DOI: 10.18087/cardio.2019.6.n683

Громова О. А.[1,2], Торшин И. Ю.[1,2], Кобалава Ж. Д.[3], Назаренко А. Г.[4]

[1] ФГУ ФИЦ «Информатика и управление» РАН, Москва, Россия

[2] Центр хранения и анализа больших данных, МГУ им. М. В. Ломоносова, Москва, Россия

[3] МГУ им. М. В. Ломоносова, Москва, Россия

[4] ФГАОУ «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии им. акад. Н. Н. Бурденко» Минздрава России, Москва, Россия

Систематический анализ ролей микроэлементов в профилактике и терапии хронической сердечной недостаточности

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, гипомагниемия, интеллектуальный анализ данных, магнерот.

Ссылка для цитирования: Громова О. А., Торшин И. Ю., Кобалава Ж. Д., Назаренко А. Г. Систематический анализ ролей микроэлементов в профилактике и терапии хронической сердечной недостаточности. Кардиология. 2019;59(6):26–34.

Резюме

Проведен систематический анализ 3 728 публикаций по взаимосвязи между микроэлементным статусом и хронической сердечной недостаточностью (ХСН). Выделены три основных направления исследований: 1) магний, электролиты и ХСН; 2) транскрипционные и антиоксидантные эффекты цинка, селена, меди; 3) железодефицитная анемия и ХСН. В настоящей работе рассмотрен комплекс взаимосвязей между обеспеченностью магнием и ХСН: воздействие магния на тонус сосудов, митохондрии, поддержание ритма сердца и восприимчивость кардиомиоцитов к адренергическому стимулированию. Показана целесообразность применения оротата магния для терапии ХСН.

Gromova O. A.[1,2], Torshin I. Yu.[1,2], Kobalava Zh. D.[3], Nazarenko A. G.[4]

[1] Federal Research Center for Informatics and Management, Moscow, Russia

[2] Center for Big Data Storage and Analysis, Moscow State University, Moscow, Russia

[3] Moscow State University, Moscow, Russia

[4] N. N. Burdenko National Scientific and Practical Center for Neurosurgery, Moscow, Russia

Systematic Analysis of the Roles of Trace Elements in the Prevention and Treatment of Chronic Heart Failure

Keywords: chronic heart failure; hypomagnesaemia; data mining; magnesium orotate.

For citation: Gromova O. A., Torshin I. Yu., Kobalava Zh. D., Nazarenko A. G. Systematic Analysis of the Roles of Trace Elements in the Prevention and Treatment of Chronic Heart Failure. Kardiologiia. 2019;59(6):26–34.

Summary

Systematic analysis of 3 728 publications on the relationship between microelement status and chronic heart failure (CHF) was carried out. Three main areas of research have been identified: 1) magnesium, electrolytes and CHF; 2) the transcriptional and antioxidant effects of zinc, selenium, copper; 3) iron-deficiency anemia and CHF. In this paper, we consider a complex of relationships between the magnesium insufficiency and CHF, the effect of magnesium on vascular tone, mitochondria, heart rhythm and the susceptibility of cardiomyocytes to adrenergic stimulation. Using magnesium orotate for the treatment of CHF is a feasible approach to compensate magnesium insufficiency in patients with CHF.

Information about the corresponding author: Gromova Olga A. – professor. E-mail: unesco.gromova@gmail.com

Микроэлементы оказывают глубокое воздействие на патофизиологию хронической сердечной недостаточности (ХСН) и лечение пациентов с ХСН. Так, низкие уровни цинка, селена и железа в сыворотке крови и в эритроцитах пациентов с ХСН ассоциированы с тяжестью заболевания [1]. Железодефицитная анемия отрицательно влияет на состояние пациентов с ХСН, ишемической болезнью сердца (ИБС), артериальной гипертонией (АГ) и встречается у почти 30% пациентов с ХСН [2].

Недостаточность микронутриентов (железо, цинк, витамины B_6, B_{12}, фолаты и др.) нарушает процессы дифференциации и роста клеток, приводящие к формированию эритроцитов. В результате размеры эритроцитов становятся «нестандартными», а риск развития сер-

дечно-сосудистой патологии увеличивается. Например, средний разброс размеров эритроцитов ассоциирован с ХСН, фибрилляцией предсердий (ФП) и другими сердечно-сосудистыми заболеваниями [3].

Следует отметить, что ХСН – аритмогенное заболевание, ассоциированное с высоким риском внезапной смерти. Снижение риска внезапной сердечно-сосудистой смерти у пациентов, получающих долгосрочную диуретическую терапию, возможно с помощью калий- и магнийсберегающих диуретиков [4], а также дотаций органических солей магния, проявляющих отчетливые калийсберегающие свойства [5]. Использование дотаций селена и коэнзима Q_{10} у пожилых также приводит к снижению сердечно-сосудистой смертности, к более низкой концентрации биомаркера напряжения стенки миокарда NT-proBNP и к улучшению функции сердца по результатам эхокардиографии [6].

Приведенные отдельные факты указывают на важность исследования вопроса о взаимосвязи ХСН с микроэлементным статусом пациента. В частности, компенсация микроэлементных дефицитов особенно важна как поддержка стандартных подходов сердечно-сосудистой фармакотерапии или даже как альтернативный терапевтический подход. Фармакотерапия, как известно, сопряжена с побочными эффектами и, как правило, усугубляет проблему микроэлементного дефицита [7].

Следует отметить достаточно большой объем научной литературы по ХСН. Например, только в базе данных PUBMED по запросу «heart failure» доступно более 219 000 статей. Запросы по взаимосвязи ХСН с микроэлементным статусом дали суммарно 3 728 ссылок. Систематический анализ этого большого объема литературы был проведен с использованием современных математических методов распознавания и машинного обучения, разрабатываемых в рамках теории метрического анализа задач искусственного интеллекта [8, 9].

В результате применения методов машинного обучения было установлено 57 ключевых слов, отличающих публикации по взаимосвязи микроэлементного статуса с ХСН. Кластеризация этих ключевых слов, проведенная на основании результатов анализа их попарных взаимодействий, позволила выделить 3 основных направления исследуемого вопроса:

1. Магний, электролиты и ХСН;
2. Zn, Cu, Se – транскрипционные и антиоксидантные эффекты;
3. Железодефицитная анемия.

