

Роль магния в развитии сердечно-сосудистой патологии и возможности ее предотвращения и коррекции препаратами магния (Часть 2)

Ануш Сергеевна Сафарян*, Вардуи Димитриевна Саргсян,
Давид Васильевич Небиеридзе

Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины
Россия, 101990, Москва, Петроверигский пер., 10

Статья посвящена влиянию магния на гомеостаз организма и, в частности, на сердечно-сосудистую систему. В первой части была представлена информация об исследованиях, доказывающих важную роль магния во многих процессах организма. В данной статье подробно рассматриваются влияние образа жизни на магниевый обмен, патологические процессы, вызывающие его недостаточность, и клиническая картина гипомagneмии. Обсуждается необходимое суточное количество магния, пути восстановления магниевых дефицита как алиментарные, так и при помощи магниесодержащих фармакологических препаратов, их форма, биодоступность и режим дозирования. Рассматриваются заболевания, возникающие и/или усугубляющиеся при гипомagneмии. Также представлены данные о ятрогенном воздействии многих препаратов, в том числе, и кардиологических, выводящих магний из организма, и пути решения этого вопроса. Гипомagneмия усугубляет течение сердечно-сосудистых заболеваний, и устранение дефицита магния принесет большой вклад в профилактику заболеваемости и оптимизацию лечения больных.

Ключевые слова: сердечно-сосудистая патология, магний, калий, витамин B₆, витамин B₁, артериальная гипертония, ишемическая болезнь сердца, нарушения ритма сердца, органические и неорганические соли магния, диуретики, коморбидность.

Для цитирования: Сафарян А.С., Саргсян В.Д., Небиеридзе Д.В. Роль магния в развитии сердечно-сосудистой патологии и возможности ее предотвращения и коррекции препаратами магния (Часть 2). *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2020;16(3):457-464. DOI:10.20996/1819-6446-2020-02-16

The Role of Magnesium in the Development of Cardiovascular Diseases and the Possibility of their Prevention and Correction with Magnesium Preparations (Part 2)

Anush S. Safaryan*, Vardui S. Sargsyan, David V. Nebieridze

National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Petroverigsky per. 10, Moscow, 101990 Russia

The article is devoted to the effect of magnesium on the homeostasis of the body and on the cardiovascular system. The first part of the article discussed studies of the role of magnesium in many body processes. The influence of lifestyle on magnesium metabolism, the pathological processes that cause its deficiency, and the clinical picture of hypomagnesemia are presented in the second part. The necessary daily amount of magnesium, ways to restore the magnesium deficiency, both nutritional and with the help of magnesium-containing pharmacological preparations, their form, bioavailability and dosage regimen are discussed. Diseases that occur and/or worsen with hypomagnesemia are considered. Data on the iatrogenic effect of many drugs, including cardiological, removing magnesium from the body and ways to solve this issue, are also presented. Hypomagnesemia exacerbates the course of cardiovascular disease. Elimination of magnesium deficiency can contribute a lot to the prevention of morbidity and the optimization of treatment of patients.

Keywords: cardiovascular pathology, magnesium, potassium, vitamin B₆, vitamin B₁, arterial hypertension, coronary heart disease, cardiac arrhythmias, organic and inorganic magnesium salts, diuretics, comorbidity.

For citation: Safaryan A.S., Sargsyan V.D., Nebieridze D.V. The Role of Magnesium in the Development of Cardiovascular Diseases and the Possibility of their Prevention and Correction with Magnesium Preparations (Part 2). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2020;16(3):457-464. DOI:10.20996/1819-6446-2020-02-16

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): ASafaryan@gnicpm.ru

Введение

Проведенные за последние десятилетия исследования показали, что адекватные уровни магния в клетках и в межклеточной жидкости непосредственно влияют на здоровье человека. Ионы магния абсолютно необходимы для функционирования всех 12 основных систем организма на всех стадиях развития. В предыдущей статье [1] были представлены примеры иссле-

дований, доказывающих важную роль недостаточности магния во многих патологических процессах.

Причина ухудшения здоровья людей заключается в интенсификации процесса обучения, нарастании психоэмоционального напряжения. Стресс является причиной многих психосоматических заболеваний, плохой экологии, сниженной физической активности, неправильного питания. В сочетании с повышенными тратами магния организмом в условиях стресса и потребления магниевыводящих продуктов (прежде всего, алкоголь, синтетические красители в пище, сла-

Received / Поступила: 04.02.2019

Accepted / Принята в печать: 09.02.2020

дости, пересоленная пища) выраженный дефицит магния может формироваться в организме в достаточно короткие сроки (недели, месяцы). Дефицит магния является одним из ведущих нутриентных дефицитов у россиян [2], при этом формируется стойкое нарушение той или иной гомеостатической функции, наступает дезадаптация.

Содержание магния в организме нельзя рассматривать вне связи с элементарным гомеостазом в целом. Накоплены многочисленные данные по взаимодействию с макро- и микроэлементами. Например, в популяции японцев дефицит магния чаще всего встречается наряду с дефицитом калия, меди и цинка. Уровень магния в сыворотке и эритроцитах связан с содержанием хрома, кобальта, меди, железа, никеля. При инсулинонезависимом типе сахарного диабета дефицит магния сопровождается дисбалансом хрома, меди и цинка (избыток меди, дефицит цинка). С возрастом глубина и частота встречаемости дефицита магния возрастает. По данным скрининга пациентов (1977-2007 гг.) в США возросла диспропорция поступления магния/кальция в диете – уровень магния снижается, а уровень кальция увеличивается. Это совпадает с ростом сахарного диабета 2 типа и колоректального рака [3]. Дефицит магния способствует нарушению калиевого обмена, что играет важную роль в сердечно-сосудистой патологии [1].

