34.1), нестабильной стенокардии (I20.0), эссенциальной АГ (I10), избыточной массы тела (E66.3), ожирения (E66), инсулиннезависимого сахарного диабета (СД) с осложнениями (E11.7, E11.8) [22].

Важно отметить, что в ходе скрининга выявлено сочетание АГ (I10 «Эссенциальная первичная гипертензия») с такими заболеваниями, как E11.7 «Инсулиннезависимый сахарный СД: с множественными осложнениями» (ОШ 3,89; $p=2,3 \cdot 10^{-3}$), E66.3 «Избыточная масса тела» (ОШ 2,53; $p=2,5 \cdot 10^{-3}$),

F43.0 — «Острая реакция на стресс» (ОШ 2,79; $p=4,6 \cdot 10^{-4}$), I20.9 «Стенокардия неуточненная» (ОШ 5,76; $p=1,3 \cdot 10^{-15}$), и с уровнями магния в плазме крови менее 0,80 ммоль/л (ОШ 1,50; $p=1,4 \cdot 10^{-2}$) [22]. Заметим, что все перечисленные выше заболевания, в том числе АГ, сочетаются с диагнозом E61.2 «Недостаточность магния».

Гипомагниемия и риск развития ССЗ: клинико-эпидемиологические данные

Более высокие уровни магния в суточной моче соответствуют снижению риску развития АГ. Среди участников исследования PREVENT (Prevention of Renal and Vascular End-stage Disease; $n=5511$; 28—75 лет) за 8 лет наблюдений у 1172 участников была зарегистрирована АГ (САД ≥ 140 мм рт.ст., ДАД ≥ 90 мм рт.ст. или прием антигипертензивных препаратов). При увеличении уровня магния в суточной моче на каждые

1 ммоль/л отмечено снижение риска развития АГ в среднем на 10% после поправок на возраст, пол, индекс массы тела, курение, употребление алкоголя, семейный анамнез [1] (рис. 1).

Заметим, что цитируемые в данной работе исследования указывают на существование несомненной дозозависимой взаимосвязи между уровнями магния в плазме/сыворотке крови и риском развития ССЗ, в том числе АГ. Возникает вопрос, каким образом следует диагностировать гипомагниемия с практической точки зрения, т.е. при каком уровне магния в крови врачу следует «бить тревогу». Исследование, проведенное на основе базы данных ИМБД (База данных института микроэлементов), позволило систематически исследовать этот вопрос на основе данных для группы россиянок репродуктивного возраста ($n=689$; 20—45 лет) [28]. Анализ показал, что риск развития таких ССЗ, как АГ, гипотония, пролапс митрального клапана, пароксизмальная тахикардия и других, прогрессивно возрастает уже при снижении уровней магния в плазме крови менее 0,80 ммоль/л. При уровнях магния в плазме менее 0,70 ммоль/л риск развития рассматриваемых ССЗ достоверно возрастает в 2—5 раз, что указывает на необходимость использования порогового уровня не менее 0,80 ммоль/л для ранней диагностики гипомагниемии.

Магний и фармакодинамика отдельных антигипертензивных препаратов

Содержание магния и кальция в скелетных мышцах у добровольцев (пациентов с АГ) является предиктором отклика на антигипертензивную терапию лизиноприлом и бендрофлуазидом. В группе 37 пациентов с АГ, получавших один из этих препаратов в течение 6 мес, исследовано содержание магния в биоптатах скелетных мышц до начала терапии. Соотношение между концентрациями магния и кальция в биоптатах мышц до лечения коррелировало с эффективностью терапии: более высокое соотношение

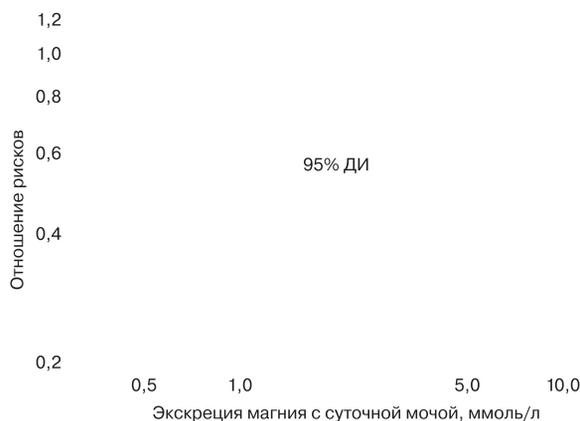


Рис. 1. Исследование PREVEND (Prevention of Renal and Vascular End-Stage Disease).