В настоящей работе был проведен анализ информативных терминов и их кластеров на метрической карте (рис. 1). В результате были составлены уточненные поисковые запросы, на основе которых был сформирован список из 75 репрезентативных публикаций, многие из которых цитируются в данной статье. Затем последовательно рассмотрены взаимодействия ХСН с нарушениями электролитного баланса и с обеспеченностью пациентов магнием. Взаимодействия ХСН с обеспеченностью железом, цинком, медью и селеном являются предметом отдельной статьи.

Рисунок 1. Результаты кластеризации ключевых слов, отличающих публикации по взаимосвязи микроэлементного статуса и ХСН

ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ЖДА – железодефицитная анемия; ЦНС – центральная нервная система; НС – нервная система.

Сердечная недостаточность и нарушения электролитного баланса

Как известно, нарушения электролитного баланса (гипонатриемия, гипокалиемия и гипомагниемия) являются распространенным осложнением ХСН. Дисфункция почек, активация оси ренин-ангиотензин-альдостерон и применение диуретиков при ХСН усугубляют гипокалиемию и гипомагниемию. Гипокалиемия связана с увеличением частоты желудочковых нарушений ритма сердца. Гипомагниемия, особенно характерная для тяжелых форм ХСН, сопровождается аритмиями и рефрактерной гипокалиемией, проводящими к отрицательной клинической динамике, и внезапной смерти [10].

Альдостеронизм, вторичный гиперпаратиреоз, гиповитаминоз D, прием диуретиков [11], ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), β-адреноблокаторов, эстрогенсодержащих препаратов [12], антибиотиков [13] и др. предрасполагают к повышенной экскреции ионов Ca^{2+}, Mg^{2+}, Zn^{2+} и селена, что способствует более тяжелому течению ХСН [14]. У пациентов с ХСН и гипомагниемией наблюдалась более высокая распространенность желудочковых аритмий [15].

Альдостерон и ангиотензин II вызывают повреждения миокарда. Альдостерон взаимодействует с минералокортикоидными рецепторами и стимулирует гипомагниемию, гипоцинкемию, дисфункцию эндотелия, тромбоз, фиброз миокарда и сосудов, усугубляя деструктивные эффекты ангиотензина II. Потери цинка и селена с мочой и с кишечным транзитом повышаются во время альдостеронизма, в ответ на терапию ингибиторами АПФ или антагонистами рецептора АТ1 (АРБ), что способствует уменьшению активности Cu/Zn-супероксиддисмутазы и Se-глутатион пероксидазы [16].

Кроме того, ингибиторы АПФ и блокаторы рецепторов ангиотензина II только сначала снижают уровни альдостерона в плазме. Затем, во время длительного приема ингибиторов АПФ, происходит феномен «отдачи» – резкий подъем выработки альдостерона. Поэтому для снижения риска прогрессирующих повреждений сердца у пациентов с АГ и сердечной недостаточностью требуется индивидуально подобранная блокада альдостерона. Селективные блокаторы альдостерона (спиронолактон, эплеренон и т. п.), хотя и являются калийсберегающими препаратами, отнюдь не способствуют сохранению магния в тканях [16].

Гипомагниемия и ХСН

Как показали результаты кластеризации информативных ключевых слов, магний является одним из центральных биоэлементов, взаимосвязанных с состоянием пациентов с ХСН. Магний участвует в сотнях физиологических, биохимических и клеточных процессов, в том числе в модулировании тонуса гладкой мускулатуры сосудов, функции эндотелиальных клеток, возбудимости миокарда, ритма сердца. Препараты магния проявляют сосудорасширяющие, противовоспалительные, противоишемические и антиаритмические свойства [17, 18].

Спектр физиологических эффектов магния, оказываемых на сердечно-сосудистую систему, огромен. Магний является эссенциальным кофактором более 40 ферментов, принципиально необходимых для обмена углеводов (гексокиназа, глюкокиназа, фосфофруктомутаза, енолаза и др.), и более 30 ферментов липидного метаболизма (ацил-КоА-синтетазы среднецепочечных жирных кислот, лецитинхолестеринацилтрансфераза, лигазы длинноцепочечных жирных кислот и др.) [19]. В целом Mg-зависимые белки, влияющие на функционирование сердца и сосудов (более 120 белков), подразделяются на 8 основных классов в зависимости от функций:

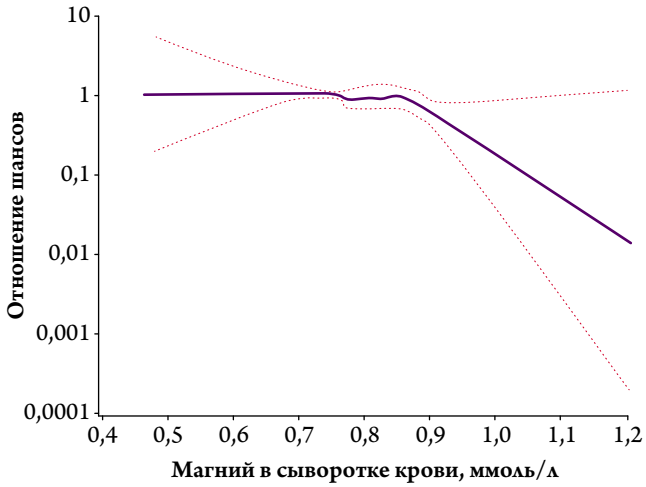
1. Поддержание функции сердечной мышцы;
2. Сохранение структуры соединительной ткани сердца;
3. Энергетический метаболизм;
4. Внутриклеточный транспорт;
5. Поддержка клеточного цикла;
6. Репарация ДНК;
7. Торможение апоптоза;
8. Поддержка деления кардиомиоцитов [20].

Столь широкий спектр молекулярных эффектов магния, оказываемых на сердечно-сосудистую систему, обусловливает важность гипомагниемии как фактора риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [18, 21]. Крупные скрининговые исследования с участием россиян (более 2 000 обследованных) показали высокую распространенность недостаточности магния (Mg(ПК) <0,80 ммоль/л, 54–72% обследованных). Недостаточность магния была коморбидна таким состояниям, как E66.3. Избыточный вес, R56.8. Судороги, I63.0. Ишемический инфаркт мозга, I10. Эссенциальная первичная гипертония, I34.1. Пролапс митрального клапана, F43.0. Острая реакция на стресс, I20.0. Нестабильная стенокардия, E11.7 E11.8. Инсулиннезависимый сахарный диабет, I47.9. Пароксизмальная тахикардия неуточненная и др. [22–24]. При этом тяжелый дефицит магния (Mg (ПК) <0,6 ммоль/л) встречается у 3% обследованных, выраженный дефицит (0,6–0,7 ммоль/л) – у 20%, умеренный дефицит или «недостаточность магния» (0,7–0,8 ммоль/л) – у 72%. Таким образом, физиологический уровень магния (Mg(ПК) >0,8 ммоль/л) отмечен всего у 6% обследованных [24].