Эффекты и причины дефицита магния

Важной составляющей прогрессивного роста заболеваемости артериальной гипертензии (АГ) и цереброваскулярной патологией является нерациональное по минеральному составу питание. Решающее значение имеет увеличение потребления поваренной соли более чем в 20 раз и уменьшение в 3-4 раза потребления кальция, калия, магния, противодействующих гипертензивному действию натрия. Деформация минерального рациона приводит к сдвигам водно-электролитного гомеостаза и является важным патогенетическим фактором АГ и цереброваскулярной патологии. Кровеносные сосуды мозга чрезвычайно чувствительны к балансу натрия, кальция, калия, магния. Резкое возрастание частоты сердечно-сосудистых заболеваний в последние десятилетия совпадает по времени с тем фактом, что рафинированная поваренная соль стала общедоступным и крайне дешевым продуктом. Она является усилителем вкуса, и ее чрезмерное употребление влечет за собой развитие солевой зависимости. Чрезмерное потребление поваренной соли способствует избыточным потерям магния – у женщин в несколько большей степени, чем у мужчин. В норме женщины имеют более высокие депонированные уровни магния, это является биологически целесообразным в связи с активным участием

магния в функции деторождения и поддержки плацентарной функции [2].

Магний необходим для нормальной работы молекулярных каскадов, задействованных, в частности, в следующих биохимических процессах: поддержание энергетических и пластических процессов, обмен электролитов и поддержание электрического равновесия клетки, гидролиз аденозинтрифосфата (АТФ), гликолиз, окисление жирных кислот, биосинтез белка (тРНК), синтез циклического аденозинмонофосфата (АМФ), синтез оксида азота в эндотелии сосудов, обмен витаминов группы В, процессы возбуждения и торможения в центральной нервной системе. Кроме того, магний регулирует синтез/секрецию альдостерона. При гиперальдостеронизме (врожденном или приобретенном), хронической интоксикации поваренной солью, почечной форме АГ, при хроническом алкоголизме и др. заболеваниях магниевая коррекция весьма эффективна для регуляции водно-солевого баланса, осмотического давления крови и диуреза. Следует подчеркнуть особую важность магния в функционировании соединительнотканной системы, т. к. ухудшение механической структуры соединительной ткани будет иметь неблагоприятные последствия для всех других систем органов, в том числе, и сердечно-сосудистой системы. Хочется отметить, что отклонения в функционировании нервной системы являются одним из ранних признаков недостатка магния. Гипомагниемия часто обнаруживается у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, АГ, ишемической болезнью сердца (ИБС), бронхиальной астмой, и уменьшение магния коррелирует с обострением этих заболеваний. С возрастом выраженность и встречаемость дефицита магния возрастают, в популяционных выборках людей старше 70 лет дефицит магния может быть обнаружен более чем у 80% [2].

Абсорбция магния в основном происходит в тонком кишечнике. Усиливают всасывание магния в пищеварительном тракте витамины В₆ и В₁, оротовая кислота, паратиреоидный гормон. Особенно благотворно влияют на всасывание магния молоко (особенно козье) и основной белок молока – казеин. Пища с высоким содержанием кальция снижает всасывание магния, избыток фосфора также подавляет всасывание магния и увеличивает его эндогенные потери. Щавелевая кислота, фитаты и танин, содержащийся в крепко заваренном чае, образуют с магнием нерастворимые комплексы, что затрудняет усвоение магния в кишечнике.

Суточная физиологическая потребность в магнии для взрослого составляет около 400 мг, максимальная – 800 мг, что можно обеспечить питанием (вода и пища). Необходимое количество магния рассчитывается, исходя из следующего показателя: 5 мг магния на кг массы тела/сут. Некоторым группам пациентов не-

обходимо большее количество магния из-за значительных потерь: детям 5-10 мг/кг в сут, беременным и кормящим – 10-15 мг/кг в сут, спортсменам, в зависимости от нагрузки – 10-15 мг/кг в сут, пациентам с установленным дефицитом магния – 5-10-15 мг/кг в сут [2].

Дефицит магния может быть первичным и вторичным. При первичном, или конституциональном дефиците магния речь идет о лицах, у которых при явных клинических проявлениях дефицита магния его содержание в плазме крови чаще находится в пределах нормы, или же соответствует нижней границе нормы. Нормальное содержание магния в плазме крови и даже в эритроцитах не позволяет полностью исключить диагноз дефицита магния. Первичный дефицит чаще связан с врожденной гиперактивностью его трансмембранного обмена, в эту категорию попадают пациенты с врожденной тубулопатией, наследственными нарушениями обратной реабсорбции магния, кальция, фосфора в почках. Люди с генетическим дефицитом магния нуждаются в пожизненной диетологической и фармакологической поддержке. Симптомы недостаточности магния встречаются с различной частотой и зависят от выраженности дефицита, типичная форма первичного дефицита магния описана под различными названиями: спазмофилия, конституциональная тетания, нормокальциевая тетания. Терапия кальцием в этом случае может усилить клинические проявления спазмофилии и судороги, и препараты магния – патогномичное назначение при нормокальциевой тетании. Вторичный дефицит магния возникает при недостаточном восполнении его потерь, механизм заключается не только в недостаточном поступлении, но и в нарушении всасывания магния (заболевания желудочно-кишечного тракта, у пациентов с нарушенной абсорбцией магния в кишечнике из-за плохого всасывания пищи, хронической диареи, дисбактериоза), и в усилении потерь с мочой и др. Другими причинами дефицита магния могут быть медикаментозное лечение (диуретики, эстрогены), интоксикация алкоголем, применение кальция или фосфатов в больших дозах и т.д., также такими причинами могут быть эндокринно-метаболические расстройства (гиперкальциемия, гипопаратиреоз, некоторые формы гипертиреоза, гиперальдостеронизм, диабет и т.д.). Состояние хронического стресса ведет к истощению магния, т.к. стресс приводит к активному выведению магния из клетки. Если причина дефицита магния установлена, то ситуацию можно нормализовать, воздействуя на первопричину: например, если основной причиной магниевых дефицита является использование мочегонных препаратов, больному достаточно отменить диуретики или заменить на магнийсберегающие препараты [2].

