

Значение дефицита магния в кардиологии

А.И.Мартынов, И.В.Урлаева, Е.В.Акатова, О.П.Николин

Кафедра госпитальной терапии №1 ГБОУ ВПО Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И.Евдокимова Минздрава России

В последние годы пристальное внимание исследователей в разных областях клинической медицины привлечено к проблеме дефицита магния и его роли в формировании различных патологических состояний человеческого организма. Магний является необходимой составной частью всех клеток и тканей, так как участвует вместе с другими элементами в сохранении ионного равновесия жидких сред организма, активирует фосфатазу плазмы, костей, входит в состав многих ферментов, а также участвует в синтезе белка, обмене нуклеиновых кислот и липидов, проведении нервно-мышечных импульсов.

Роль магния в физиологических процессах

У человека распределение запасов магния имеет свои особенности: около 60% от его общего содержания находится в костной ткани, дентине и эмали зубов, 20% – в тканях с высокой метаболической активностью (сердце, мышечные клетки, печень, надпочечники, почки), 20% – в мозге и нервной ткани и всего лишь 0,3% приходится на плазму крови. При этом 90% магниевых ионов сконцентрировано внутри клеток в форме фосфатной связи магний-аденозинтрифосфат – Mg^{2+} -АТФ (30% в митохондриях, 50% в цитозоле, 10% в ядре клетки) и только 10% от общего количества магния в организме человека находится вне клеток. Магний – естественный физиологический антагонист кальция, универсальный регулятор биохимических и физиологических процессов в организме, обеспечивает гидролиз АТФ, ингибируя разобшение окисления и фосфорилирование, регулирует гликолиз, накопление лактата, способствует фиксации калия в клетках, обеспечивая поляризацию клеточных мембран, контролирует спонтанную электрическую активность нервной ткани и проводящей системы сердца, ионы магния участвуют в работе противосвертывающей системы крови (ингибируют IV, IX, XI и XII факторы свертывающей системы крови), контролируют нормальное функционирование кардиомиоцитов на всех уровнях клеточных и субклеточных структур, являясь универсальным кардиопротектором.

Содержание ионов магния в организме человека изменяется в зависимости от условий жизни, пищевых привычек, развития многих физиологических состояний, таких, например, как беременность, лактация, активный рост в подростковом периоде, жесткая диета с несбалансированным питанием; при патологических состояниях, когда нарушена абсорбция магния в желудочно-кишечном тракте в связи с заболеваниями или возрастными изменениями (хронический дуоденит, дисбактериоз, неспецифический язвенный колит и т.д.), при сахарном диабете, гиперкатехоламинемии, гиперальдостеронизме, гиперкортицизме, гипертиреозе, гиперпаратиреозе и ожирении. Магниевый дефицит может быть вызван передозировкой сердечных гликозидов, злоупотреблением диуретиков, гормональной контрацепцией, употреблением глюкокортикостероидов, цитостатической терапией.

Магний обладает множеством свойств, позволяющих использовать его как антиаритмическое средство, он сочетает в себе качества антагонистов кальция, мембраностабилизирующих антиаритмиков, препятствует потере калия клеткой и способствует уменьшению продолжительности интервала QT на электрокардиограмме. Кальцийсвязывающая способность большин-

ства клеточных мембран регулируется ионами магния. Конкурируя с ионами кальция за одни и те же участки связывания, магний изменяет скорость высвобождения кальция из комплексов. Вместе с тем содержание магния зависит от концентрации калия. Внутриклеточная концентрация калия поддерживается с помощью ионного насоса при участии магния, признанного важнейшим протектором для калия: при восполнении магниевых дефицита потери калия сокращаются.

