

Обґрунтування доцільності корекції дефіциту магнію при артеріальній гіпертензії

Л.Н. Приступа, к.м.н., кафедра терапії медичного факультету Сумського державного університету

Аналіз даних літератури свідчить про різноманітність патогенетичних механізмів підвищення й підтримання на високому рівні артеріального тиску (АТ) в умовах дефіциту магнію. На сьогодні існує кілька пояснень ролі дефіциту магнію у патогенезі артеріальної гіпертензії (АГ): активація ренін-ангіотензин-альдостеронової (РААС) і симпатoadреналової систем, порушення іонного транспорту, зниження еластичних властивостей аорти, збільшення чутливості до стресорних впливів, а також ятрогенний дефіцит магнію, зумовлений гіпотензивними препаратами (діуретиками та верапамілом). Одним із основних патогенетичних механізмів розвитку АГ є активація РААС, крім того, доведено, що підвищений рівень реніну в крові асоціюється зі зниженим вмістом магнію у сироватці крові й підвищеним виведенням його із сечею. Результати плацебо контрольованого дослідження, проведеного в Японії, в якому практично здорові особи отримували або оксид магнію, або плацебо, показали, що в групі осіб, які отримували магній, зросла екскреція альдостерону й норадреналіну на тлі зниження АТ.

Важливим у патогенетичному плані є вплив магнію на судинний тонус, що підтверджено в експериментальних дослідженнях: гіпомagneмія потенціює норадреналінову вазоконстрикцію і, навпаки, гіпермагнемія пригнічує скорочувальну реакцію судин, зумовлену норадреналіном і ангіотензином. Окрім того, високий вміст магнію не лише збільшував просвіт судин, а й зменшував товщину медії. Існує думка, що зміна судинного тонузу пов'язана з тим, що магній є прямим антагоністом кальцію, тому в разі нестачі магнію порушується утилізація кальцію під час скорочення гладеньких м'язів і, відповідно, не відбувається розслаблення судин. Іще одним імовірним обґрунтуванням вазоспазму при гіпомagneмії є порушення активності $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ -АТФази, що відповідає за зворотне захоплення адреналіну симпатичними нейронами, що призводить до гіперсимпатикотонії. Різnobічність впливу магнію на судинний тонус підтверджено й тим, що при застосуванні магнію за наявності АГ поліпшується ендотелійзалежне розслаблення судин під дією ацетилхоліну.

Застосування методики вимірювання здатності аорти до розтягнення за допомогою магнітно-резонансної томографії та спектроскопічного вимірювання вмісту вільного та внутрішньоклітинного магнію дало змогу L.M. Prisant і співавт. (2001; 2002) виявити, що у хворих на АГ зниження еластичності аорти асоціюється з низькою концентрацією магнію. Окрім того, встановлено, що рівень магнію прогресивно знижувався з віком, зниження еластичності аорти зворотно корелює із рівнем систолічного АТ (САТ) і є одним із основних патогенетичних механізмів розвитку ізольованої систолічної АГ в осіб похилого віку.

В експериментальних дослідженнях встановлено взаємозв'язок підвищення АТ в умовах стресу з рівнем внутрішньоклітинного магнію: при високій концентрації магнію у сироватці крові й у стінках судин спостерігалася вища чутливість до стресу, що, у свою чергу, сприяло підвищенню АТ. Дефіцит магнію призводить до порушення іонного транспорту, який є однією з ланок патогенезу АГ, зумовленого зниженням синтезу АТФ, що відбувається за безпосередньої участі магнію.

Серією великих рандомізованих досліджень (подвійних, потрійних плацебо контрольованих) підтверджено роль гіпомagneмії у виникненні інфаркту міокарда (ІМ). З