Понятие «дефицит магния» следует отличать от понятия «гипомагниемия», которое означает снижение концентрации магния в сыворотке (в норме 0,75-1,26 ммоль/л). Выделяют непосредственные последствия дефицита магния (быстрые, развивающиеся в течение дней или часов) и долговременные (развивающиеся в течение нескольких месяцев, лет), так называемые обменные нарушения. Непосредственные последствия дефицита магния – повышение возбудимости нервных клеток и кардиомиоцитов (тахикардии, эктопические аритмии), клеток скелетных мышц, гладкой мускулатуры сосудов (проявляется повышенным артериальным давлением [АД] и головной болью), гладкой мускулатуры внутренних органов (запоры, поносы, боли в животе и желудке, бронхоспазмы, гипертонус матки и т.д.), эклампсия у беременных. К долговременным последствиям дефицита магния относятся нарушения метаболизма различных тканей и, прежде всего, нарушение биосинтеза АТФ, что проявляется повышенной утомляемостью (умственной и физической) при обычных нагрузках, зябкость, астения и т.д., нарушением структуры соединительной ткани, формировании патологической компартментализации элементов в различных органах, биологических жидкостях и тканях (например, в гипомагниевых биосредах постепенно накапливаются соли кальция, приводя к кальцификации суставов, связочного аппарата, старению кости, кальцификации атеросклеротических бляшек, аорты и др. сосудистых локализаций, камнеобразованию в желчи, почках и мочевом пузыре, особенно на фоне дефицита пиридоксина). К долговременным последствиям дефицита магния также относится повышенный риск развития АГ и другой сердечно-сосудистой и цереброваскулярной патологии (инфаркта миокарда [ИМ], атеросклероз, инсульт). Повышается риск развития диабета и ряда онкологических заболеваний [2].

Дефицит магния не просто сопровождает, а провоцирует развитие заболевания, потенцирует тяжесть его протекания, переводит заболевание в хроническую его форму, утяжеляет остроту возможных осложнений, требующих неотложной терапии. При наличии у больного нескольких диагнозов (основной диагноз плюс сопутствующий диагноз «недостаточность магния») игнорирование этого «второстепенного» сопутствующего заболевания серьезно усложняет лечение основного заболевания. Например, у пациента с артериальной гипертензией (АГ) имеется ярко выраженный дефицит магния, в этом случае терапия АГ традиционными антигипертензивными препаратами приведет к «необъяснимой» неэффективности лечения или по меньшей мере сокращению сроков достигнутой ремиссии. В то же время включение магниевой коррекции в терапию такого больного позволит не только по-