Проявления дефицита магния и возможности его коррекции

Недостаток магния в организме человека сопровождается многие сердечно-сосудистые заболевания. С ним связывают дисфункцию эндотелия и дефицит эндотелиального оксида азота, которые способствуют развитию гиперхолестеринемии и атеросклероза сосудов, приводящих к развитию ишемической болезни сердца и гипертонической болезни. Ухудшение реологических свойств крови играет важную роль как в развитии приступа стенокардии, так и в возникновении транзиторных нарушений мозгового кровотока, часто сопровождающих повышение артериального давления (АД) [1, 2]. Существует мнение, что ионы магния связываются в прочные комплексы с избыточным содержанием липидов в крови, что влечет за собой развитие его дефицита. А.М.Шилов применял магниесодержащие препараты с целью коррекции нарушений реологических свойств крови и гиперхолестеринемии. В качестве основного препарата назначался Магнерот. В исследовании были включены 30 больных с ишемической болезнью сердца, стенокардией напряжения II функционального класса с гиперхолестеринемией, гиперкоагуляцией, нарушением реологических свойств крови и повышенной агрегационной активностью тромбоцитов на фоне сниженного содержания магния в плазме крови и эритроцитах. В процессе лечения в группе больных, получавших Магнерот, наблюдалось прогрессивное уменьшение общего холестерина и триглицеридов с одновременным увеличением содержания липопротеинов высокой плотности и, как следствие, снижение индекса атерогенности на 35% [3, 4]. В контрольной группе, где метаболическая терапия не проводилась, статистически достоверных изменений данных показателей зарегистрировано не было. Повышение содержания магния в плазме крови и эритроцитах, обусловленное длительным применением препарата Магнерот, привело к улучшению реологических свойств крови и снижению агрегационной способности тромбоцитов [5]. Увеличение плазменного содержания магния через подавление активности IV, XI, XII и XII факторов плазменного каскада свертывающей системы крови привело к нормализации коагуляционных свойств крови.

Таким образом, было установлено, что включение препарата Магнерот в стандартную схему лечения больных с сердечно-сосудистой патологией нормализует показатели липидного спектра, улучшает реологические свойства крови, восстанавливая подвижность форменных элементов крови, и уменьшает агрегационную активность тромбоцитов. Кроме того, ионы магния обладают прямым гипокоагуляционным эффектом.

В литературе высказывается предположение о наличии генетически детерминированного дефекта

синтеза коллагена [6, 7], снижении внутритканевого магния, в условиях дефицита которого фибробласты вырабатывают неполноценный коллаген створок митрального клапана (МК) [2, 8]. Е.В.Акатовой было проведено обследование 290 больных с пролапсом МК, принимавших магния оротат. По прошествии 15 лет эти пациенты также прошли обследование. По данным эхокардиографического исследования установлено достоверное уменьшение глубины пролабирования МК, степени митральной регургитации, размера левого предсердия. При исследовании холтеровского мониторирования электрокардиографии зафиксировано достоверное уменьшение средней и максимальной частоты сердечных сокращений, количества эпизодов тахикардии, продолжительности интервала QT. По результатам суточного мониторирования АД выявлено снижение максимального систолического и диастолического АД (ДАД), среднего ДАД, гипертонической нагрузки ДАД и повышенной вариабельности систолического АД и ДАД. По данным исследования вариабельности сердечного ритма, после лечения имело место уменьшение тонуса симпатического отдела вегетативной нервной системы (ВНС), причем в большей степени у женщин [9]. Через 15 лет отмечено возвращение большинства клинических признаков заболевания и отсутствие сохранения эффекта проведенного лечения. В то же время зафиксировано более легкое течение практически всех клинических проявлений у этих пациентов [10]. У больных, регулярно принимавших магния оротат, установлено достоверное изменение эхокардиографических параметров, свидетельствующее о положительном влиянии магния на диспластические изменения: уменьшение глубины пролабирования МК, степени митральной регургитации, размера левого предсердия и частоты миксоматозной дегенерации створок МК. У больных с пролапсом МК до лечения установлено достоверное увеличение по сравнению с нормой времени изоволюметрического расслабления левого желудочка, которое значительно уменьшилось после лечения. При изучении показателей холтеровского мониторирования после регулярного длительного приема магния оротата выявлено достоверное уменьшение средней и максимальной частоты сердечных сокращений, количества эпизодов тахикардии, продолжительности интервала QTc, частоты пароксизмальной наджелудочковой тахикардии, наджелудочковой и желудочковой экстрасистолии. Данные ретроспективного анализа показали абсолютную нормализацию АД у всех обследованных пациентов. При длительном приеме магния оротата у всех пациентов выявлен равный тонус отделов ВНС.

