

Метаанализ клинических воздействий оротата магния на сердечно-сосудистую систему

И.Ю. ТОРШИН¹, О.А. ГРОМОВА², А.Г. КАЛАЧЕВА², Е.В. ОШЕПКОВА³, А.И. МАРТЫНОВ⁴

¹ГБАОУ ВПО «Московский физико-технический институт (государственный университет)», Долгопрудный, Россия; ²ГБОУ ВПО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России, Иваново, Россия; ³Лаборатория профилактики артериальной гипертензии НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Минздрава России, Москва, Россия; ⁴ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия

Meta-analysis of clinical trials of cardiovascular effects of magnesium orotate

I.Yu. TORSHIN¹, O.A. GROMOVA², A.G. KALACHEVA², E.V. OSHCHERKOVA³, A.I. MARTYNOV⁴

¹Moscow Institute of Physics and Technology, Dolgoprudnyi, Russia; ²Ivanovo State Medical Academy, Ministry of Health of Russia, Ivanovo, Russia; ³Laboratory of Hypertension Prevention, A.L. Myasnikov Research Institute of Clinical Cardiology, Russian Cardiology Research-and-Production Complex, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia; ⁴A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

Резюме

Цель исследования. Метаанализ клинических исследований применения препарата магнерот (оротат магния) в кардиологической практике.

Материалы и методы. В метаанализ вошли данные 19 рандомизированных исследований, включившие суммарно 603 пациентов в группе «случай» (прием магнерота) и 587 — в группе «контроль» (плацебо). Средний возраст пациентов составил 36±19 лет. Пациенты принимали магнерот в среднем по 1878±823 мг/сут в течение 4,2±29 мес.

Результаты. По данным проведенного анализа ассоциаций между приемом магнерота и риском развития 50 патологических состояний установлены достоверные ассоциации между приемом препарата и снижением риска возникновения таких состояний, как гипомagneмия — относительный риск (ОР) составил 0,06 при 95% доверительных интервалах (ДИ) от 0,04 до 0,09, $p=2\cdot 10^{-46}$, а также непереносимость физической нагрузки (ОР 0,41 при 95% ДИ от 0,27 до 0,62; $p=0,0004$), синдром вегетативной дистонии (ОР 0,08 при 95% ДИ от 0,04 до 0,14; $p=2\cdot 10^{-21}$), головная боль по утрам (ОР 0,16 при 95% ДИ от 0,09 до 0,29; $p=1,5\cdot 10^{-6}$), головная боль напряжения (ОР 0,16 при 95% ДИ от 0,09 до 0,27; $p=5\cdot 10^{-10}$), головокружения (ОР 0,28 при 95% ДИ от 0,15 до 0,50; $p=0,0004$), пролапс митрального клапана (ПМК) I степени (ОР 0,05 при 95% ДИ от 0,03 до 0,09; $p=1,2\cdot 10^{-25}$), регургитация I степени (ОР 0,29 при 95% ДИ от 0,14 до 0,60; $p=0,0075$), наджелудочковые (ОР 0,30 при 95% ДИ от 0,21 до 0,44; $p=1\cdot 10^{-8}$) и желудочковые экстрасистолы (ОР 0,48 при 95% ДИ от 0,30 до 0,76; $p=0,019$), пароксизмальная наджелудочковая тахикардия (ОР 0,28 при 95% ДИ от 0,15 до 0,50; $p=0,0002$) и гипертония (ОР 0,32 при 95% ДИ от 0,17 до 0,58; $p=0,0027$).

Заключение. Использование оротата магния перспективно не только для терапии ПМК и компенсации гипомagneмии, но и для профилактики и лечения нарушений ритма сердца, регуляции артериального давления и улучшения функционирования вегетативной нервной системы.

Ключевые слова: доказательная медицина, метаанализ, компенсация недостаточности магния, магнерот.

Aim. To make a meta-analysis of clinical trials of magnerot (magnesium orotate) used in cardiac patients.

Subjects and methods. The meta-analysis covered the data of 19 randomized trials including a total of 603 patients treated with magnerot (a case group) and 587 receiving placebo (a control group). The patients' mean age was 36±19 years. On the average, the patients took magnerot 1878±823 mg/day for 4.2±29 months.