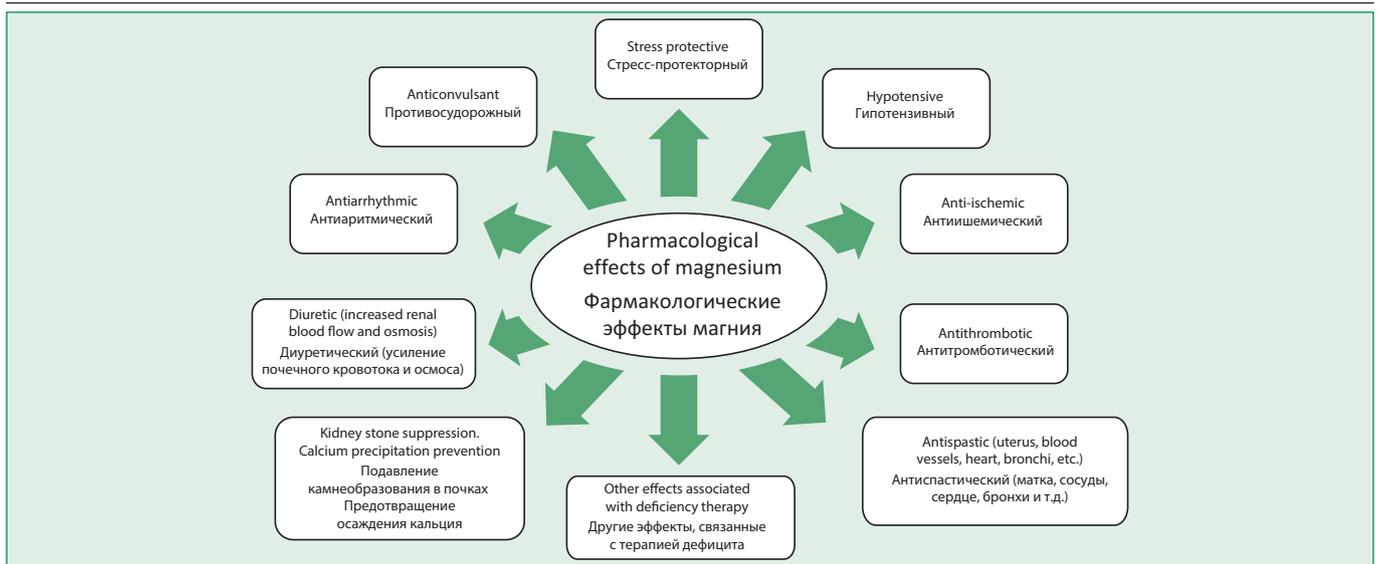


Figure 1. The main clinical effects of magnesium drugs

Рисунок 1. Основные клинические эффекты препаратов магния

лучить устойчивый гипотензивный эффект, но и значительно снизить дозы антигипертензивных препаратов (рис. 1).

Прием максимальных лечебных доз магния предполагает диагностированный магниевый дефицит и исключение больных с олигурией, хронической почечной недостаточностью и тромбоцитопенией.

Важное место в гомеостазе занимает взаимодействие калия и магния. Клинические проявления низкой обеспеченности этими элементами включают такие сходные симптомы, как мышечная слабость, повышенная утомляемость, снижение работоспособности, бессонница, судороги, болезненные сокращения и спазмы икроножных мышц, особенно в ночное время или при физической нагрузке, депрессия. В то же время известны симптомы, более характерные именно для дефицита калия (артериальная гипотензия, нарушения ритма сердца, брадикардия, запоры, язвенно-эрозивные поражения слизистых оболочек, угревая сыпь, замедление заживления ран, сухость кожи, истонченность, тусклость волос).

Хронический дефицит калия может приводить к снижению сывороточной концентрации калия менее 3,5 мэкв/л. Гипокалиемия часто сочетается с дефицитом магния.

Ятрогенная гипомагниемия

Многие фармакологические препараты стимулируют развитие гипомагниемии. Ятрогенная гипомагниемия весьма часто возникает при приеме диуретиков, некоторых антибиотиков (фторхинолоны, аминогликозиды, макролиды, амфотерицины и др. [4]), иммунодепрессантов (циклоsporин, такролимус), противоопухолевых препаратов, ингибиторов протонной помпы [5].

Сочетанный дефицит калия и магния систематически наблюдается у лиц, получающих терапию петлевыми и тиазидными диуретиками. Среди других причин – диарея, алкоголизм, расстройства почечного канальцевого транспорта, такие как синдром Бартера и Гительмана. Синдром Гительмана – врожденное заболевание почек, при котором дисфункция дистальных канальцев (вследствие дефекта гена NaCl-транспортера) приводит к метаболическому алкалозу с нормальным артериальным давлением, гипокалиемией, гипомагниемией и гипокальциурией. Клинические проявления включают усталость, мышечные судороги и слабость. Лечение состоит в приеме дотаций калия и магния внутрь (пожизненно) и, при необходимости, использовании калийсберегающих диуретиков [6].

Диуретики часто комбинируются с антигипертензивными препаратами. Классификация диуретиков основана на месте их действия в нефроне и соответствующих механизмах:

1. ингибиторы карбоангидразы в проксимальных извитых канальцах;
2. петлевые диуретики;
3. кортикальный сегмент петли нефрона (тиазиды);
4. калийсберегающие диуретики, действующие в дистальных извитых канальцах.

Тиазидные диуретики, снижая объем циркулирующей крови, приводят к салиурезу, что предполагает потери не только натрия, но и других электролитов, в т.ч. магния. Ятрогенная гипомагниемия, возникающая как побочный эффект использования диуретиков [7], приводит к повышенному риску избыточного веса, судорог, инсульта, гипертонии, ИБС, диабета и аритмии [8,9]. К сожалению, в клинической практике для нижней границы нормы магния в плазме крови часто ис-

пользуются заниженные значения (0,7 и даже 0,65 ммоль/л, вместо 0,83 ммоль/л). Именно поэтому ятрогенная гипомагниемия, возникающая как побочный эффект использования диуретиков, часто остается незамеченной [7]. Следует отметить, что при недостаточном потреблении воды применение диуретиков потенцирует кристаллообразование и, соответственно, уролитиаз. Поэтому компенсацию дефицита магния следует осуществлять преимущественно с использованием растворов для питья, содержащих высокорастворимый цитрат магния.

Из всех известных диуретиков наиболее активно выводят магний петлевые и тиазидные диуретики [10]. Калийсберегающие диуретики приводят к умеренному диурезу на фоне заметного снижения потерь калия с почками [11], при этом они, отчасти, являются и магнийсберегающими диуретиками. Совместное использование калийсберегающих диуретиков с тиазидными и петлевыми диуретиками несколько снижает риск развития гипокалиемии и гипомагниемии [12].

Все диуретики способствуют выведению из организма натрия, многие усиливают выведение катионов калия, кальция, магния, а также хлорид- и бикарбонат-анионов. Усиление экскреции анионов хлорида и бикарбоната приводит к расстройствам кислотно-щелочного баланса, сопровождающим использование диуретиков. Побочные эффекты, как правило, дозозависимы и обратно пропорциональны объему крови [13]. Гипомагниемия вследствие приема диуретиков стимулирует повышение уровней катехоламинов в крови, что приводит к увеличению в плазме крови фракций липопротеинов и к подъему АД [14].