Недостаток внутриклеточного магния может привести к развитию разных нарушений ритма, а именно синусовой тахикардии, пароксизмальной наджелудочковой тахикардии, мономорфной желудочковой тахикардии (ЖТ), а также ЖТ типа «пируэт». Так, Г.И.Нечаевой и соавт. было проведено исследование вариабельности сердечного ритма у 72 пациентов с дисплазией соединительной ткани в зависимости от расположения очага эктопического возбуждения в миокарде и тяжести аритмического синдрома [11]. У пациентов с желудочковыми экстрасистолами на фоне дисплазии соединительной ткани наблюдается снижение активности парасимпатического звена вегетативной регуляции сердечного ритма на фоне повышенного симпатического звена вегетативной регуляции [12, 13]. У пациентов с суправентрикулярной экстрасистолией отмечалась высокая активность двух отделов ВНС с преобладанием симпатической активности. В ходе исследования было показано, что прием препарата Магнерот в течение 4 мес оказал достоверное корректирующее

действие на вегетативное обеспечение сердечной деятельности у пациентов с дисплазией соединительной ткани. Курсовое назначение препарата привело к улучшению субъективного самочувствия у большинства пациентов, купировало проявления астении, объективно улучшило электрофизиологические показатели сердечной деятельности (уменьшило выраженность и частоту регистрации аритмических эпизодов). Нарушения ритма сердечной деятельности часто возникают при синдроме удлиненного интервала QT (врожденного и приобретенного), который сопровождается пароксизмами ЖТ типа «пируэт», синкопальными состояниями и внезапной сердечной смертью. Применение препарата Магнерот в лечении лиц с удлиненным интервалом QT является патогенетической терапией, так как именно магний участвует в процессах деполяризации и реполяризации в кардиомиоцитах. Также применение препаратов магния у больных с ЖТ оправдано в случаях неопределенной продолжительности интервала QT, поскольку антиаритмическая активность магния направлена на стабилизацию клеточной мембраны.

Предполагают, что дефицит магния играет немалую роль в патогенезе формирования артериальной гипертензии (АГ), приводит к снижению внутриклеточного содержания натрия и кальция, в результате чего повышаются общее периферическое сопротивление сосудов и вазоспазм. В ряде исследований была установлена связь с потреблением некоторых макроэлементов, в том числе магния, и АГ [14]. Однако значение магния в патогенезе АГ до конца не ясно, поскольку в разных исследованиях были получены противоречивые результаты при изучении взаимосвязи потребления, экскреции, сывороточного уровня магния и степени АГ. Таким образом, в настоящее время недостаточно данных для окончательного суждения о взаимосвязи магния и АГ [15]. Однако для отдельных категорий пациентов с АГ нарушение обмена магния определенно имеет значение. Установлено, что при семейном анамнезе АГ имеет место сниженное содержание внутриклеточного магния. Кроме того, гипотензивный эффект дополнительного приема магния отмечен у пациентов со сниженной экскрецией его с мочой, в отличие от других категорий пациентов, у которых гипотензивный эффект отсутствовал [16].