Гипомагниемия повышает риск развития ИБС, нестабильной стенокардии, сердечно-сосудистой смерти вследствие нарушений функционирования тканей миокарда, митохондриальной недостаточности и коморбидных ИБС заболеваний [25]. Гипомагниемия также ассоциирована с ХСН.

ISSN 0022-9040. Кардиология. 2019;59(6).

Рисунок 2. Дозозависимость ассоциации уровней магния в сыворотке крови с риском развития ХСН



Сплошная линия соответствует значениям ОШ, пунктирные линии – 95% ДИ. Ассоциация сохранялась после поправок на возраст, курение, физическую активность, ИМТ, сахарный диабет, терапию АГ, СКФ, гипертрофию левого желудочка, употребление алкоголя и артериальное давление. ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал; ИМТ – индекс массы тела; АГ – артериальная гипертензия; СКФ – скорость клубочковой фильтрации.

В проспективном исследовании когорты пожилых мужчин (n=3 523, 60–79 лет) за 15 лет было установлено 268 случаев ХСН. Более высокие уровни магния в сыворотке крови соответствовали существенному снижению риска развития ХСН: риск достоверно снижался (p=0,04; рис. 2, адаптировано по [26]) при повышении концентрации (1-й квинтиль: отношение шансов – ОШ 1,00; 2-й: ОШ 0,72 при 95% доверительном интервале – ДИ от 0,50 до 1,05; 3-й: ОШ 0,85 при 95% ДИ от 0,59 до 1,26; 4-й: ОШ 0,76 при 95% ДИ от 0,52 до 1,11; 5-й: ОШ 0,56 при 95% ДИ от 0,36 до 0,86). Протективный эффект более высоких концентраций магния был наиболее очевидным у мужчин с ХСН и ишемией миокарда, подтвержденной электрокардиографически (ОШ 0,29 при 95% ДИ от 0,13 до 0,68) [26].

В крупном эпидемиологическом исследовании (2 181 мужчина в возрасте 42–61 года) за 25 лет наблюдений произошло 278 случаев ХСН. Более низкий уровень магния в сыворотке был дозозависимо ассоциирован с риском развития ХСН: увеличение концентрации магния в сыворотке на каждые 0,07 мМ соответствовало 14% снижению риска развития ХСН (ОШ 0,86 при 95% ДИ от 0,76 до 0,97) после поправок на заболевания в анамнезе, ожирение, уровни липидов, артериальное давление (АД), функцию почек и потребление алкоголя [27]. Заметим, что в соответствии с результатами исследования [27] нижняя граница нормы уровней магния в сыворотке крови должна быть не менее 0,80 ммоль/л (что соответствует уровням магния в плазме крови 0,85–0,90 ммоль/л).

О связи магния и патофизиологии ХСН

Практически все из перечисленных молекулярно-физиологических ролей магния могут противодействовать развитию ХСН. Здесь мы особо выделим влияние магния на: 1) тонус сосудов, 2) митохондрии и энергетический метаболизм, 3) поддержание ритма сердца и 4) восприимчивость кардиомиоцитов к адренергическому стимулированию.

Влияние внеклеточного и внутриклеточного магния на тонус гладких мышц сосудов осуществляется посредством модуляции уровней внутриклеточного Ca^{2+} и активности других внутриклеточных сигнальных путей [17]. При этом недостаточность магния может приводить как к повышенному, так и к пониженному АД [28]. В частности, снижение содержания магния в лимфоцитах ассоциировано с диастолической дисфункцией сердца у пациентов с АГ: установлены достоверные корреляции (p<0,05; n=256) между уровнями магния в лимфоцитах с толщиной межжелудочковой перегородки, индексом массы левого желудочка и коэффициентом E/A (отношение скорости раннего и позднего диастолического наполнения) [29].

Эффективность включения препаратов магния внутрь в стандартные схемы лечения АГ была подтверждена в ряде исследований. Мета-анализ 12 рандомизированных исследований (n=545) показал эффективность перорального приема препаратов магния в течение 8–26 нед для контроля АГ у взрослых. По сравнению с плацебо прием препаратов магния приводил к статистически достоверному снижению повышенного диастолического АД (в среднем на 2,2 мм рт. ст.) [30].

Мета-анализ 20 рандомизированных клинических исследований (n=1 220) подтвердил эффективность воздействия препаратов магния, принятого внутрь в дозе 400 мг/сут, для снижения повышенного АД. Мета-анализ позволил установить дозозависимый эффект магния: при увеличении употребления магния на каждые 240 мг/сут систолическое АД снижалось в среднем на 4,3 мм рт. ст. (p<0,001), диастолическое – на 2,3 мм рт. ст. (p=0,08) [31].

Как было отмечено ранее, магний принципиально важен для поддержания энергетического метаболизма клетки (синтеза АТФ), в том числе ферментов обмена углеводов и липидов [19]. Кроме того, магний принципиально важен для поддержания активности митохондрий кардиомиоцитов [32]. В эксперименте пероральное добавление магния (магния аспартат 20 или 40 мг/кг) поддерживало биосинтез АТФ и предотвращало кардиотоксичность, индуцированную липополисахаридом, у мышей. Более высокая доза магния была более эффективной в предотвращении повышения уровней креатинкиназы, окислительного стресса, лактата и обеспечивала сохранение креатинфосфата, адениновых нуклеотидов

и активности Na, K-АТФазы, а также предотвращала ультраструктурные изменения митохондрий [33].

Механизмы воздействия ионов магния на структуру и функцию митохондрий кардиомиоцитов определены биологическими ролями 70 магнийзависимых митохондриальных белков (преимущественно ферментов). Для каждого из этих белков ион магния является кофактором, существенно влияющим на активность этого белка. Биоинформационный анализ этих 70 белков [32] позволил подразделить их на 6 основных групп:

1. Ферменты энергетического метаболизма (синтез АТФ);
2. Ферменты «ремонта» ДНК (в том числе фолатзависимый «ремонт» ДНК);
3. Белки, регулирующие выживание клеток и митохондрий;
4. Ферменты, участвующие в метаболизме микронутриентов в митохондриях;
5. Ферменты биосинтеза митохондриальных белков;
6. Ферменты противовирусного иммунитета.