1172 случая артериальной гипертензии за 8 лет, $n=5511$, возраст от 28 до 75 лет. Установлено снижение риска гипертензии на 10% при увеличении уровня магния в суточной моче на 1 ммоль/л [1]. Здесь и на рис 2–3: ДИ – доверительный

Мг:Са соответствовало более выраженной нормализации АД у пациентов ($r=0,38$; $p<0,02$) [29].

Пероральный прием препаратов магния пациентами, получавшими диуретики, нормализует уровни магния и калия в скелетных мышцах. В группе добровольцев (76 пациентов с АГ), получавших диуретики в течение 1–17 лет, уровни магния, калия и Na/K-насосов в скелетных мышцах были значительно ниже по сравнению контрольной группой ($n=31$). После приема препаратов магния в течение 6 мес уровни магния, калия и Na/K-насосов нормализованы у большинства пациентов [30].

Мета-анализ 9 рандомизированных исследований показал, что пероральный прием препаратов магния оптимизирует действие антигипертензивных препаратов. Длительный (6 мес и более) прием антигипертензивных средств в сочетании с препаратами магния (не менее 230 мг/сут) приводил к достоверному снижению АД. При использовании магния в дозах более 460 мг/сут эффект нормализации АД был максимален [31].

Пероральный прием препаратов органического магния способствует снижению АД при АГ в группе пациентов ($n=92$), получавших антигипертензивную терапию на начало исследования (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ингибиторы β -адренорецепторов, блокаторы кальциевых каналов, диуретики), в течение 6 мес и более. Дополнение курса лечения приемом препаратов магния (320 мг/сут, не менее 2 мес) было ассоциировано с дополнительным снижением САД на 15–20 мм рт.ст. и ДАД на 5–9 мм рт.ст. в сторону нормы. Частота жалоб пациентов, в том числе на перебои, покалывание и боли в области сердца, нервозность, нарушение сна, раздражительность и плаксивость была достоверно снижена на фоне приема препаратов магния на основе органических солей [32].

Мета-анализ 7 рандомизированных исследований ($n=135$) показал, что пероральный прием магния способствует более выраженному снижению повышенного АД (САД 155 мм рт.ст.) у пациентов с АГ, принимаю-

щих антигипертензивные препараты (в среднем дополнительно на -19 мм рт.ст. при 95% ДИ от -14 до -22 ; $p<0,0001$) [33].

Клинические исследования пероральных форм магния в кардиологии: препараты магния *per os* и АГ

Пероральный прием препаратов магния эффективен для предотвращения повышенного АД во время беременности. Прием препаратов магния (300 мг/сут, цитрат магния) женщинами с первой беременностью, начиная с 25-й недели, был ассоциирован с более низким АД к 37-й неделе (72 мм рт.ст. — магний, 77 мм рт.ст. — контроль; $p=0,031$) [34].

Пероральный прием органической формы магния (магния аспарат гидрхлорид, 480 мг/сут Mg^{2+} , 6 мес) также способствует снижению АД в группе женщин 35–77 лет ($n=91$) с умеренной АГ. При приеме аспарата магния ДАД достоверно снизилось в среднем на $-3,4$ мм рт.ст. ($???$ $-1,3...-5,6$; $p=0,003$) [35].