Results. Associations between the intake of magnerot and the risk of 50 pathological conditions were analyzed. Significant associations were established between the drug's administration and the reduced risk of conditions, such as hypomagnesemia (relative risk (RR)=0.06; 95% confidence intervals (CI): 0.04 to 0.09; $p=2\cdot 10^{-46}$), exercise intolerance (RR=0.41; 95% CI: 0.27 to 0.62; $p=0.0004$), dysautonomia (RR=0.08; 95% CI: 0.04 to 0.14; $p=2\cdot 10^{-21}$), morning headache (RR=0.16; 95% CI: 0.09 to 0.29; $p=1.5\cdot 10^{-6}$), tension headache (RR=0.16; 95% CI: 0.09 to 0.27; $p=5\cdot 10^{-10}$), dizziness (RR=0.28; 95% CI: 0.15 to 0.50; $p=0.0004$), first-degree mitral valve prolapse (MVP) (RR=0.05; 95% CI: 0.03 to 0.09; $p=1.2\cdot 10^{-25}$), grade 1 regurgitation (RR=0.29; 95% CI: 0.14 to 0.60; $p=0.0075$), supraventricular (RR=0.30; 95% CI: 0.21 to 0.44; $p=1\cdot 10^{-8}$) and ventricular (RR=0.48; 95% CI: 0.30 to 0.76; $p=0.019$) premature contraction, paroxysmal supraventricular tachycardia (RR=0.28; 95% CI: 0.15 to 0.50; $p=0.0002$), and hypertension (RR=0.32; 95% CI: 0.17 to 0.58; $p=0.0027$).

Conclusion. The use of magnesium orotate is promising not only in treating MVP and compensating for hypomagnesemia, but also in preventing and treating cardiac arrhythmias, regulating blood pressure, and improving the function of the autonomic nervous system.

Key words: evidence-based medicine, meta-analysis, compensation for magnesium deficiency, magnerot.

АД — артериальное давление
АР — аритмии
ВСД — вегетососудистая дистония
ДИ — доверительные интервалы
ДСТ — дисплазия соединительной ткани

ИБС — ишемическая болезнь сердца
МК — митральный клапан
НФ — нефрит
ОР — относительный риск
ПМК — пролапс митрального клапана

СВД — синдром вегетососудистой дистонии
 СД — сахарный диабет
 ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких

ХСН — хроническая сердечная недостаточность
 ЧСС — частота сердечных сокращений
 ЩЖ — щитовидная железа

Результаты крупных клинико-эпидемиологических исследований подтверждают существование взаимосвязи между дефицитом магния (Mg) (сниженный уровень Mg в плазме крови и эритроцитах) и хроническими патологиями сердечно-сосудистой системы [1, 2] в связи с тем, что гипомagneзemia повышает риск развития ишемической болезни сердца (ИБС), нестабильной стенокардии и сердечно-сосудистой смертности вследствие нарушений функционирования миокарда, митохондриальной недостаточности и коморбидных ИБС заболеваний [3].

Данными фундаментальных исследований доказана эссенциальность иона Mg^{2+} для поддержания многочисленных физиологических процессов в сердечно-сосудистой системе, многократно подтверждены кардиопротекторные эффекты орота магния (в частности, за счет поддержки функции митохондрий [4]), улучшение показателей липидного профиля и снижение интенсивности атеросклеротического процесса [5, 6]. Принципиально важная роль Mg в профилактике аритмий (АР), атеросклероза, инфаркта миокарда обусловлена специальными магнием-связывающими молекулами белков, участвующими в поддержании функции сердечной мышцы, соединительной ткани сердца, энергетическом метаболизме, в цикле клеточного деления и репарации дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) кардиомиоцитов [7].

Российскими исследователями накоплен уникальный опыт по применению препарата «Магнерот» в кардиологической практике. Проведенные клинические исследования, в частности ряд рандомизированных испытаний [8-23], показали, что типичные сердечно-сосудистые эффекты воздействия орота магния включают уменьшение нарушений сердечбиения, кардиалгий, жалоб астенического характера и улучшение переносимости физической нагрузки у пациентов кардиологического профиля. Это обусловлено, в частности, положительным воздействием на эндогенный синтез оксида азота (NO) [24], являющегося эффективным вазодилататором, восстанавливающим чувствительность адренергических рецепторов [25, 26]. Препарат магнерот также хорошо зарекомендовал себя в составе комплексной климатобальнеотерапии сердечно-сосудистой патологии [27]. В настоящей работе представлены результаты метаанализа рандомизированных клинических исследований по применению препарата магнерот в кардиологии.