В частности, магний является важным кофактором двух ферментов цикла трикарбоновых кислот: изоцитратдегидрогеназы и фосфатазы пируватдегидрогеназы. При дефиците магния активность обоих ферментов будет существенно снижена, что неблагоприятно скажется на синтезе АТФ в митохондриях. Среди ферментов митохондрий, воздействующих на синтез АТФ, следует отметить магнийзависимый фермент CDP-диацилглицерин – глицерин-3-фосфат-3-фосфатидилтрансферазу, который осуществляет биосинтез кардиолипина. Кардиолипин составляет 20% липидов внутренней мембраны митохондрий и необходим для функционирования многочисленных ферментов, участвующих в энергетическом обмене кардиомиоцитов, метаболизме холина и импорте белков в матрикс митохондрий [32].

Будучи своего рода «контролером» электролитного баланса, магний непосредственно участвует в поддержании физиологического ритма сердца и профилактике аритмий. Прежде всего следует отметить участие магния в регуляции гомеостаза калия через магнийзависимые выпрямляющие калиевые каналы, Na/K-АТФазы и регулирующую их протеинкиназу SIK1, транспортер SLC12A3, WNK-киназы, что обусловливает калийсберегающий эффект магния [5]. Внезапная смерть от кардиомиопатии и других сердечно-сосудистых причин ассоциирована с нарушениями баланса электролитов (гипомагниемия, гипокалиемия, гипокальциемия) [34].

Дилатационная кардиомиопатия – одна из наиболее частых причин неишемической ХСН, формируется под воздействием инфекций, токсинов, фармацевтических препаратов, аутоиммунных нарушений и дефицита магния [35]. Поэтому у пациентов с кардиомиопатией всегда следует рассматривать необходимость коррекции дефицита магния: это снижает частоту и сложность желудочковых аритмий [36]. Показано, что сочетание антиаритмических препаратов III класса (дофетилид, ибутилид) с магнием улучшает терапию ФП [37]. Сульфат магния (при внутривенном введении) повышает эффективность дофетилида в терапии ФП (n=150). По сравнению с плацебо адъювантная терапия ассоциирована с двукратным увеличением шансов успешной кардиоверсии при ФП (ОШ 2,07 при 95% ДИ от 1,00 до 4,33) [38].

Участвуя в процессах внутриклеточной передачи сигнала от адренорецепторов, ионы магния поддерживают восприимчивость клеток к адренергическому стимулированию. Последнее важно учитывать при планировании терапии ХСН, так как снижение плотности β-адренергических рецепторов миокарда характерно для пациентов с неишемической кардиомиопатией [39]. В эксперименте магний устранял β-адренергическую десенситизацию и острую дисфункцию сердца, вызванную изопротеренолом. Вызываемое изопротеренолом повышение уровней пероксидов липидов в сыворотке и серологических маркеров повреждения миокарда подавлялось на фоне использования магния [40].

Одним из механизмов передачи сигнала от адренорецепторов является участие магния в активном центре аденилатциклаз – ферментов синтеза внутриклеточной сигнальной молекулы цАМФ (циклического аденозинмонофосфата). Магнийзависимая аденилилциклаза ADC6 защищает кардиомиоциты от β-адренергической гиперстимуляции посредством активации PKA/STAT3-зависимого пути [41].

Об использовании оротата магния в терапии ХСН

Результаты фундаментальных и клинических исследований указывают на необходимость компенсации дефицита магния в ходе проведения терапии ХСН. При этом нельзя забывать, что внутривенное введение сульфата магния является средством скорой помощи, а не способом коррекции недостаточности магния, возникающей вследствие ятрогенных или алиментарных причин [18]. Компенсацию недостаточности магния следует осуществлять посредством долговременного приема органических солей магния, характеризующихся высокой биодоступностью [42].

Одной из таких солей является оротат магния – действующее начало препарата магнерот. Оротат-анион не только способствует повышению биодоступности магния, но и проявляет собственные кардиопротекторные эффекты, которые осуществляются за счет регуляции фермента N-ацетилглюкозаминтрансферазы, ингибирования фосфодиэстераз, регуляции эффектов кофермента PQQ и противовоспалительного действия [43]. Результаты хемоинформационного анализа указывают на антиоксидантные, иммуномодулирующие, нейропротекторные свойства оротат-аниона, который является самостоятельным действующим веществом, эффекты

ISSN 0022-9040. Кардиология. 2019;59(6).

1. Г. Е. Морозова, О. С. Дурнецова «Препараты магния в кардиологической практике». Лечащий врач.2014;4. **2.** И. А Мочкин, М. Л. Максимов «Магния оротат в практике терапевта и кардиолога». РМЖ. 2014;6.

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ МАГНЕРОТ®

Регистрационный номер: П N012966/01. Международное непатентованное наименование: магния оротат. Лекарственная форма: таблетки. Действующее вещество на 1 таблетку: магния оротата дигидрат – 500 мг; вспомогательные вещества. Показания к применению: установленный дефицит магния, изолированный или связанный с другими дефицитными состояниями, сопровождающийся такими симптомами, как повышенная раздражительность, незначительные нарушения сна, желудочно-кишечные спазмы, повышенная утомляемость, боли и спазмы мышц, ощущение покалывания в мышцах. Противопоказания: повышенная чувствительность к компонентам препарата, мочекаменная болезнь, нарушения функции почек, предрасположенность к образованию кальциево-магниево-аммониево-фосфатных камней, миастения гравис, атриовентрикулярная блокада, цирроз печени с асцитом, детский возраст до 18 лет, непереносимость лактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция (в связи с наличием в составе лактозы). Применение при беременности и грудном вскармливании: может применяться при беременности по рекомендации врача. Следует избегать приема препарата во время грудного вскармливания. Способ применения и дозы: таблетки принимают внутрь до еды, запивая небольшим количеством воды. По 2 таблетки 3 раза в день в течение 7 дней, затем по 1 таблетке 2-3 раза в день ежедневно. Продолжительность курса – 4 недели. Лечение следует прекратить сразу после нормализации концентрации магния в крови. Побочное действие: нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: неустойчивый стул и диарея, которые самостоятельно проходят при снижении дозы препарата. Со стороны иммунной системы: аллергические реакции. Передозировка: может развиваться при почечной недостаточности. См. полную инструкцию по медицинскому применению. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами: см. полную инструкцию по медицинскому применению. Форма выпуска: таблетки, 500 мг. По 10 таблеток в блистере, 2 или 5 блистеров в пачке. Условия отпуска: отпускается без рецепта. Перед применением препарата необходимо ознакомиться с полной инструкцией по медицинскому применению!