Пероральный прием препаратов органического магния снижает амбулаторное АД у пациентов с АГ. В группе 48 пациентов с неосложненной АГ 24 пациента принимали пироглутамат магния (600 мг/сут Mg^{2+} , 12 нед) в дополнение к рекомендациям по изменению образа жизни, а 24 пациента вошли в контрольную группу. Прием магния соответствовал снижению среднесуточного САД ($-5,6\pm 2,7$, контроль, $-1,3\pm 2,4$ мм рт.ст.; $p<0,001$) и ДАД ($-2,8\pm 1,8$, контроль, $-1\pm 1,2$ мм рт.ст.; $p=0,002$) [36].

Мета-анализ 22 рандомизированных исследований ($n=1173$) показал, что прием пероральных препаратов магния (средняя доза 410 мг/сут при 95% ДИ от 120 до 973 мг/сут) ассоциирован с достоверным снижением САД на 3–4 мм рт.ст. и ДАД на 2–3 мм рт.ст., причем эффект усиливался при употреблении магния более 370 мг/сут [37].

Пероральный прием органических солей магния улучшает функцию сердечно-сосудистой системы у пожилых пациентов с СД. В исследовании 60 пациентов с СД старше 65 лет 30 человек принимали Мг-пироглутамат (368 мг/сут эл.??) магния), а 30 вошли в контрольную группу. Прием препарата магния привел к значительному улучшению поток-опосредованной дилатации (от $3,3\pm 3,6$ до $8,4\pm 3,9\%$; $p<0,05$) по тесту с ацетилхолином [38].

Пероральный прием препарата магния снижает повышенное АД у пациентов с СД и АГ и в рамках другого рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования ($n=82$, 40–75 лет). Пациенты в группе «случай» принимали 450 мг/сут элементного?? магния ($2,5$ г/сут $MgCl_2$) в течение 4 мес, в контрольной группе — только стандартную терапию. При приеме магния установлено достоверное снижение САД ($-20,4\pm 15,9$ мм рт.ст., контроль, $-4,7\pm 12,7$ мм рт.ст., $p=0,03$) и ДАД ($-8,7\pm 16,3$, контроль, $-1,2\pm 12,6$ мм рт.ст., $p=0,02$). Кроме того, прием магния способствовал нормализации липидного состава крови: повышались уровни липопротеинов высокой плотности в сторону середины интервала нормы ($+0,1\pm 0,6$ ммоль/л, контроль, $-0,1\pm 0,7$ ммоль/л, $p=0,04$) [39].

Эффективность включения препаратов магния *per os* в стандартные схемы лечения АГ подтверждена в ряде мета-анализов. Мета-анализ 12 рандомизированных исследований ($n=545$) показал эффективность перорального приема препаратов магния в течение 8–26 нед для контроля АГ у взрослых (САД >140 мм рт.ст. или ДАД >85 мм рт.ст.). По сравнению с плацебо прием препаратов магния приводил к статистически значимому снижению повышенного ДАД (в среднем на –2,2 мм рт.ст. при 95% ДИ от –3,4 до –0,9) [40] (рис. 2).

Мета-анализ 20 рандомизированных клинических исследований ($n=1220$) подтвердил эффективность воздействия препаратов магния *per os* в дозе 400 мг/сут (95% ДИ от 240 до 960 мг/сут) для снижения повышенного АД. Мета-анализ позволил установить дозозависимый эффект магния: при увеличении употребления магния на каждые 240 мг/сут САД снижалось в среднем на –4,3 мм рт.ст. (при 95% ДИ от –6,3 до –2,2 мм рт.ст.; $p<0,001$), ДАД — на –2,3 мм рт.ст. (при 95% ДИ от –4,9 до –0,1; $p=0,08$) [41] (рис. 3).