Сведения об авторах:

Калачева Алла Геннадьевна — к.м.н., доц. каф. фармакологии и клинической фармакологии ГБОУ ВПО ИвГМА

Торшин Иван Юрьевич — к.ф.-м.н., доц. каф. интеллектуальные системы ГБАОУ ВПО МФТИ (госуниверситет)

Ощепкова Елена Владимировна — д.м.н., проф., рук. лаб. профилактики артериальной гипертонии НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ РКНПК

Мартынов Анатолий Иванович — акад. РАН, зав. каф. госпитальной терапии №1 ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И. Евдокимова

Материалы и методы

В метаанализ включены все опубликованные и продолжающиеся рандомизированные клинические исследования эффективности и безопасности использования орота магния (препарат магнерот, 700—3000 мг/сут в расчете на оротат магния) у 1190 пациентов (527 женщины, 663 мужчины) 18-65 лет (средний возраст 36 ± 19 лет) с сердечно-сосудистой патологией, найденных по базам данных Medline, Embase, ELibrary и Российской государственной библиотеки.

В оценке эффективности терапии использовались следующие критерии: наличие у пациентов таких состояний, как выраженная гипомagneзemia (уровень Mg в плазме крови и эритроцитах менее 0,75 и 1,65 ммоль/л соответственно), непереносимость физической нагрузки (тест 6-минутной ходьбы и др.), синдромы вегетососудистой дистонии (СВД) и Рейно, симптомы сосудистых (изменение окраски кистей (стоп), отеки, мигрень, головная боль, липотимия, синкопы, головокружения) и геморрагических нарушений (кровотечение из носа, склонность к возникновению синяков, кровоточивость десен, длительные (обильные) менструации), пролапс митрального клапана (ПМК), глубина пролабирования МК (в мм), миксоматозная дегенерация створок МК, регургитация, размер левого предсердия (в см), морфологические изменения кожи (дистрофия эпидермиса, истончение и сглаженность сосочкового слоя, дезорганизация коллагеновых волокон, деструкция и дезорганизация эластических волокон, изменение кислых гликозаминогликанов и рибонуклеиновой кислоты фибробластов), периваскулярная лимфогистиоцитарная инфильтрация, васкулит, нарушение сосудистой проницаемости, реакция тучных клеток. Кроме того, оценивались качество жизни (шкала ВАШ), данные электрокардиограммы (ЭКГ), в том числе частота сердечных сокращений (ЧСС), встречаемость эпизодов тахикардии, желудочковых и наджелудочковых экстрасистол, пароксизмальной наджелудочковой тахикардии, а также показателей артериального давления (АД). Во всех включенных в метаанализ исследованиях для каждой группы пациентов было собрано по 57 параметров.

В ходе сбора и систематизации данных из анализируемых исследований извлекалась информация о количестве, возрасте, поле, диагнозах пациентов в соответствующих группах, режиме приема препарата магнерот и перечисленных выше критериях для оценки эффективности терапии. Проведена преобработка собираемых данных в соответствии с руководством по доказательной медицине [28]. Использованы критерии оценки качества биомедицинских исследований, описанные в монографии в 2007 г. I.Yu. Torshin [29]. Оценка каждого исследования проводилась двумя экспертами, при этом расхождения разрешались в ходе дискуссии. Когда было возможно, запрашивались исходные таблицы данных, использованные для подготовки оригинальных публикаций, вошедших в метаанализ. Все испытания, удовлетворяющие критериям включения, вошли в первоначальный анализ.

Критериями включения для исследований являлись: 1) использование орота магния; 2) кардиологический профиль пациентов (поэтому такие исследования, как например [30, 31], были исключены); 3) рандомизированный дизайн; 4) дозировки орота магния — не менее 500 мг/сут, курс — не менее 1 мес; 5) различия между группами «случай» и «контроль» только в ис-

Контактная информация:

Громова Ольга Алексеевна — д.м.н., проф. каф. фармакологии и клинической фармакологии ГБОУ ВПО ИвГМА; 153000, Иваново, Шереметевский просп., 8; тел.: +7(493)241-6525; e-mail: unesco.gromova@gmail.com

пользовании (неиспользовании) препаратов магния, а не каких-либо других витаминно-минеральных комплексов, видов терапии и т. п. (за исключением случаев, когда привносимый эффект относится именно к приему орота магния, например поднятие уровней Mg в плазме крови и эритроцитах и др.); б) оценка комплексной клинической динамики состояния пациентов (а не только отдельных биохимических параметров).