РЕКЛАМА

RU.MAGN.11.19

Организация, принимающая претензии потребителей: Представительство фирмы «Верваг Фарма ГмбХ и Ко.КГ»
117587, РФ, г. Москва, Варшавское шоссе д. 125 Ж, корп. 6. Тел.: +7 (495) 382-85-56; Факс: +7 (495) 382-28-01
Дистрибьютор в РФ: ООО «Верваг Фарма», 121170, РФ, г. Москва, ул. Поклонная, д. 3, корп. 4.
Тел.: +7 (495) 269-69-20.
www.woerwagpharma.ru

WÖRWAG PHARMA

Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников

которого синергичны действию магния [44]. В эксперименте оротат магния значительно снижал повреждения миокарда, особенно тяжесть кальцификации артерий в модели UM–X7.1 наследственной кардиомиопатии [45].

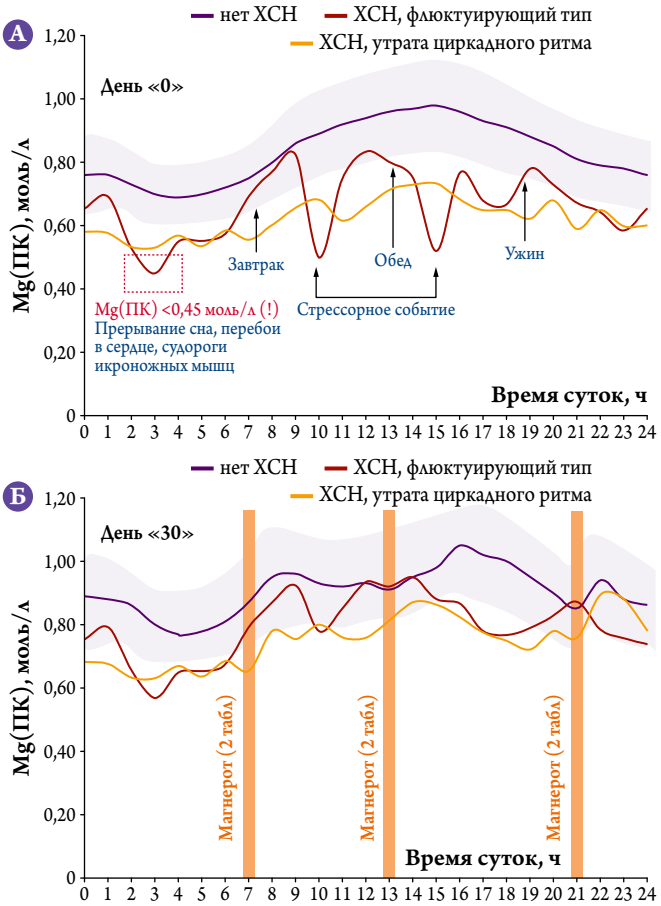
Ряд клинических исследований продемонстрировал высокую эффективность и безопасность использования оротата магния в адъювантной терапии сердечно-сосудистой патологии. В мета-анализе 19 рандомизированных исследований магнерота (603 пациента в группе принимали магнерот, 587 – в группе контроля, средний возраст 36±19 лет) пациенты принимали магнерот по 1878±823 мг/сут в течение 4,2±2,9 мес. Прием магнерота снижал риск развития гипомагниемии и таких состояний, как непереносимость физической нагрузки, головная боль напряжения, экстрасистолии, пароксизмальная наджелудочковая тахикардия и АГ [46].

Показано, что оротат магния эффективен в терапии тяжелой ХСН. В рандомизированном двойном слепом исследовании группа из 79 пациентов с тяжелой ХСН (класс IV) на стандартном лечении была рандомизирована на получение оротата магния (6000 мг/сут в течение 1 мес, затем 3000 мг/сут в течение 11 мес; n=40) или плацебо (n=39). После 12 мес терапии выживаемость пациентов составила 76% в группе оротата магния и 52% в группе плацебо (p<0,05). Клинические симптомы улучшились у 39% пациентов, принимавших оротат магния, и ухудшились у 56% пациентов в группе плацебо (p<0,001) [47].

Одной из важных целей компенсации недостаточности магния посредством перорального приема органических солей магния является профилактика эпизодов глубокой транзиторной гипомагниемии (Mg(ПК) <0,6 ммоль/л). Как было отмечено выше, гипомагниемия характерна для пациентов с ХСН. Даже в норме уровни магния в плазме крови существенно колеблются в течение суток [48], с батифазой в 3–6 ч ночи и с акрофазой в 13–17 ч. Провоцирующие факторы (стресс, ятрогения, незначительные физические нагрузки и др.), накладываясь на этот циркадианный ритм Mg(ПК), могут приводить к эпизодам глубокой транзиторной гипомагниемии, которая провоцирует ФП (вплоть до аритмии «пируэт»), что чрезвычайно опасно для жизни пациента [18].

Поэтому с целью профилактики глубокой транзиторной гипомагниемии необходима круглосуточная поддержка концентрации магния в крови в диапазоне нормы. В кардиологии устоялась схема применения магнерота по 2 таблетки 3 раза в сутки, утром, днем и вечером. На рис. 3 представлены примеры суточных кривых концентраций Mg(ПК) для пациентов с ХСН и в контроле без ХСН до проведения терапии магнеротом и через 1 мес после начала терапии. При приеме магнерота отмечается частичное восстановление суточного ритма концентраций Mg(ПК) с минимумом в 3–6 ч и с максимумом в 13–17 ч.

Рисунок 3. Примеры суточного ритма концентраций магния в плазме крови у пациентов с ХСН



Полоса фиолетового цвета соответствует 95% ДИ концентраций Mg (ПК) в контроле без ХСН. А – исходно, день «0»; Б – через 1 мес приема препарата магнерот (2 таблетки 3 раза в сутки). ХСН – хроническая сердечная недостаточность.