О кардиологическом использовании оротата магния

Фундаментальные исследования показали, что оротат магния является кардиопротектором *in vitro* и *in vivo* [42]. Исследования позволили установить комплексное воздействие оротата магния на функцию сердечно-сосудистой системы. Не только магний, но и оротовая кислота улучшают энергетический метаболизм миокарда, особенно после недавно перенесенного инфаркта. При этом в случае использования оротата магния также повышаются уровни «энергосодержащих» пуриновых и пиримидиновых фосфатов, а печенью стимулируется выпуск уридина в кровотоки (что способствует восполнению истощенного при ишемии депо пиримидинов и пуринов в кардиомиоцитах). Оротат магния улучшает исход инфаркта миокарда, уменьшает тяжесть хронической дисфункции

миокарда, повышает переносимость физической нагрузки у пациентов с ишемической болезнью сердца [43]. Результаты хемоинформационного анализа молекулы оротата магния показали, что оротат-анион оказывает выраженное кардиопротекторное действие [44].

В частности, оротат магния успешно используется в лечении АГ у беременных. В исследовании группы 150 беременных с АГ и дисплазией соединительной ткани (ДСТ) отмечено достоверное снижение выраженности симптоматики ДСТ, АГ, более благоприятное течение беременности и более частое успешное родоразрешение [45].

Длительный прием оротата магния (1500 мг/сут в течение 3 мес, по 2 курса в год в течение 15 лет) приводил к существенному улучшению состояния пациентов с пролапсом митрального клапана ($n=31$). Отмечено значительное сокращение среднего и максимального ритма сердца, числа эпизодов тахикардии, продолжительности интервалов QTc, пароксизмальных, наджелудочковых и желудочковых экстрасистол. Кроме того, выявлено достоверное снижение в сторону нормы повышенного САД и ДАД, снижение риска симпатикотонии в 2 раза и риска дисбаланса симпатической и парасимпатической частей вегетативной нервной системы в 5 раз [46].

Клинико-инструментальное обследование показало, что длительный прием оротата магния (50 мг/сут в течение 1-й недели, затем 25 мг/сут, в течение 4 мес) приводит к улучшению состояния подростков с такими формами ДСТ сердца, как пролапс митрального клапана и аномальные хорды сердца (chordae tendineae). Важно отметить, что в исследовании получено достоверное улучшение показателей гемодинамики, эхографии, ритма сердца и АД [47].

Заключение

Гипотензивный эффект внутривенного сульфата магния используется при оказании неотложной помощи пациентам с гипертоническими кризами и при артериальной гиперто-