Метаанализ проведен с использованием модели фиксированных эффектов. Сводные статистические данные о дихотомических переменных представлены в виде относительного риска (ОР) с 95% доверительными интервалами (ДИ), статистические данные для непрерывных переменных — в виде взвешенной разности средних с 95% ДИ. Расчеты проводились с использованием авторского пакета программ MedStudy для интеллектуального анализа биомедицинских данных [1, 32]. Визуализация результатов метаанализа осуществлялась с использованием специального апплета для электронных таблиц MS Excel.

Результаты и обсуждение

Поиск в отечественной и зарубежной медицинской литературе дал 85 публикаций по клиническим исследованиям орота магния и магнерота. После исключения статей обзорного характера и различных публикаций результатов одного и того же исследования осталось 47 работ, представляющих результаты оригинальных клинических исследований. Хотя большинство из них были направлены на исследование сердечно-сосудистых эффектов магнерота, в заметном числе исследований обсуждались результаты применения препарата и в других областях медицины — неврологии, акушерстве и гинекологии (табл. 1).

В проводимый нами метаанализ вошли данные 15 публикаций, представляющие результаты 19 рандомизированных исследований, включившие суммарно 603 пациента в группе «случай» (прием магнерота) и 587 в группе «контроль» (плацебо). Средний возраст пациентов составил 36 ± 19 лет. Группы пациентов в данных исследованиях характеризовались широким спектром сердечно-сосудистой и коморбидной ей патологии: ПМК, артериальная гипертензия (АГ), дисплазия соединительной ткани (ДСТ), заболевания щитовидной железы (ЩЖ), диабет 1-го и 2-го типов (СД1 и СД2), нефрит (НФ), СВД, АР, хроническая сердечная недостаточность (ХСН), хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ). Суммарные данные по каждому из исследований, включая информацию по дозировкам магнерота, приведены в табл. 2.

Пациенты принимали магнерот в среднем по 1878 ± 823 мг/сут в течение $4,2 \pm 2,9$ мес. Проведен анализ ассоциаций между приемом магнерота и риском развития 50 патологических состояний (см. раздел «Материалы и

методы»). В результате установлены достоверные ассоциации между приемом препарата и снижением риска развития таких состояний, как гипомагнемия ($p=2 \cdot 10^{-46}$), непереносимость физической нагрузки ($p=0,0004$), синдром сосудистых нарушений ($p=2 \cdot 10^{-21}$), головная боль утром ($p=1,5 \cdot 10^{-8}$), головная боль напряжения ($p=5 \cdot 10^{-10}$), головокружения ($p=0,0004$), ПМК I степени ($p=1,2 \cdot 10^{-25}$), регургитация I степени ($p=0,0075$), наджелудочковые ($p=1 \cdot 10^{-8}$) и желудочковые ($p=0,019$) экстрасистолы, пароксизмальная наджелудочковая тахикардия ($p=0,0002$) и гипертензия ($p=0,0027$) (табл. 3).

Важно отметить, что именно проведенный метаанализ позволил установить в ряде случаев достоверность эффекта терапии магнеротом, в то время как результаты отдельных исследований, вошедших в метаанализ, не указывали на достоверные ассоциации. К этим результатам относятся прежде всего эффекты воздействия магнерота на переносимость физической нагрузки, встречаемость желудочковых экстрасистол и пароксизмальную наджелудочковую тахикардию (см. ниже).

В вошедших в метаанализ исследованиях не зарегистрировано побочных эффектов, связанных с применением препарата. Пациенты отмечали хорошую его переносимость на фоне тех или иных положительных эффектов воздействия на состояние сердца и сосудов.

Результаты анализа усредненных показателей курсового приема препарата магнерот в терапии сердечно-сосудистых патологических состояний (табл. 4) показали что, например, снижение нарушений ритма сердца было ассоциировано с несколько более низкими дозами орота магния (1800 мг/сут в среднем), в то время как компенсация характерных для ВСД сосудистых нарушений наблюдалась в диапазоне более высоких суточных доз (2000—3000 мг/сут). Для компенсации гипомагнемии требуется прием в среднем 230 ± 233 г орота магния в течение 3,5 мес, а для достижения антигипертензивного эффекта — 420 ± 207 г в течение 6 мес.