Заключение

Проведен систематический анализ 3728 публикаций по взаимосвязи между микроэлементным статусом и хронической сердечной недостаточностью. Выделены 3 основных направления исследований:

1. Магний, электролиты и ХСН;
2. Транскрипционные и антиоксидантные эффекты цинка, селена, меди;
3. Железодефицитная анемия и хроническая сердечная недостаточность.

В настоящей работе рассмотрен комплекс взаимосвязей между обеспеченностью магнием и хронической сердечной недостаточностью: воздействие магния на тонус сосудов, митохондрии, поддержание ритма сердца и восприимчивость кардиомиоцитов к адренергическому стимулированию. Показаны перспективы применения оротата магния для терапии хронической сердечной недостаточности.

Работа выполнена при поддержке грантов РФФИ 18-07-01022 и 18-07-00944.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Lima LF de, Barbosa F, Simões MV, Navarro AM. Heart failure, micronutrient profile, and its connection with thyroid dysfunction and nutritional status. Clinical Nutrition. 2019;38(2):800–5. DOI: 10.1016/j.clnu.2018.02.030
2. Beedkar A, Parikh R, Deshmukh P. Heart Failure and the Iron Deficiency. The Journal of the Association of Physicians of India. 2017;65(11):79–80. PMID: 29322715
3. Adamsson Eryd S, Borné Y, Melander O, Persson M, Smith JG, Hedblad B et al. Red blood cell distribution width is associated with incidence of atrial fibrillation. Journal of Internal Medicine. 2014;275(1):84–92. DOI: 10.1111/joim.12143
4. Seelig MS. Interrelationship of magnesium and congestive heart failure. Wiener Medizinische Wochenschrift (1946). 2000;150(15–16):335–41. PMID: 11105329
5. Gromova O.A., Kalacheva A.G., Torshin I.Yu., Grishina T.R., Yudina N.V. Potassium-Preserving Properties of Magnesium. Kardiologiia. 2013;53(10):38–48. [Russian: Громова О.А., Калачева А.Г., Торшин И.Ю., Гришина Т.Р., Юдина Н.В. Калийсберегающие свойства магния. Кардиология. 2013;53(10):38-48]
6. Alehagen U, Aaseth J. Selenium and coenzyme Q10 interrelationship in cardiovascular diseases – A clinician's point of view. Journal of Trace Elements in Medicine and Biology. 2015;31:157–62. DOI: 10.1016/j.jtemb.2014.11.006
7. Okuyama H, Langsjoen PH, Hamazaki T, Ogushi Y, Hama R, Kobayashi T et al. Statins stimulate atherosclerosis and heart failure: pharmacological mechanisms. Expert Review of Clinical Pharmacology. 2015;8(2):189–99. DOI: 10.1586/17512433.2015.1011125
8. Torshin I.Yu., Gromova O.A. Expert data analysis in molecular pharmacology. -M.: MCNMO; 2012. - 748p. [Russian: Торшин И.Ю., Громова О.А. Экспертный анализ данных в молекулярной фармакологии. – М.: МЦНМО, 2012. - 748с]. ISBN 978-5-4439-0051-3
9. Torshin I.Yu., Gusev E.I., Gromova O.A., Kalacheva A.G., Rudakov K.V. International experience in studying effects of omega-3 polyunsaturated fatty acids: the influence on cognitive abilities and some mental disorders. S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. 2011;111(11):79–86. [Russian: Торшин И.Ю., Гусев Е.И., Громова О.А., Калачева А.Г., Рудаков К.В. Мировой опыт изучения эффектов омега-3 полиненасыщенных жирных кислот: влияние на когнитивный потенциал и некоторые психические расстройства. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2011;111(11):79-86]
10. Leier CV, Dei Cas L, Metra M. Clinical relevance and management of the major electrolyte abnormalities in congestive heart failure: hyponatremia, hypokalemia, and hypomagnesemia. American Heart Journal. 1994;128(3):564–74. PMID: 8074021
11. Gromova O.A., Grishina T.R., Torshin I.Yu., Limanova O.A., Yudina N.Yu., Kalacheva A.G. Diuretics induce magnesium deficiency: tactics of correction. Therapy. 2017;2(12):122–33. [Russian: Громова О.А., Гришина Т.Р., Торшин И.Ю., Лиманова О.А., Юдина Н.Ю., Калачева А.Г. Прием диуретиков провоцирует дефицит магния: тактика коррекции. Терапия. 2017;2(12):122-33]
12. Gromova O.A., Limanova O.A., Torshin I.Yu. Systematic analysis of fundamental and clinical research, as justification for the use of estrogen-containing drugs with the preparations of magnesium and pyridoxine. Obstetrics, gynecology and reproduction. 2013;7(3):35–50. [Russian: Громова О.А., Лиманова О.А., Торшин И.Ю. Систематический анализ фундаментальных и клинических исследований как обоснование необходимости совместного использования эстрогенсодержащих препаратов с препаратами магния и пиридоксина. Акушерство, гинекология и репродукция. 2013;7(3):35-50]