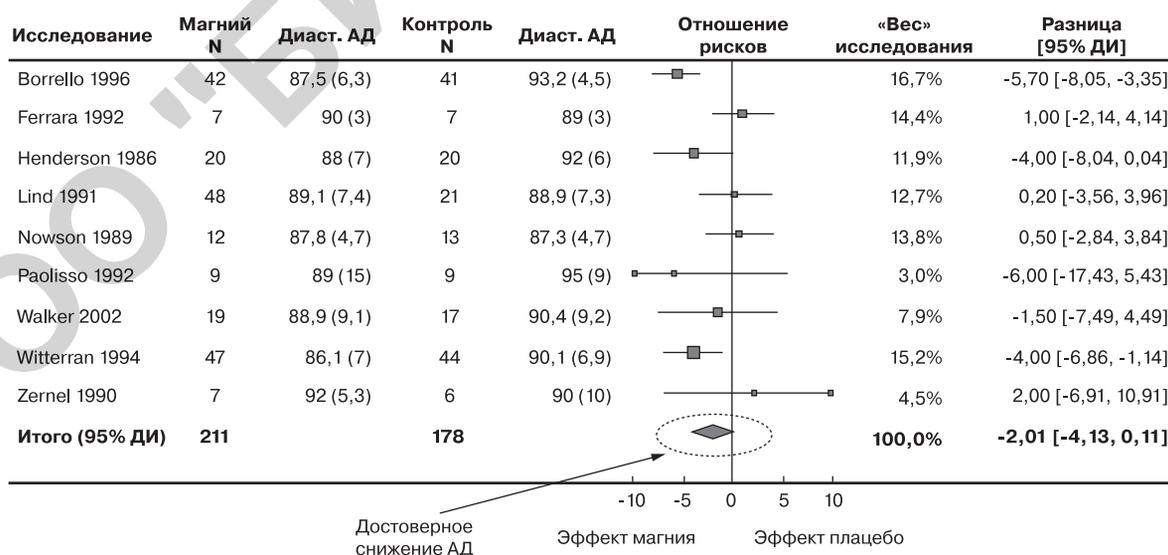
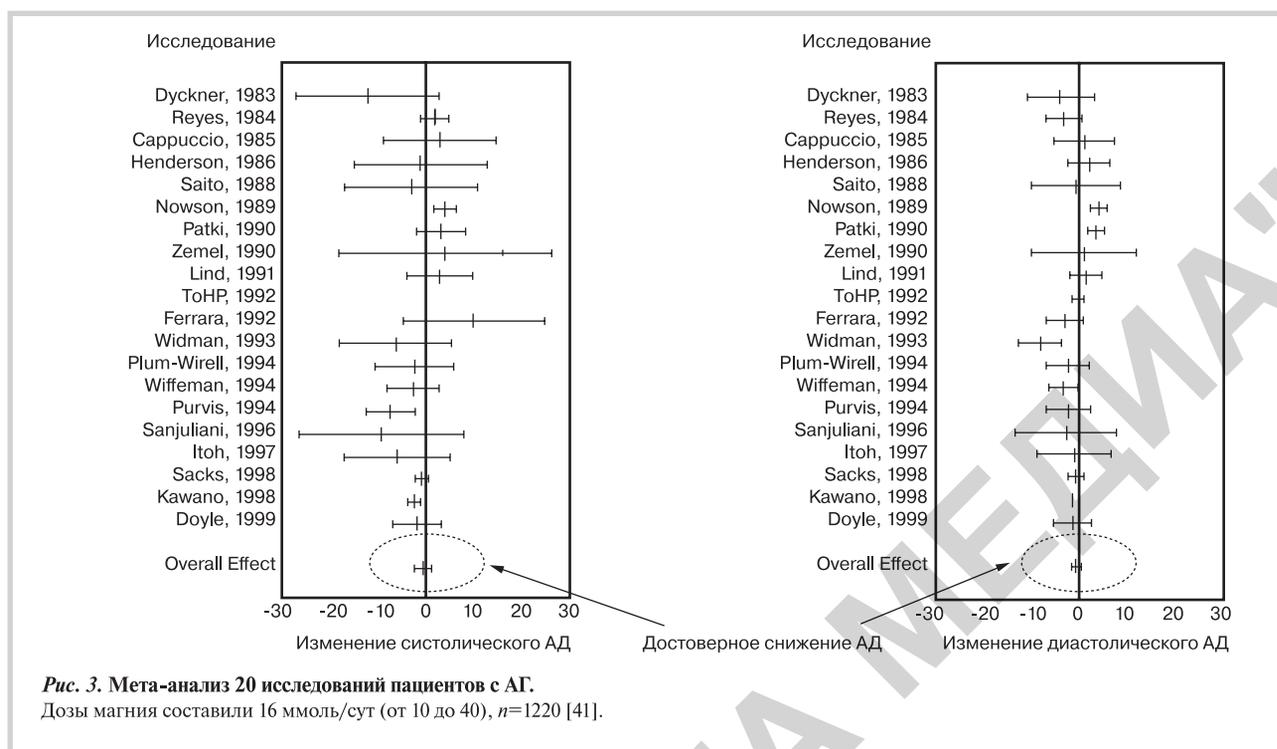


Рис. 2. Результаты мета-анализа 12 исследований по АГ и прием препаратов магния.

Диастолическое АД достоверно снижалось на 2 мм рт.ст. ($n=545$) [41]. Здесь и на рис.3: АГ — артериальная гипертония.