огляду на це рівень магнію у плазмі крові $<0,76$ ммоль/л розглядається як додатковий вагомий чинник ризику виникнення ІМ та інсульту. За даними D. Kromhout (2001), у звіті з епідеміології кардіоваскулярних захворювань у Європі зазначено, що рівень магнію досягає тотального дефіциту у людей після 70 років і є чинником ризику смерті від інсульту та серцево-судинних захворювань. Це пояснюється тим, що кровоносні судини головного мозку і серцевого м'язу вкрай чутливі до магнієвого балансу: при зниженні рівня магнію зростає їх тонус, що призводить до ішемічного пошкодження. Отже, застосування магнію разом із калієм, ненасиченими жирами та антиоксидантами розглядається як резерв для зниження смертності від кардіоваскулярних захворювань. Препаратами вибору для тривалого лікування і профілактики дефіциту магнію є лікарські форми для перорального застосування. Прикладом такого препарату європейської якості є Береш[®] Магній плюс В₆ (АТ «Береш Фарма», Угорщина). Включення до препарату Береш[®] Магній плюс В₆ ортомолекулярної солі магнію – магнію цитрату, що є аналогом подібних сполук магнію в організмі, й магнію оксиду, що містить велику кількість елементарного магнію, який забезпечує пролонговане вивільнення і всмоктування магнію з лікарської форми, забезпечує його переваги над іншими аналогічними лікарськими засобами і дає змогу приймати добову дозу в одній таблетці. Поєднання вітаміну В₆ (1,6 мг) з магнію цитратом зумовлює високу активність магнію (250 мг) щодо впливу на метаболізм інших мікроелементів і ферментів, а також гарантує його високе всмоктування з кишечника, поліпшує його транспорт у клітини і процеси внутрішньоклітинного накопичення, потенціює його фармакодинамічні ефекти. У свою чергу, магній сприяє активації вітаміну В₆ у печінці. Таким чином, поєднання магнію і вітаміну В₆ оптимально потенціює їх фізіологічні ефекти.

Клінічне застосування препарату Береш[®] Магній плюс В₆ має вагомі фармакоеконімічні переваги порівняно з іншими препаратами, основними інгредієнтами яких є магній і вітамін В₆. По-перше, це добова доза – 1 таблетка на добу, що забезпечує кращий комплаєнс, а відтак, і вищу ефективність лікування. По-друге, всі препарати конкурентної групи належать до середньо- і високовартісних ніш. При цьому мінімальна вартість одного дня лікування препаратом Береш[®] Магній плюс В₆ становить 0,78 грн, а іншими препаратами – від 1,6 до 4,83 грн на добу. Усі ці переваги Береш[®] Магній плюс В₆ дали змогу вибрати саме цей препарат для включення у комплексне лікування АГ.

Мета дослідження

Вивчення клінічної ефективності препарату Береш[®] Магній плюс В₆ у комплексній терапії хворих на АГ.

Матеріал і методи

Обстежених пацієнтів було розподілено на дві групи залежно від лікування, зівставні за віком, статтю та ступенем АГ. Основну І групу становили 28 осіб, які отримували бісопролол і протягом 2 міс додатково комбінований препарат Береш[®] Магній плюс В₆: 1 таблетку на день після сніданку. До контрольної ІІ групи увійшли 26 пацієнтів, які отримували лише бісопролол. Усіх хворих обстежували згідно з рекомендаціями Української асоціації кардіологів.

Дослідження вмісту загального холестерину (ХС), ХС ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ) та тригліцеридів (ТГ) ензиматичним колориметричним методом проводили за допомогою наборів реактивів.

Визначення мікроелементу магнію у сироватці крові та в еритроцитах здійснювали на атомно-абсорбційному спектрофотометрі, оснащеному комп'ютерною приставкою для автоматичного обчислення вмісту мікроелементів. Для підтвердження дефіциту магнію у хворих на АГ використовували навантажувальну пробу: парентерально вводили 0,2 ммоль/кг сульфату магнію, після чого визначали рівень сироваткового магнію, його концентрацію в еритроцитах і кількість магнію, екскретованого із сечею. Рівень магнію

оцінювали за рекомендаціями ВООЗ: у нормі рівень магнію в сироватці крові дорослих становить 0,74-1,26 ммоль/л; в еритроцитах – 2,31 ммоль/л; у добовій сечі – 2,5-8,5 ммоль/л; рівень від 0,5 до 0,7 ммоль/л розцінювався як помірна недостатність; <0,5 ммоль/л – як виражений дефіцит магнію. Усі дослідження проводили до і через 2 міс після лікування.