13. Gromova O.A., Torshin I.Yu., Moiseev V.S., Sorokina M.A. On the pharmacological interactions of antibiotics magnesium and on the magnesium deficiency ar as a result of antibiotic treatment. Therapy. 2017;1(11):135–43. [Russian: Громова О.А., Торшин И.Ю., Моисеев В.С., Сорокина М.А. О фармакологических взаимодействиях магния с антибиотиками и дефиците магния, возникающем в результате антибиотикотерапии. Терапия. 2017;1(11):135-43]
14. Newman KP, Neal MT, Roberts M, Goodwin KD, Hatcher EA, Bhattacharya SK. The importance of lost minerals in heart failure. Cardiovascular & Hematological Agents in Medicinal Chemistry. 2007;5(4):295–9. PMID: 17979692
15. Oladapo OO, Falase AO. Congestive heart failure and ventricular arrhythmias in relation to serum magnesium. African Journal of Medicine and Medical Sciences. 2000;29(3–4):265–8. PMID: 11714003
16. Struthers A. Review of aldosterone- and angiotensin II-induced target organ damage and prevention. Cardiovascular Research. 2004;61(4):663–70. DOI: 10.1016/j.cardiores.2003.11.037
17. Kolte D, Vijayaraghavan K, Khera S, Sica DA, Frishman WH. Role of Magnesium in Cardiovascular Diseases: Cardiology in Review. 2014;22(4):182–92. DOI: 10.1097/CRD.0000000000000003
18. Gromova O.A., Torshin I.Yu. Magnesium and "diseases of civilization". -M.: GEOTAR-Media; 2018. –800p. [Russian: Громова О.А., Торшин И.Ю. Магний и «болезни цивилизации». – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. - 800с]. ISBN 978-5-9704-4527-3
19. Gromova O.A., Fedotova L.E., Grishina T.R., Torshin I.Yu., Kalacheva A.G., Limanova O.A. The role of magnesium in the formation of metabolic syndrome, correction of overweight and obesity in children and adolescents. Pediatria. Journal named after G.N. Speransky. 2014;93(2):123–33. [Russian: Громова О.А., Федотова Л.Э., Гришина Т.Р., Торшин И.Ю., Калачева А.Г., Лиманова О.А. Роль магния в формировании метаболического синдрома, коррекции избыточного веса и ожирения у детей и подростков. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2014;93(2):123-33]
20. Gromova O.A., Torshin I.Yu., Sardaryan I.S., Gromov A.N., Rudakov K.V. Magnesium orotate preparations in cardiovascular disorders: future directions. Effective pharmacotherapy. 2013;33:52–63. [Russian: Громова О.А., Торшин И.Ю., Сардарян И.С., Громов А.Н., Рудаков К.В. Перспективы применения препаратов на основе оротата магния у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Эффективная фармакотерапия. 2013;33:52-63]
21. Gromova O.A., Kalacheva A.G., Torshin I.Yu., Grishina T.R., Semenov V.A. Diagnostics of Magnesium Deficiency and Measurements of Magnesium Concentrations in Biosubstrates in Norm and in Various Pathologies. Kardiologiia. 2014;54(10):63–71. [Russian: Громова О.А., Калачева А.Г., Торшин И.Ю., Гришина Т.Р., Семенов В.А. Диагностика дефицита магния. концентрации магния в биосубстратах в норме и при различной патологии. Кардиология. 2014;54(10):63-71]
22. Gromova O.A., Kalacheva A.G., Torshin I.Yu., Rudakov K.V., Grustlivaya U.E., Yudina N.V. et al. Magnesium deficiency - a significant risk factor for comorbid conditions: results of large-scale screening of magnesium status in Russian regions. Pharmateca. 2013;6(259):115–29. [Russian: Громова О.А., Калачева А.Г., Торшин И.Ю., Рудаков К.В., Грустливая У.Е., Юдина Н.В. и др. Недостаточность магния - достоверный фактор риска коморбидных состояний: результаты крупномасштабного скрининга магниевого статуса в регионах РОССИИ. Фарматека. 2013;6(259):115-29]
23. Gromova O.A., Limanova O.A., Gogoleva I.V., Grishina T.R., Gromov A.N., Egorova E.Yu. et al. Interrelation between magnesium status and risk of somatic diseases in women aged 18-45 years old in Russia: the method of database mining. Effective pharmacotherapy. 2014;23:10–23. [Russian: Громова О.А., Лиманова О.А., Гоголева И.В., Гришина Т.Р., Громов А.Н., Егорова Е.Ю. и др. Анализ взаимосвязи между обеспеченностью магнием и риском соматических заболеваний у россиянок 18-45 лет методами интеллектуального анализа данных. Эффективная фармакотерапия. 2014;23:10-23]
24. Gromova O.A., Torshin I.Yu., Kobalava Zh.D., Sorokina M.A., Villevalde S.V., Galochkin S.A. et al. Deficit of Magnesium and States of Hypercoagulation: Intellectual Analysis of Data Obtained