нии повсеместно и на протяжении десятков лет. Однако такой подход образно можно сравнить с тушением пожара. Прием органических солей магния *per os* часто упускается из вида и поэтому является неиспользуемым резервом антигипертензивной терапии. Мета-анализы показали, что прием органических солей магния *per os* (оротат магния, аспарагинат магния и др.) характеризуется самостоятельным антигипертензивным эффектом. Дополнение препаратами магния терапии β -адреноблокаторами и ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента позволяет не только достичь более выраженного антигипертензивного

действия этих препаратов, но и минимизировать их побочные эффекты (например, проаритмический и проатерогенный). В случае же сочетанного использования с диуретиками включение препаратов магния позволяет потенцировать и диуретический эффект, а также предотвращает развитие гипомагниемии вследствие усиленных потерь магния с мочой. Калийсберегающий эффект магния позволяет избежать такого опасного состояния, как гиперкалиемия, которая возникает при длительном использовании препаратов калия с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента или у пациентов с нарушениями функции почек.

Сведения об авторах:

ГБОУ ВПО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава РФ

Кафедра фармакологии и клинической фармакологии

Громова О.А. – д.м.н., проф. кафедры.

Гришина Т.Р. – д.м.н., проф., зав. кафедрой.

Егорова Е.Ю. – к.м.н., доцент, докторант кафедры.

Юдина Н.В. – аспирант кафедры.

Российский сотрудничающий центр Института микроэлементов ЮНЕСКО, Москва

Торшин И.Ю. – к.физ.-мат.н., ст.н.с.

Вычислительный центр им. А.А. Дородницына РАН, Москва

Громов А.Н. – ст.н.с.

Email: unesco.gromova@gmail.com

ЛИТЕРАТУРА

1. Joosten M.M., Gansevoort R.T., Mukamal K.J., Kootstra-Ros J.E. Urinary magnesium excretion and risk of hypertension: the prevention of renal and vascular end-stage disease study. *Hypertension* 2013;61:1161–1167.
2. Misialek J.R., Lopez F.L., Lutsey P.L., Alonso A. Serum and dietary magnesium and incidence of atrial fibrillation in whites and in African Americans — Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Circ J* 2013;77:323–329.
3. Vester E.G. Clinico-electrophysiologic effects of magnesium, especially in