Широкий круг побочных эффектов диуретиков ассоциирован именно с гипомагниемией, следует признать, что компенсация дефицита магния не менее, а то и более важна, чем компенсация дефицита калия или других электролитов [15].

Коррекция дефицита магния

Эффективным средством предотвращения нарушений электролитного баланса при использовании диуретиков является одновременное назначение органических солей магния (при необходимости – также и калия). Например, пероральный прием органических солей магния (300 мг/сут в расчете на элементный магний, не менее 30 сут) является эффективным способом достижения существенного прироста уровней магния и калия в плазме крови и в эритроцитах у пациентов с тяжелой застойной сердечной недостаточностью, проходящих терапию фуросемидом (>80 мг/сут) [16].

Сопровождение диуретикотерапии препаратами магния улучшает метаболизм глюкозы, нарушения которого возникают именно вследствие гипомагниемии.

У пациентов с АГ (n=18) после лечения тиазидными диуретиками отмечено повышение уровней инсулина в плазме крови (от 66 ± 7 до 87 ± 8 пмоль/л, $p < 0,02$), триглицеридов (от $1,88 \pm 0,24$ до $2,34 \pm 0,44$ ммоль/л, $p < 0,05$). Добавление магния в течение 8 нед (180 мг/сут в расчете на элементный магний) стимулировали статистически значимое повышение уровней магния в плазме ($p < 0,05$) и в эритроцитах ($p < 0,01$), улучшение всасывания и окислительного метаболизма глюкозы. Уровни магния в эритроцитах были обратно пропорциональны уровням инсулина в плазме крови ($p < 0,05$) [17].

Дефицит калия и магния часто встречается у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Введение необходимого количества магния, кальция и калия, а также ненасыщенных жиров является важным резервом снижения смертности от сердечно-сосудистых заболеваний, о чем подробно рассказывалось ранее [1].

Для коррекции дефицита калия используют препараты калия, комбинированные калий-магниевые препараты или только препараты магния. Последние особенно актуальны при использовании у пациентов с нарушением выделительной функции почек, при хронической почечной недостаточности, а также у пациентов, получающих калийсберегающие диуретики [1]. На сегодняшний день существует большое количество препаратов магния, содержащих его в различных дозах и в виде различных форм (неорганических солей – сульфата, хлорида, гидроксида, оксида и солей органических кислот). Упрощенное понимание фармакологии субстанций магния привело к широкомасштабным попыткам применения неорганических форм магния для компенсации дефицита этого элемента. Однако, как показали фармакокинетические исследования, неорганические формы магния (оксид, сульфат, хлорид и др.) характеризуются низкой биоусвояемостью и побочными эффектами [18]. Поэтому актуальны исследования терапевтических применений органических форм магния (лактата, цитрата, пироглутамата и т.д.). Препараты, восполняющие дефицит магния, подразделяются на препараты для приема внутрь и препараты для парентерального введения, для долговременной профилактики и лечения дефицита магния применяют лекарственные формы для приема внутрь, при этом органические соли магния значительно лучше усваиваются и легче переносятся больными и реже дают побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта. Лечение будет эффективнее, если вводить одновременно и магний, и фиксатор магния: витамины В₆, В₁, глицин, оротовую кислоту. Хорошо улучшает метаболизм магния витамин В₁ в физиологических дозах 1-1,5 мг/сут. Коррекция дефицита магния основана на ежедневном приеме внутрь 5-10-15 мг/кг

Table 1. The content of magnesium in the formulations for oral administration

Таблица 1. Содержание магния в лекарственных формах для приема внутрь

Форма	Лекарственная форма	Количество элементарного магния в лекарственной форме (мг)
Магния гидроксид	Таблетки жевательные (311 мг)	130
Цитрат магния (в составе таблеток Магне В ₆ форте, Магнелис В ₆ форте)	Таблетки (618,43 мг соли цитрата магния)	100
Магния цитрат (в составе Магний-Диаспорал 300, Магнесол)	Порошок для приготовления питьевого раствора в саше	300
Магния глюконат	Таблетки 500 мг	27
Магния оротат (в виде препарата Магнерот)	Таблетки (500 мг соли)	32,8
Магния тиосульфат	Таблетки 500 мг	49,7
Магния лактат (в составе Магне В ₆ , Магнелис В ₆)	Таблетки (470 мг соли магния лактата)	48
Магния лактат и магния пироглутамат (в составе раствора для питья Магне В ₆)	Раствор для питья 10 мл (1122 мг солей)	100
Магния цитрат, рибофлавин	Порошок в саше для приготовления питьевого раствора	300

солей магния, курсами от 1 до 3 мес и более, в зависимости от показаний (табл. 1) [2].

Проведен анализ биоэквивалентности различных солей магния. Терапевтические соли магния представляют собой целый класс лекарственных средств и обладают различными фармакологическими свойствами [19]. Например, магния цитрат используется при нефролитиазе, магния гидроксид – как антацид и т.д. При коррекции дефицита магния используют различные поколения препаратов: к первому поколению принято относить неорганические композиции: магния оксид, хлорид, сульфат и т.д.; ко второму поколению – органические соединения: магния лактат, оротат, пироглутамат, глицинат, аспаргинат, цитрат, аскорбат. Биодоступность органических солей магния на порядок выше, чем неорганических. Неорганические соли магния, в зависимости от приготовления, могут иметь эквивалент биодоступности, соответствующий органическим солям магния, но они хуже переносятся и дают диспептические осложнения (диарея, рвота, рези в животе, привкус металла во рту). Недостатками первого поколения препаратов являются не только низкие всасываемость, усвоение и побочные эффекты, но и слабое включение в метаболизм (табл. 2).