Прием орота магния снижает риск развития гипомагнемии на 94% (ОР 0,06 при 95% ДИ от 0,04 до 0,09; $p=2 \cdot 10^{-46}$) (рис. 1). В качестве критериев гипомагнемии использовались уровни Mg в плазме крови или эритроцитах менее 0,75 и 1,65 ммоль/л соответственно. Выбор этих уровней обусловлен имеющимися данными вошедших в метаанализ исследований. В то же время результаты крупномасштабных клинических исследований показывают, что с такими патологиями, как эссенциальная первичная гипертензия по Международной классификации болезней (I10), ПМК (I34.1), нестабильная стенокардия (I20.0), пароксизмальная тахикардия неуточненная (I47.9) и другие, достоверно ассоциированы уровни Mg в плазме крови уже при менее 0,80 ммоль/л [1]. Оптимальный уровень магния в плазме крови, соответствующий минимальному риску кардиологических диагнозов для лиц 18 лет и старше, лежит в диапазоне от 0,80 до 0,85 ммоль/л [33].

Прием орота магния снижает риск непереносимости физической нагрузки на 59% (ОР 0,41 при 95% ДИ от 0,27 до 0,62; $p=0,0004$) (рис. 2). Например, в исследовании В.М. Провоторова и соавт. [17] для оценки непереносимости физической нагрузки использовались данные теста с 6-минутной ходьбой для выяснения изменений толерантности к физической нагрузке в процессе лечения. Введение магнерота в состав комплексной терапии досто-

Таблица 1. Исследования эффектов терапии магнеротом в различных областях клинической медицины

Раздел медицины	Число публикаций	Период, годы
Кардиология	23	1999—2015
Неврология	9	2008—2013
Акушерство и гинекология	12	2005—2014
Другие применения*	3	2010—2012
Итого	47	1999—2015

Примечание. * — терапия атопического дерматита [30] и открытоугольной глаукомы [31].

Таблица 2. Исследования, вошедшие в метаанализ кардиологического воздействия магнерота

Исследование	Диагнозы	Возраст, лет	Доза, мг/сут	Курс приема, мес	Суммарная доза, г	$N_c=603$	$N_k=587$
Е.В. Акатова и соавт., 2011 [8]	ПМК	30±1	3000	6	540	37	37
Е.В. Акатова и соавт., 2009 [9, 10]	ПМК, АГ	25±2	3000	6	540	43	41
Л.А. Иванова и соавт., 2010 [11]	ДСТ, ШЖ	40±10	1500	6	270	30	25
	ДСТ, СД2	40±10	1500	6	270	27	25
	ДСТ, НФ	40±10	1500	6	270	25	25
Л.С. Пак и соавт., 2014 [12]	ПМК, ДСТ	25±1	3000	6	540	41	43
Е.Н. Басаргина и соавт., 2008 [13]	ПМК, ДСТ	12±4	700	6	126	30	30
И.А. Викторова, 2008 [14]	ВСД, ДСТ	14±1	1600	1.5	72	40	40
Г.И. Нечаева и соавт., 2011 [15]	ДСТ, АР	23±4	1600	4	192	23	23
	ДСТ, АР	25±5	1600	4	192	29	29
В.В. Линяева и соавт., 2014 [16]	АГ, ДСТ	15±2	1000	6	180	10	10
В.М. Провоторов и соавт., 2014 [17]	ХСН, ХОБЛ	70±10	1600	1.5	72	40	40
А.М. Щегольков и соавт., 2003 [18]	ХСН	60±5	1500	1	45	42	42
О.Б. Степура и соавт., 2009 [19]	ХСН	55±10	3000	12	1080	40	39
Г. Врана и соавт., 1999 [20]	ХСН	50±15	3000	2	180	32	32
Д.А. Иванов и соавт., 2011 [21]	ХСН, СД1	14±1	1600	1	48	26	26
А.Н. Беловол и соавт., 2013 [22]	ХСН, СД2	64±1	1000	2	60	38	30
	ХСН	64±1	1000	2	60	30	30
Е.Ю. Егорова и соавт., 2015 [23]	ВСД	20±2	3000	1	90	20	20

Примечание. «Доза», «суммарная доза» и «курс» — количество и длительность принимаемого орота магния, N_c, N_k — число пациентов в группах «случай» и «контроль» соответственно.