From a Sample of Patients Aged 18–50 years From Medical and Preventive Facilities in Russia. Kardiologiia. 2018;58(4):22–35. [Russian: Громова О.А., Торшин И.Ю., Кобалава Ж.Д., Сорокина М.А., Виллевальде С.В., Галочкин С.А. и др. Дефицит магния и гиперкоагуляционные состояния: метрический анализ данных выборки пациентов 18–50 лет лечебно-профилактических учреждений России. Кардиология. 2018;58(4):22-35]. DOI: 10.18087/cardio.2018.4.10106

25. Gromova O.A., Torshin I.Yu., Kalacheva A.G., Gromov A.N. Clinical and epidemiological studies of coronary heart disease: the role of magnesium deficiency. Pharmateca. 2014;18(291):48–59. [Russian: Громова О.А., Торшин И.Ю., Калачева А.Г., Громов А.Н. Клинико-эпидемиологические исследования ишемической болезни сердца: роль недостаточности магния. Фарматека. 2014;18(291):48-59]
26. Wannamethee SG, Papacosta O, Lennon L, Whincup PH. Serum magnesium and risk of incident heart failure in older men: The British Regional Heart Study. European Journal of Epidemiology. 2018;33(9):873–82. DOI: 10.1007/s10654-018-0388-6
27. Kunutsor SK, Khan H, Laukkanen JA. Serum magnesium and risk of new onset heart failure in men: the Kuopio Ischemic Heart Disease Study. European Journal of Epidemiology. 2016;31(10):1035–43. DOI: 10.1007/s10654-016-0164-4
28. Gromova O.A., Torshin I.Yu., Yudina N.V., Egorova E.Yu., Gromov A.N., Grishina T.R. Magnesium Deficiency and Dysregulation of Vascular Tone. Kardiologiia. 2014;54(7):66–72. [Russian: Громова О.А., Торшин И.Ю., Юдина Н.В., Егорова Е.Ю., Громов А.Н., Гришина Т.Р. Дефицит магния и нарушения регуляции тонуса сосудов. Кардиология. 2014;54(7):66-72]
29. Gao X, Wang M, He X, Tang L, Liang J, Peng L et al. Decreased intralymphocytic magnesium content is associated with diastolic heart dysfunction in patients with essential hypertension. International Journal of Cardiology. 2011;147(2):331–4. DOI: 10.1016/j.ijcard.2010.12.092
30. Dickinson HO, Nicolson D, Campbell F, Cook JV, Beyer FR, Ford GA et al. Magnesium supplementation for the management of primary hypertension in adults. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2006;Jul 19(3):CD004640. DOI: 10.1002/14651858.CD004640.pub2
31. Jee SH, Miller ER, Guallar E, Singh VK, Appel LJ, Klag MJ. The effect of magnesium supplementation on blood pressure: a meta-analysis of randomized clinical trials. American Journal of Hypertension. 2002;15(8):691–6. PMID: 12160191
32. Gromova O.A., Torshin I.Yu., Rudakov K.V., Gromov A.N., Kalacheva A.G. Systematic Analysis of Magnesium Dependent Mitochondrial Proteins. Kardiologiia. 2014;54(9):86–92. [Russian: Громова О.А., Торшин И.Ю., Рудаков К.В., Громов А.Н., Калачева А.Г. Систематический анализ магнийзависимых митохондриальных белков. Кардиология. 2014;54(9):86-92]
33. Ahmed LA. Protective effects of magnesium supplementation on metabolic energy derangements in lipopolysaccharide-induced cardiotoxicity in mice. European Journal of Pharmacology. 2012;694(1–3):75–81. DOI: 10.1016/j.ejphar.2012.07.036
34. Di Lullo L, Rivera R, Barbera V, Bellasi A, Cozzolino M, Russo D et al. Sudden cardiac death and chronic kidney disease: From pathophysiology to treatment strategies. International Journal of Cardiology. 2016;217:16–27. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.04.170
35. Gil KE, Pawlak A, Gil RJ, Frontczak-Baniewicz M, Bil J. The role of invasive diagnostics and its impact on the treatment of dilated cardiomyopathy: A systematic review. Advances in Medical Sciences. 2016;61(2):331–43. DOI: 10.1016/j.advms.2016.07.001
36. Crippa G, Sverzellati E, Giorgi-Pierfranceschi M, Carrara GC. Magnesium and cardiovascular drugs: interactions and therapeutic role. Annali Italiani Di Medicina Interna: Organo Ufficiale Della Societa Italiana Di Medicina Interna. 1999;14(1):40–5. PMID: 10528423
37. Wang A. Efficacy of class III antiarrhythmics and magnesium combination therapy for atrial fibrillation. Pharmacy Practice. 2012;10(2):65–71. PMID: 24155819
38. Coleman CI, Sood N, Chawla D, Talati R, Ghatak A, Kluger J et al. Intravenous magnesium sulfate enhances the ability of dofetilide to successfully cardiovert atrial fibrillation or flutter: results of the Dofetilide and Intravenous Magnesium Evaluation. Europace. 2009;11(7):892–5. DOI: 10.1093/europace/eup084
39. Tsukamoto T, Morita K, Naya M, Inubushi M, Katoh C, Nishijima K et al. Decreased Myocardial -Adrenergic Receptor Density in Relation to Increased Sympathetic Tone in Patients with Nonischemic Cardiomyopathy. Journal of Nuclear Medicine. 2007;48(11):1777–82. DOI: 10.2967/jnumed.107.043794
40. Jin Y-T, Hasebe N, Matsusaka T, Natori S, Ohta T, Tsuji S et al. Magnesium attenuates isoproterenol-induced acute cardiac dysfunction and β-adrenergic desensitization. American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology. 2007;292(3):H1593–9. DOI: 10.1152/ajpheart.00985.2006
41. Wu Y-S, Chen C-C, Chien C-L, Lai H-L, Jiang S-T, Chen Y-C et al. The type VI adenylyl cyclase protects cardiomyocytes from β-adrenergic stress by a PKA/STAT3-dependent pathway. Journal of Biomedical Science. 2017;24(1):68. DOI: 10.1186/s12929-017-0367-3
42. Gromova O.A., Torshin I.Yu., Yurgel' I.S. Retrospective of pharmacokinetic studies of magnesium preparations. Difficult patient. 2009;7(6–7):42–6. [Russian: Громова О.А., Торшин И.Ю., Юргель И.С. Ретроспектива фармакокинетических исследований магниевых препаратов. Трудный пациент. 2009;7(6-7):42-6]
43. Torshin I.Yu., Gromova O.A. Molecular mechanisms of action of magnesium orotate on cardiovascular system. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2008;4(5):63–6. [Russian: Торшин И.Ю., Громова О.А. Молекулярные механизмы воздействия оротата магния на сердечнососудистую систему. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2008;4(5):63-6]
44. Torshin I.Yu., Gromova O.A., Fedotova L.E., Kalacheva A.G., Gromov A.N., Rudakov K.V. Ghemoinformational analysis molecule of orotic acid indicates anti-inflammatory, neuroprotective and cardioprotective properties of the ligand of magnesium. Pharmateca. 2013;13(266):95–104. [Russian: Торшин И.Ю., Громова О.А., Федотова Л.Э., Калачева А.Г., Громов А.Н., Рудаков К.В. Хемоинформационный анализ молекулы оротовой кислоты указывает на противовоспалительные, нейропротекторные и кардиопротекторные свойства лиганда магния. Фарматека. 2013;13(266):95-104]
45. Jasmin G, Proschek L. Effect of orotic acid and magnesium orotate on the development and progression of the UM-X7.1 hamster hereditary cardiomyopathy. Cardiovascular Drugs and Therapy. 1998;12(Suppl 2):189–95. PMID: 9794093
46. Torshin I.Yu., Gromova O.A., Kalacheva A.G., Oshchepkova E.V., Martynov A.I. Meta-analysis of clinical trials of cardiovascular effects of magnesium orotate. Therapeutic Archive. 2015;87(6):88–97. [Russian: Торшин И.Ю., Громова О.А., Калачева А.Г., Ощепкова Е.В., Мартынов А.И. Мета-анализ клинических воздействий оротата магния на сердечно-сосудистую систему. Терапевтический архив. 2015;87(6):88-97]. DOI: 10.17116/terarkh201587688-97
47. Stepura OB, Martynow AI. Magnesium orotate in severe congestive heart failure (MACH). International Journal of Cardiology. 2009;131(2):293–5. DOI: 10.1016/j.ijcard.2007.11.022
48. Gromova O.A., Torshin I.Yu., Kalacheva A.G., Grishina T.R., Egorova E.Yu. Regarding a Circadian Rhythm and Chronopharmacology of Magnesium Orotate. Effective pharmacotherapy. 2015;34:32–41. [Russian: Громова О.A., Торшин И.Ю., Калачева А.Г., Гришина Т.Р., Егорова Е.Ю. О циркадианном ритме и хронофармакологии оротата магния. Эффективная фармакотерапия. 2015;34:32-41]

Поступила 24.06.18 (Received 24.06.18)