В условиях стационара дефицит магния может быть скорректирован посредством внутривенного капельного введения растворов сульфата магния. Для улучшения усвоения магния к терапии необходимо добавить витамины группы В. К сожалению, дефицитам витаминов группы В не уделяется достаточного внимания, и диагностика дефицитов этих микронутриентов не проводится.

Витамин В₆ является основным «фиксатором» магния в организме человека. Магний и витамин В₆ важны для профилактики эндотелиальной дисфункции, АГ, поддержания метаболизма углеводов и липидов (за счет поддержки функции митохондрий). Эпидемиологические исследования показали отчетливую взаимосвязь между ИБС и обеспеченностью этими микронутриентами, об этом говорилось в первой части статьи. Поэтому игнорирование дефицита витамина В₆ и неадекватная компенсация дефицита магния неизбежно порождает целый комплекс проблем, существенно утяжеляющих ведение пациентов с ИБС.

Компенсация дефицита магния должна начинаться незамедлительно, если уровень магния в плазме крови менее 0,80-0,85 ммоль/л, т.к. значения магния в ПК > 0,8 ммоль/л соответствовали до-

Table 2. Magnesium salts, bioavailability and side effects of organic and inorganic magnesium salts for oral administration

Таблица 2. Соли магния, биодоступность и побочные эффекты органических и неорганических солей магния при приеме внутрь

Соль магния	Биодоступность (%)	Поколение	Побочное действие
Магния оксид	5	I	Диспепсия
Магния гидроксид	5	I	Диспепсия, диарея
Магния карбонат	3	I	Диспепсия, диарея
Магния пероксид	6	I	Диспепсия, диарея
Магния сульфат	5	I	Диспепсия, обострение воспалительных заболеваний желудочно-кишечного тракта
Цитрат магния	37	II	-
Магния аспарагинат	32	II	-
Магния оротат	38	II	-
Магния лактат	38	II	-
Магния пироглутамат	43	II	-

стоверному снижению груза заболеваний, коморбидных ИБС. По окончании курса капельниц с сульфатом магния терапию следует продолжить лекарственными пероральными формами магния. Курс лечения препаратами магния проводится в суточной дозе в диапазоне 300-600 мг/сут (в расчете на элементный магний) в течение 2 мес и более, предпочтение следует отдавать органическим солям магния. При обнаружении у пациентов гипергомоцистеинемии, эндотелиальной дисфункции, хронического воспаления терапия препаратами магния должна сопровождаться приемом пиридоксина. Для восполнения дефицита магния может быть использован препарат Магне В₆ форте, состоящий из синергидной фармакологической комбинации цитрата магния в количестве 100 мг и пиридоксина гидрохлорида в количестве 10 мг [20].

Другим препаратом калия и магния является препарат Панангин, действующим началом которого являются аспаргинаты калия и магния, характеризующиеся высокой биодоступностью (более 30%) и низкой токсичностью по сравнению с неорганическими солями. Аспарагинат-анион перерабатывается в известных метаболических путях (метаболизма аминокислот, цикле мочевины, цикле Кребса и др.) и не только не нагружает выводящие системы, но и интенсифицирует процесс обезвреживания продуктов азотистого обмена в почках [21]. Обезвреживание продуктов азотистого обмена (прежде всего, мочевой кислоты) весьма важно для профилактики АГ, т.к. повышенные уровни мочевой кислоты ассоциированы с повышенным риском развития АГ. Например, в крупномасштабном наблюдательном исследовании подростков 10-15 лет (n=5748), наблюдаемых в течение 7 лет, было установлено, что уровни мочевой кислоты более 7,3 мг/дл повышают риск развития АГ у мальчиков в 2,9 раза, а уровни мочевой кислоты более 6,2 мг/дл повышают риск развития АГ у девочек в 5,2 раза [21].

Ионы калия и магния вносят важный вклад в снижение повышенного систолического и диастолического АД при гипертонии, а также в повышение сниженного систолического и диастолического АД при гипотонии [22].

Систематическое истощение магниевых депо способствует развитию хронического эндотелиального воспаления и увеличению риска сердечно-сосудистых, цереброваскулярных заболеваний, а также инсулинорезистентности, глюкозотолерантности, сахарного диабета и др. [23].

Скрининг дефицита магния

Различные скрининговые исследования дают существенно различающиеся оценки наиболее приемле-