Пациенты с высоким содержанием ренина плазмы имели сниженное содержание магния в плазме и лучше отвечали на дополнительный прием магния. Установлена обратная зависимость между уровнем альдостерона и ренина плазмы, свидетельствующая о том, что низкий уровень магния связан с повышением активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы [16]. При достижении удовлетворительного контроля АГ уровень свободного магния нормализуется. При приеме некалийсбергающих диуретиков с гипотензивной целью также часто имеет место значительная гипомагниемия. Дополнительный прием магния способствует ее устранению, улучшая контроль АГ [17].

Весьма существенна роль магния при остром инфаркте миокарда (ОИМ). Одним из первых при ишемии миокарда реагирует магний. Потеря ионов магния кардиомиоцитом в условиях ишемии приводит к истощению запасов АТФ, угнетению АТФ-зависимых реакций, в том числе угнетению функционирования калиево-натриевой помпы и изменению внутриклеточного соотношения основных катионов. Повышение концентрации кальция в цитозоле вызывает активацию кальцийзависимых протеаз и липаз, приводящих к повреждению клетки. До 95% больных в остром периоде инфаркта миокарда имеют сниженное содержание сывороточного магния. Одним из меха-

низмов развития этого феномена можно считать повышенный выброс катехоламинов, который приводит к увеличению содержания свободных жирных кислот, связывающих магний (что наблюдается при любом стрессе). Дефицит магния с преобладанием кальция и неконтролируемое вхождение последнего в кардиомиоцит лежат в основе реперфузионного синдрома, развивающегося после медикаментозной, инструментальной или спонтанной реваскуляризации миокарда при ОИМ и проявляющегося прежде всего нарушениями сердечного ритма. Таким образом, положительными эффектами магния при ОИМ являются восстановление внутриклеточной концентрации магния в кардиомиоците, уменьшение степени повреждения миокарда (ограничение перегрузки кальцием, подавление активности свободных радикалов), гемодинамическая разгрузка миокарда, улучшение перфузии зоны ишемического риска, антиаритмический эффект, модулирование воспалительной реакции в зоне риска путем воздействия на систему комплемента, антитромбоцитарное действие, антиэндотелиновое действие. Так, в крупном британском двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании LIMIT-2 была доказана эффективность магния в лечении ОИМ. В него были включены 2316 пациентов. Больным с ОИМ, которым не проводился тромболитический, в первые 24 ч было сделано внутривенное введение сульфата магния. Средний интервал от появления симптомов болезни до начала лекарственной терапии составил 3 ч. Выяснилось, что двукратное повышение концентрации магния в сыворотке в острой фазе инфаркта миокарда значительно улучшало исход заболевания. Смертность к 28-му дню болезни в группе, где применялся магний, была на 24% ниже по сравнению с группой, получавшей плацебо [18]. При клинических показаниях применялись и другие методы лечения ОИМ: тромболитическая терапия, ацетилсалициловая кислота или их сочетание, однако магний при этом не отменяли. Анализ, проведенный в этих и других подгруппах, в том числе и тех, где пациенты получали β -адреноблокаторы, диуретики, нитраты или антагонисты кальция, показал, что магний улучшает выживаемость во всех подгруппах. Снижение смертности сопровождалось 25% уменьшением частоты левожелудочковой недостаточности. Благоприятный исход объясняется прямым кардиопротективным действием магния, он снижает вероятность развития недостаточности насосной функции сердца, поскольку уменьшает постнагрузку, а также обладает антиаритмическим действием. Дополнительно в пользу кардиопротективного действия магния говорят отдаленные результаты исследования LIMIT-2. Поскольку функция левого желудочка после перенесенного ОИМ является одним из надежных показателей выживаемости, то была проанализирована смертность в промежутке от 1 до 5 лет с момента ОИМ. В группе, получавшей магний, смертность снизилась на 21%. Авторы доказали, что магний обладает кардиопротективным действием, – это подтверждают и экспериментальные модели с ишемией и реперфузионным повреждением.