Результати та обговорення

До початку лікування рівень АТ в обстежених групах хворих відповідав I ст. АГ. Усі хворі разом із медикаментозним лікуванням отримали загальноприйняті рекомендації щодо дієти і фізичних навантажень. Наприкінці лікування за даними добового моніторингу АТ середньодобовий систолічний АТ (САТ) вірогідно знизився порівняно з вихідним рівнем на $22,3 \pm 1,92$ мм рт. ст. у хворих I групи і на $15,9 \pm 1,12$ мм рт. ст. – II групи ($p < 0,05$). Середньодобовий діастолічний АТ (ДАТ) у хворих I і II груп вірогідно знизився на $10,1 \pm 0,4$ і $4,8 \pm 0,7$ мм рт. ст. відповідно ($p < 0,05$). Отже, за даними добового моніторингу АТ вірогідно знижувався в обох групах, проте зниження і САТ, і ДАТ було вірогідно більшим у хворих I групи, які додатково отримували препарат Береш[®] Магній плюс В₆. У дослідженнях М.Е. Yamamoto (1995) у рамках першого етапу багатоцентрового дослідження з профілактики АГ не було виявлено позитивного впливу магнію на рівень АТ. Проте в іншому дослідженні застосування магнію у здорових осіб із рівнями АТ, близькими до верхньої межі норми, сприяло його зниженню. Використання солей магнію у вигляді монотерапії при АГ I-II ст. після відміни гіпотензивних препаратів сприяло гіпотензивному ефекту, що автори пояснюють пригніченням адренергічної регуляції та посиленням екскреції натрію.

Ученими встановлено, що у хворих на АГ існує дефіцит магнію в сироватці крові, еритроцитах і тромбоцитах порівняно з особами з нормальним АТ. У хворих на АГ зниження рівня магнію у скелетних м'язах корелювало з підвищенням рівня АТ. Дослідження вмісту магнію у сироватці крові показало, що до початку лікування його рівень був зниженим у хворих обох груп. Це збігається з даними R.M. Touyz (2004) та M.A. Rubio-Luengo (1995), які встановили дефіцит магнію у сироватці крові, еритроцитах і тромбоцитах хворих на АГ. Після проведеного лікування у хворих I групи він наближався до контрольного показника ($0,89 \pm 0,07$ ммоль/л), а в II групі залишався на зниженому рівні (таблиця). Більший дефіцит магнію виявлено при визначенні його в еритроцитах. Так, якщо в сироватці крові у хворих I і II груп він був зниженим на 27 і 23% відповідно, то в еритроцитах – на 36 і 34% відповідно. Застосування препарату Береш[®] Магній плюс В₆ сприяло підвищенню рівня магнію у сироватці крові хворих I групи до $2,08 \pm 0,012$ ммоль/л, а у хворих II групи він залишався на зниженому рівні.

Проведений кореляційний аналіз між рівнями магнію сироватки крові й САТ показав наявність слабого зворотного кореляційного зв'язку в I ($r = -0,29$; $p > 0,05$) та II ($r = -0,28$; $p > 0,05$) групах хворих. Результати вихідних вимірювань дали змогу виявити вірогідний зворотний кореляційний зв'язок між концентрацією магнію в еритроцитах і рівнем САТ. В обох групах хворих не виявлено кореляційного зв'язку між рівнями сироваткового магнію і ДАТ, але встановлено негативний кореляційний зв'язок між рівнями магнію в еритроцитах і ДАТ ($r = -0,41$; $p < 0,05$; $r = -0,39$; $p < 0,05$ відповідно). Наявність зворотної кореляційної залежності рівня АТ від вмісту внутрішньоклітинного магнію підтверджує його роль у патогенезі АГ.

Виявлено, що виведення магнію з організму хворих на АГ I і II груп було вірогідно меншим ($1,9 \pm 0,05$ і $1,8 \pm 0,03$ ммоль/л відповідно), ніж в осіб із нормальним АТ, що свідчить про наявність системного дефіциту магнію. Застосування магнію сприяло зростанню його рівня в сечі. Виявлено, що екскреція магнію із сечею у хворих I групи була вірогідно вищою ($3,68 \pm 0,04$ ммоль/л), ніж у пацієнтів II групи ($1,9 \pm 0,02$ ммоль/л), що свідчить про ліквідацію системного дефіциту магнію.