мого уровня магния в плазме крови, нижней границей нормы которого считается 0,69-0,85 ммоль/л. Эти различия связаны с этническим составом изучаемых когорт, географическими факторами, грузом заболеваемости в данной популяции и другими факторами. Для обоснования выбора критериев недостаточности магния О.А. Громовой и соавт. среди россиян было проведено скрининговое исследование (АМАКС; n=2433) магниевых статусов и коморбидных состояний пациентов, поступивших в стационар в плановом или срочном порядке для оказания медпомощи за период 2009-2012 гг., возраст – до 82 лет. У пациентов определяли уровни основных электролитов (калия, магния, натрия и кальция) в крови, регистрировались установленные диагнозы по МКБ-10, оценивалась клиническая симптоматика, диета, употребление алкоголя, курение, двигательная активность, для работающих – характер труда. У всех пациентов фиксировались стандартные демографические и антропометрические параметры, давались рекомендации по организации рационального питания и здорового образа жизни, в клинической симптоматике оценивали 18 наиболее значимых параметров. В исследованной когорте (n=2433) отмечена значительная встречаемость коморбидных состояний. В среднем на пациента приходилось 1,9±1,3 диагноза (95% доверительный интервал 1-6), пациенты, имеющие 2 диагноза и более, составили большинство – 1251 (51%). Уровни магния были обратно пропорциональны числу диагнозов, т.е. более высокие уровни магния соответствовали более низкому числу коморбидных состояний у пациента. Выявлено, что в качестве нижней допустимой границы уровней магния в плазме крови целесообразно использовать значения в диапазоне 0,80-0,85 ммоль/л. Значения уровней магния в плазме ниже 0,80 ммоль/л ассоциированы со статистически значимым повышением риска многочисленных нарушений, в том числе – судорог, пароксизмальной тахикардии, пролапса митрального клапана, нестабильной стенокардии, эссенциальной гипертонии, избыточного веса, ожирения, инсулиннезависимого сахарного диабета с осложнениями, ишемического инсульта, острой реакции на стресс, предменструального синдрома, миопии, нарушений сна. Значения магния в плазме крови >0,8 ммоль/л коррелировали со снижением количества коморбидных состояний у пациента. Среднее значение уровней магния в плазме крови у здоровых пациентов без каких-либо диагнозов составило 0,92±0,07 ммоль/л (95% доверительный интервал 0,82-0,96). Даже при наличии одного диагноза сывороточные уровни магния были значительно снижены (0,86±0,19 ммоль/л). Высокие уровни магния в плазме крови (>1,3 ммоль/л) не были связаны с какими-либо патологиями и

соответствовали нормальному электролитному балансу (калий в пределах нормы, отсутствие гипернатриемии) [2].

Заключение

Компенсация дефицита магния должна быть комплексной. На фоне рекомендаций по оптимизации диеты (исключение «синтетической», высококалорийной, жирной пищи, включение продуктов-доноров магния с низким содержанием фитатов, дополнение диеты клетчаткой и инулинсодержащими продуктами и т.д.) следует также обеспечить прием достаточного количества элементного магния в составе органических солей – магния лактата, цитрата магния, магния аспаргината, магния оротата, магния пироглутамата и др.

References / Литература

1. Safaryan A.S., Sargsyan V.S., Kamysheva T.V., et al. The Role of Magnesium in the Development of Cardiovascular Diseases and the Possibility of their Prevention and Correction with Magnesium Preparations (Part 1). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2019;15(5):725-35. (In Russ.) [Сафарян А.С., Саргсян В.Д., Камышева Т.В., и др. Роль магния в развитии сердечно-сосудистой патологии и возможности ее предотвращения и коррекции препаратами магния (Часть 1). *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2019;15(5):725-35] DOI:10.20996/1819-6446-2019-15-5-725-735.
2. Gromova O.A., Troshin I.Y. Magnesium and "diseases of civilization": a practical guide // Moscow: GEOTAR-Media; 2018 (In Russ.) [Громова О.А., Трошин И.Ю. Магний и «болезни цивилизации»: практическое руководство. М.: ГЕОТАР-Медиа; 2018].
3. Rosanoff A. Rising Ca: Mg intake ratio from food in USA Adults: a concern? *Magnes Res*. 2010;23(4):S181-93. DOI:10.1684/mrh.2010.0221.
4. Kawamura Y. Drugs affecting serum magnesium concentration. *Clin Calcium*. 2012;22(8):1211-6. DOI:10.1007/s12011-11216.
5. Lameris A.L., Monnens L.A., Bindels R.J., Hoenderop J.G. Drug-induced alterations in Mg2+ homeostasis. *Clin Sci (London)*. 2012;123(1):1-14. DOI:10.1042/CS20120045.
6. Martin-Miguel V., Lafarga-Giribets M.A., Garcia-Estevé L., Rodrigo-Claverol M.D. Casual diagnosis of Gitelman's syndrome. *Semergen*. 2014;40(7):e95-8. DOI:10.1016/j.semerg.2013.03.003.
7. Classen H.G., Grober U., Kisters K. Drug-induced magnesium deficiency. *Med Monatsschr Pharm*. 2012;35(8):274-80.
8. Gromova O.A., Kalacheva A. G., Torshin I. Yu., et al. Magnesium deficiency is a significant risk factor for comorbid conditions: results of large-scale screening of magnesium status in Russian regions. *Pharmateca*. 2013;6(259):115-29 (In Russ.) [Громова О.А., Калачева А.Г., Торшин И.Ю. и др. Недостаточность магния - достоверный фактор риска коморбидных состояний: результаты крупномасштабного скрининга магниевого статуса в регионах России. *Фарматека*. 2013;6(259):115-29].
9. Gromova O.A., Torshin I.Y., Limanov A.O., et al. Analysis of the relationship between magnesium availability and the risk of somatic diseases in Russian women aged 18-45 using data mining methods. *Effective pharmacotherapy. Obstetrics and Gynecology*. 2014;2:10-23 (In Russ.) [Громова О.А., Торшин И.Ю., Лиманова О.А., Гоголева И.В. и др. Анализ взаимосвязи между обеспеченностью магнием и риском соматических заболеваний у россиянок 18-45 лет методами интеллектуального анализа данных. *Эффективная Фармакотерапия. Акушерство и гинекология*. 2014;2:10-23].
10. Wile D. Diuretics: a review. *Ann Clin Biochem*. 2012;49(Pt 5):419-31. DOI:10.1258/acb.2011.011281.
11. Greger R., Lohrmann E., Schlatter E. Action of diuretics at the cellular level. *Clin Nephrol*. 1992;38 Suppl 1:S64-S68.