- supraventricular tachycardia. *Herz* 1997;22:40—50.
4. *Громова О.А., Торишин И.Ю., Тетруашвили Н.К., Рудаков К.В.* Магний и тромбофилия беременных: молекулярные механизмы и доказательная медицина. *Рос вестн акуш-гин* 2009;6:75—80.
 5. *Guerrero-Romero F.* Serum magnesium in the metabolically-obese normal-weight and healthy-obese subjects. *Eur J Intern Med* 2013;24:639—643.
 6. *Ma J., Folsom A.R., Melnick S.L.* et al. Associations of serum and dietary magnesium with cardiovascular disease, hypertension, diabetes, insulin, and carotid arterial wall thickness: the ARIC study. *Atherosclerosis Risk in Communities Study. J Clin Epidemiol* 1995;48:927—940.
 7. *Chiuve S.E., Sun Q., Curhan G.C.* Dietary and plasma magnesium and risk of coronary heart disease among women. *J Am Heart Assoc* 2013;2:e000114.
 8. *Woods K.L., Fletcher S., Roffe C., Haider Y.* Intravenous magnesium sulphate in suspected acute myocardial infarction: results of the second Leicester Intravenous Magnesium Intervention Trial (LIMIT-2) *Lancet* 1992;339:1553—1558.
 9. *Shiga T., Wajima Z., Inoue T., Ogawa R.* Magnesium prophylaxis for arrhythmias after cardiac surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Med* 2004;117:325—333.
 10. *He K., Liu K., Daviglius M.L.* Magnesium intake and incidence of metabolic syndrome among young adults. *Circulation* 2006;113:1675—1682.
 11. *Chiuve 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;93:253—260.
 12. *Laurant P., Kantelip J.P., Berthelot A.* Dietary magnesium supplementation modifies blood pressure and cardiovascular function in mineralocorticoid-salt hypertensive rats but not in normotensive rats. *J Nutr* 1995;125:830—841.
 13. *Berthon N., Laurant P., Hayoz D.* et al. Magnesium supplementation and deoxycorticosterone acetate—salt hypertension: effect on arterial mechanical properties and on activity of endothelin-1. *Can J Physiol Pharmacol* 2002;80:553—561.
 14. *Whitworth J.A.* Effect of oral magnesium supplementation on blood pressure in deoxycorticosterone acetate-induced hypertension in rats. *J Hypertens* 2000;18:1877.
 15. *Kh R., Khullar M., Kashyap M.* et al. Effect of oral magnesium supplementation on blood pressure, platelet aggregation and calcium handling in deoxycorticosterone acetate induced hypertension in rats. *J Hypertens* 2000;18:919—926.
 16. *Pandhi P., Saha L., Malhotra S.* Effect of oral magnesium supplementation on experimental pre-eclampsia induced by prolonged blockade of nitric oxide synthesis in pregnant rats. *Indian J Exp Biol* 2002;40:349—351.
 17. *Hsieh S.T., Sano H., Saito K.* et al. Magnesium supplementation prevents the development of alcohol-induced hypertension. *Hypertension* 1992;19:175—182.
 18. *Громова О.А., Калачева А.Г., Торишин И.Ю.* и др. Калийсберегающие свойства магния. *Кардиология* 2013;10:38—48.
 19. *Ramasamy R., Murugaiyan S.B., Gopal N., Shalini R.* The prospect of serum magnesium and an electrolyte panel as an adjuvant cardiac biomarker in the management of acute myocardial infarction. *J Clin Diagn Res* 2013;7:817—820.
 20. *Afsar B., Elsurer R.* The relationship between magnesium and ambulatory blood pressure, augmentation index, pulse wave velocity, total peripheral resistance, and cardiac output in essential hypertensive patients. *J Am Soc Hypertens* 2014;8:28—35.
 21. *Kaluza J., Larsson S.C., Hakansson N., Wolk A.* Heme iron intake and acute myocardial infarction: a prospective study of men. *Int J Cardiol* 2014;172:155—160.
 22. *Громова О.А., Калачева А.Г., Торишин И.Ю.* и др. Недостаточность магния — достоверный фактор риска коморбидных состояний: результаты крупномасштабного скрининга магниевого статуса в регионах России. *Фарматека* 2013;6:116—129.
 23. *Ребров В.Г., Громова О.А.* Витамины, макро- и микроэлементы. М: ГЭОТАР-мед 2008;956.
 24. *Zhen Y., Franz K.B., Graves S.W.* A novel assay of cell rubidium uptake using graphite furnace atomic absorption: application to rats on a magnesium-deficient diet. *J Nutr Biochem* 2005;16:291—296.
 25. *Ткачева О.Н., Рунихина Н.К., Мишина И.Е., Барабашкина А.В.* Артериальная гипертензия у беременных. *Гинекология* 2009;1:62—65.
 26. *Мишина И.Е., Громова О.А., Полятыкина Т.С.* и др. Особенности микроэлементного статуса беременных с артериальной гипертензией. *Вопр гинекол, акуш и перинатол* 2006;4:26—29.
 27. *Юдина Н.В., Егорова Е.Ю., Гришина Т.П.* и др. Сравнительная эффективность минеральной коррекции при лечении синдрома вегетативной дистонии у молодых в сочетании с артериальной гипотензией. *Земский врач* 2013;4:41—47.
 28. *Громова О.А., Лиманова О.А., Гололева И.В.* и др. Анализ взаимосвязи между обеспеченностью магнием и соматической патологией у россиянок 18—45 лет методами интеллектуального анализа данных. *Эффективная фармакогер в акуш и гин* 2014;7:15—18.
 29. *Haenni A., Lind L., Lithell H.* The blood pressure response to antihypertensive treatment with lisinopril or bendrofluazide is related to the calcium and magnesium contents in skeletal muscle. *Am J Hypertens* 1996;9:273—276.
 30. *Dorup I., Skajaa K., Thybo N.K.* Oral magnesium supplementation to patients receiving diuretics — normalization of magnesium, potassium and sodium, and potassium pumps in the skeletal muscles. *Ugeskr Laeger* 1994;156:4007—4013.
 31. *Rosanoff A.* Magnesium supplements may enhance the effect of antihypertensive medications in stage 1 hypertensive subjects. *Magnes Res* 2010;23:27—40.
 32. *Michon P.* Level of total and ionized magnesium fraction based on biochemical analysis of blood and hair and effect of supplemented magnesium (Slow Mag B6) on selected parameters in hypertension of patients treated with various groups of drugs. *Ann Acad Med Stetin* 2002;48:85—97.
 33. *Rosanoff A., Plessset M.R.* Oral magnesium supplements decrease high blood pressure (SBP>155 mmHg) in hypertensive subjects on anti-hypertensive medications: a targeted meta-analysis. *Magnes Res* 2013;26:93—99.
 34. *Bullarbo M., Odman N., Nestler A.* et al. Magnesium supplementation to prevent high blood pressure in pregnancy: a randomised placebo control trial. *Arch Gynecol Obstet* 2013;288:1269—1274.
 35. *Witteman J.C., Grobbee D.E., Derkx F.H.* et al. Reduction of blood pressure with oral magnesium supplementation in women with mild to moderate hypertension. *Am J Clin Nutr* 1994;60:129—135.
 36. *Hatzistavri L.S., Sarafidis P.A., Georgianos P.I.* Oral magnesium supplementation reduces ambulatory blood pressure in patients with mild hypertension. *Am J Hypertens* 2009;22:1070—1075.
 37. *Kass L., Weekes J., Carpenter L.* Effect of magnesium supplementation on blood pressure: a meta-analysis. *Eur J Clin Nutr* 2012;66:411—418.
 38. *Barbagallo M., Dominguez L.J., Galioto A.* et al. Oral magnesium supplementation improves vascular function in elderly diabetic patients. *Magnes Res* 2010;23:131—137.
 39. *Guerrero-Romero F.* The effect of lowering blood pressure by magnesium supplementation in diabetic hypertensive adults with low serum magnesium levels: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *J Hum Hypertens* 2009;23:245—251.
 40. *Dickinson H.O., Nicolson D.J., Campbell F.* et al. Magnesium supplementation for the management of essential hypertension in adults.