Згідно з даними літератури тривалий дефіцит магнію в умовах атерогенної дієти сприяє

швидкому розвитку атеросклеротичного ураження судин, впливаючи на жирнокислотний склад ліпідів, активність ферментів елонгації та десатурації жирних кислот, синтез арахідонової кислоти. Це супроводжувалось підвищеним рівнем ТГ, хіломікронів, ЛПНЩ і, навпаки, зниженням вмісту ЛПВЩ.

Дослідження ліпідного спектру крові в динаміці лікування у хворих I групи показало зниження ХС на 9,5%, ТГ – на 11%, підвищення ХС ЛПВЩ на 2,7%. У хворих II групи ці показники залишались незмінними. Аналогічні дані щодо впливу препаратів магнію на ліпідограму отримано A.D. Liese (2003) у хворих на метаболічний синдром, що поряд зі зниженням екскреції альдостерону та нормалізацією АТ проявилось зниженням рівня ТГ і підвищенням вмісту ЛПВЩ. Також встановлено, що вживання магнію сприяє зменшенню рівня АТ, причому кожні 100 мг магнію на добу зумовлюють зниження ДАТ на 3,22 мм рт. ст.

Дані літератури засвідчують, що дефіцит магнію може призвести до низки інших ускладнень, що визначають прогноз при АГ. Так, гіпомagneмія – визнаний чинник фінального тромбоутворення у хворих на гострий ІМ і тромбоемболію, при цьому препарати магнію здатні потенціювати дезагрегантну дію ацетилсаліцилової кислоти. Дефіцит магнію асоціюється з високою частотою виникнення шлуночкових екстрасистол, фібриляції, тахікардії, натомість, антиаритмогенну дію препаратів магнію підтверджено в багатьох дослідженнях, причому він здатний підвищувати ефективність і безпечність терапії антиаритмічними препаратами III класу.

Окрім переконливих результатів оригінальних досліджень, на сьогодні відомі дані доказової медицини щодо клінічних ефектів магнію:

- седативний (перорально і довенно, ефект дозозалежний, А);
- спазмолітичний (перорально і довенно, ефект дозозалежний, А);
- зниження артеріального і внутрішньочерепного тиску після прийому магнію зумовлено пригніченням адренергічної регуляції та посиленням екскреції натрію (перорально і довенно у хворих із доведеним дефіцитом магнію, ефект дозозалежний, А);
- антиішемічний (у міокарді) (перорально і довенно у хворих із доведеним дефіцитом магнію, А);
- діуретичний (перорально і довенно у хворих із гіперальдостеронізмом, А);
- антиаритмічний (перорально і довенно у хворих із доведеним дефіцитом магнію у поєднанні з підвищеною частотою пульсу, В);
- антикоагулянтний, гальмуючий ефект щодо агрегації тромбоцитів (перорально і довенно (курсний прийом) при доведеному дефіциті магнію, АВ);
- гіполіпідемічний (перорально (курсний прийом) при тригліцеридемії (А) та інших дисліпідеміях, ВСД).

Отже, крім гіпотензивного, препаратам магнію притаманна низка плейотропних ефектів: седативний, спазмолітичний, антиішемічний, діуретичний, антиаритмічний, антикоагулянтний та гіполіпідемічний.

Висновки

1. У хворих на АГ встановлено дефіцит магнію у сироватці крові та більш виразний дефіцит магнію в еритроцитах.
2. Встановлено зворотний кореляційний взаємозв'язок між вмістом магнію в еритроцитах та рівнем ДАТ.
3. Системний дефіцит магнію у хворих на АГ підтверджено за зниженим рівнем виведення магнію із сечею під час навантажувальної проби.
4. Прийом препарату Береш[®] Магній плюс В₆ у комбінації із β-блокаторами підвищував ефективність стандартної гіпотензивної терапії.
5. Застосування Береш[®] Магній плюс В₆ сприяло поліпшенню ліпідного спектру крові завдяки регресу гіперхолестеринемії та тригліцеридемії.

6. Високий рівень безпечності й ефективності дає змогу рекомендувати препарат Береш[®] Магній плюс В₆ для широкого застосування в лікуванні хворих на АГ.

статья размещена в журнале Здоровье Украины [номере 22](#) за ноябрь 2007 года, на стр. 32-33