About the Authors:

Anush S. Safaryan – MD, PhD, Leading Researcher, Department of Metabolic Disorders Prevention, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine

Vardui S. Sargsyan – MD, PhD, Senior Researcher, Department of Metabolic Disorders Prevention, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine

David V. Nebieridze – MD, PhD, Professor, Head of Department of Metabolic Disorders Prevention, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine

Широкое применение органических солей магния обусловлено их универсальным множественным влиянием на многие процессы в организме, в том числе, и на сердечно-сосудистую систему, они – неотъемлемый компонент реанимации в кардиологии, неврологии, акушерстве. Устранение дефицита магния может иметь существенное значение в профилактике сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений и внесет большой вклад в оптимизацию лечения больных.

Конфликт интересов. Помощь в публикации статьи оказана компанией Гедеон Рихтер, что никоим образом не повлияло на собственное мнение авторов.

Disclosures. Assistance in publishing the article was provided by Gedeon Richter, but it did not affect the authors' own opinion.

12. Tamargo J., Segura J., Ruilope L.M. Diuretics in the treatment of hypertension. Part 2: loop diuretics and potassium-sparing agents. *Expert Opin Pharmacother*. 2014;15(5):605-21. DOI:10.1517/14656566.2014.879117.
13. Prichard B.N., Owens C.W., Woolf A.S. Adverse reactions to diuretics. *Eur Heart J*. 1992;13 Suppl G:96-103. DOI:10.1093/eurheartj/13.suppl_g.96.
14. Reyes A.J., Leary W.P. Diuretic therapy, magnesium deficiency and lipid metabolism. *S Afr Med J*. 1983;64(10):355-6.
15. Gromova O.A., Kalacheva A.G., Torshin I.Y., et al. Potassium-saving properties of magnesium. *Kardiologia*. 2013;53(10):38-48 (In Russ.) [Громова О.А., Калачева А.Г., Торшин И.Ю., и др. Калийсберегающие свойства магния. *Кардиология*. 2013;53(10):38-48].
16. Cohen N., Alon I., Almozni-Sarafian D., et al. Metabolic and clinical effects of oral magnesium supplementation in furosemide-treated patients with severe congestive heart failure. *Clin Cardiol*. 2000;23(6):433-6. DOI:10.1002/clc.4960230611.
17. Dorup I., Skajaa K., Thybo N.K. Oral magnesium supplementation restores the concentrations of magnesium, potassium and sodium-potassium pumps in skeletal muscle of patients receiving diuretic treatment. *J Intern Med*. 1993;233(2):117-23. DOI:10.1111/j.1365-2796.1993.tb00663.x.
18. Torshin I.Y., Gromova O.A. Magnesium and pyridoxine: fundamental studies and clinical practice. New York; Nova Science: 2009.
19. Ranade V.V., Somberg J.C. Bioavailability and pharmacokinetics of magnesium after administration of magnesium salts to humans. *Am J Ther*. 2001;8(5):345-57. DOI:10.1097/00045391-200109000-00008.
20. Gromova O.A., Troshin I.Y., Nazarenko A.G., Kalacheva A.G. Magnesium and pyridoxine deficiency as a risk factor for coronary heart disease. *Kardiologia*. 2016;10:55-62 (In Russ.) [Громова О.А., Трошин И.Ю., Назаренко А.Г., Калачева А.Г. Дефицит магния и пиридоксина, как фактор риска развития ишемической болезни сердца. *Кардиология*. 2016;10:55-62]. DOI:10.18565/cardio.2016.10.55-62.
21. Yudina N.V., Torshin I.Y., Gromova O.A., et al. The Availability of potassium and magnesium ions is a fundamental condition for maintaining normal blood pressure. *Kardiologia*. 2016;10:80-9. DOI:10.18565/cardio.2016.10.80-89 (In Russ.) [Юдина Н.В., Торшин И.Ю., Громова О.А., и др. Обеспеченность ионами калия и магния - фундаментальное условие для поддержания нормального артериального давления. *Кардиология*. 2016;10:80-9. DOI:10.18565/cardio.2016.10.80-89.
22. Sun H.L., Pei D., Lue K.H., Chen Y.L. Uric Acid Levels Can Predict Metabolic Syndrome and Hypertension in Adolescents: A 10-Year Longitudinal Study. *PLoS One*. 2015;10(11):e0143786. DOI:10.1371/journal.pone.0143786.
23. Barbaggio M., Belvedere M., Dominguez L.J. Magnesium homeostasis and aging. *Magnes Res*. 2009;22(4):235-46. DOI:10.1684/mrh.2009.0187.

Сведения об авторах

Сафарян Ануш Сергеевна – к.м.н., в.н.с., отдел профилактики метаболических нарушений, НИИЦ ТПМ

Саргсян Вардуи Димитриеовна – к.м.н., с.н.с., отдел профилактики метаболических нарушений, НИИЦ ТПМ

Небиеридзе Давид Васильевич – д.м.н., профессор, руководитель отдела профилактики метаболических нарушений, НИИЦ ТПМ