- Cochrane Database Syst Rev 2006;3:CD004640.
41. *Jee S.H., Miller E.R. 3rd, Guallar E.* et al. The effect of magnesium supplementation on blood pressure: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Am J Hypertens* 2002;15:691—696.
 42. *Mirica S.N., Duicu O.M., Trancota S.L.* et al. Magnesium orotate elicits acute cardioprotection at reperfusion in isolated and in vivo rat hearts. *Can J Physiol Pharmacol* 2013;91:108—115.
 43. *Rosenfeldt F.L.* Metabolic supplementation with orotic acid and magnesium orotate. *Cardiovasc Drugs Ther* 1998;12:147—152.
 44. *Громова О.А., Торшин И.Ю., Федотова Л.Э.* и др. Хемоинформационный анализ молекулы оротовой кислоты указывает на противовоспалительные, нейропротекторные и кардиопротекторные свойства лиганда магния. *Фарматека* 2013;13:95—104.
 45. *Gaisin I.R., Valeeva R.M., Maksimov N.I.* et al. Magnesium orotate in treatment of chronic hypertension in pregnant women. *Kardiologiya* 2013;9:33—39. НА ЯЗЫКЕ ОРИГИНАЛА!! ПО-РУССКИ!!
 46. *Martynov A.I., Akatova E.V.* Fifteen years experience of the use of magnesium preparations in patients with mitral valve prolapse. *Kardiologiya* 2011;51(6):60—65.
 47. *Domnitskaia T.M., D'iachenko A.V., Kuprianova O.O., Domnitskii M.V.* Clinical value of the use of magnesium orotate in adolescents with syndrome of cardiac connective tissue dysplasia. *Kardiologiya* 2005;45(3):76—81.

Поступила 05.03.14