Таким образом, препараты магния играют важную роль в лечении пациентов с сердечно-сосудистой патологией, прежде всего благодаря их способности благоприятно влиять на имеющиеся факторы риска и снижать риск сердечно-сосудистых заболеваний. При дефиците магния обеспечить его необходимое поступление только за счет изменения пищевого рациона невозможно, необходимо использование препаратов магния [19]. По мере накопления знаний и проведения дополнительных мировых исследований спектр применения препаратов магния, без сомнения, будет существенно расширен.

Литература

1. Elin RJ. Magnesium metabolism in health and disease. In *Disease-a-Month*. (Ed Bone RC). Year Book Medical Publishers, Inc 1988.
2. Ma J, Folsom AR, Melnick SL 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: 927–40.
3. Шилов АМ, Святов И.С., Чубаров М.В. Результаты применения магнийсодержащих препаратов для лечения и профилактики гипер- и дислипидемии. *Клин. медицина*. 1998; 4; 35–7.
4. Шилов АМ, Чубаров М.В., Святов И.С. Препараты магния в коррекции основных факторов риска развития ишемической болезни сердца. *Рос. мед. вести*. 1999; 3: 51–3.
5. Шилов АМ, Мельник М.В., Соколинская И.Ю. Влияние препаратов магния на гемореологические свойства крови при артериальной гипертензии. *Кардиология. Материалы Российской конференции*. М., 2000; с. 223.
6. Devereux RB, Kramer-Fox R, Shear MK et al. Diagnosis and classification of severity of mitral valve prolapse: methodologic, biologic and prognostic considerations. *Am Heart J* 1997; 113 (6): 1265–80.
7. Glesby MJ, Pyentz RE. Association of mitral valve prolaps and systemic abnormalities of connective tissue. A phenotypic continuum. *J Am Med Ass* 1989; 262 (4): 523–8.
8. Galland LD, Baker SM, McLellan RK. Magnesium deficiency in the pathogenesis of mitral valve prolapse. *Magnesium* 1996; 5 (3–4): 165–74.
9. Мартынов АИ, Акатова Е.В., Николин О.П. Клиническая эффективность орота магния у пациентов с нарушениями ритма и артериальной гипертензией при пролапсе митрального клапана. *Кардиоваск. терапия и профилактика*. 2009; 8: 8–12.
10. Мартынов АИ, Акатова Е.В. Опыт пятнадцатилетнего применения препаратов магния у больных с пролапсом митрального клапана. *Кардиология*. 2011; 6: 60–5.
11. Нецаева Г.И. Вариабельность сердечного ритма у пациентов молодого возраста с дисплазией соединительной ткани. *Дисплазия соединительной ткани*. 2008; 1: 12–5.
12. Трешкур Т.В., Киреевков И.С., Капанадзе С.Т. Случай идиопатической фибрилляции желудочков, индуцированный вагусной активностью. *Вестн. аритмологии*. 2000; 20: 76–9.
13. Царегородцев Д.А. Проблема медикаментозно-резистентных аритмий. *Рос. кардиол. журн*. 2001; 2: 2–9.
14. Peacock JM, Folsom AR, Arnett DK et al. Relationship of serum and dietary magnesium to incident hypertension: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Ann Epidemiol* 1999; 9: 159–65.
15. Jee SH, Miller ER, Guallar E et al. The effect of magnesium supplementation on blood pressure: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Am J Hypertens* 2002; 15: 691–6.
16. Geleijnse JM, Witteman JC, Bak AA et al. Reduction in blood pressure with a low sodium, high potassium, high magnesium salt in older subjects with mild to moderate hypertension. *BMJ* 1994; 309 (6952): 436–40.
17. Ekmekci OB, Donma O, Tunckale A. Angiotensin-converting enzyme and metals in untreated essential hypertension. *Biol Trace Elem Res* 2003; 95 (3): 203–10.
18. Woods KL, 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: 1553–8.
19. Лазебник Л.Б., Дроздова С.Л. Коррекция магниевого дефицита при сердечно-сосудистой патологии. *Кардиология*. 1997; 5: 103–4.