Таблица 3. Достоверные результаты проведенных метаанализов курсового применения препарата магнерот в терапии различной сердечно-сосудистой патологии

Патологическое состояние	ОР	95% ДИ	<i>p</i>
Гипомагниемия	0,06	0,04—0,09	$2,5 \cdot 10^{-46}$
Непереносимость физической нагрузки	0,41	0,27—0,62	0,0004
СВД	0,08	0,04—0,14	$2,4 \cdot 10^{-21}$
Головная боль, утром	0,16	0,09—0,29	$1,6 \cdot 10^{-8}$
Головная боль напряжения	0,16	0,09—0,27	$5,4 \cdot 10^{-10}$
Головокружения	0,28	0,15—0,50	0,0004
ПМК I степени	0,05	0,03—0,09	$1,2 \cdot 10^{-25}$
Регургитация I степени	0,29	0,14—0,60	0,0075
Экстрасистолы:			
наджелудочковые	0,30	0,21—0,44	$1,0 \cdot 10^{-8}$
желудочковые	0,48	0,30—0,76	0,019
Пароксизмальная наджелудочковая тахикардия	0,28	0,15—0,50	0,0002
Гипертония	0,32	0,17—0,58	0,0027

Таблица 4. Усредненные показатели курсового приема препарата магнерот в эффективной и безопасной терапии различных сердечно-сосудистых патологических состояний

Патологическое состояние	Доза, мг/сут	Курс приема, мес	Суммарная доза, г
Гипомагниемия	1988±1000	3,5±2,3	230±233
Непереносимость физической нагрузки	1830±845	3,5±3,3	215±309
СВД	2071±925	4,0±2,1	250±203
Головная боль, утром	2425±1150	4,7±2,5	324±249
Головная боль напряжения	2425±1150	4,7±2,5	324±249
Головокружения	3000±0	4,3±2,8	390±259
ПМК I степени	2100±821	6±0	378±147
Регургитация I степени	2233±1327	6±0	402±239
Экстрасистолы:			
наджелудочковые	1800±796	5,5±0,9	300±156
желудочковые	1800±796	5,5±0,9	300±156
Пароксизмальная наджелудочковая тахикардия	1875±750	6±0	337±135
Гипертония	2333±1154	6±0	420±207

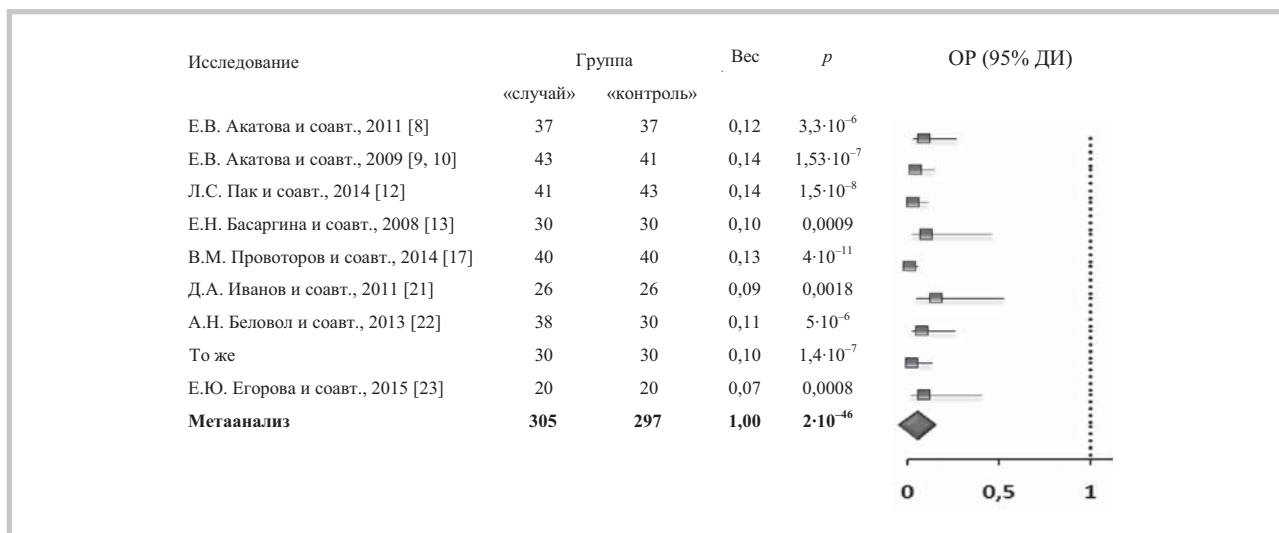


Рис. 1. Метаанализ воздействия оротага магния (магнерот) на риск развития гипомагнемии.

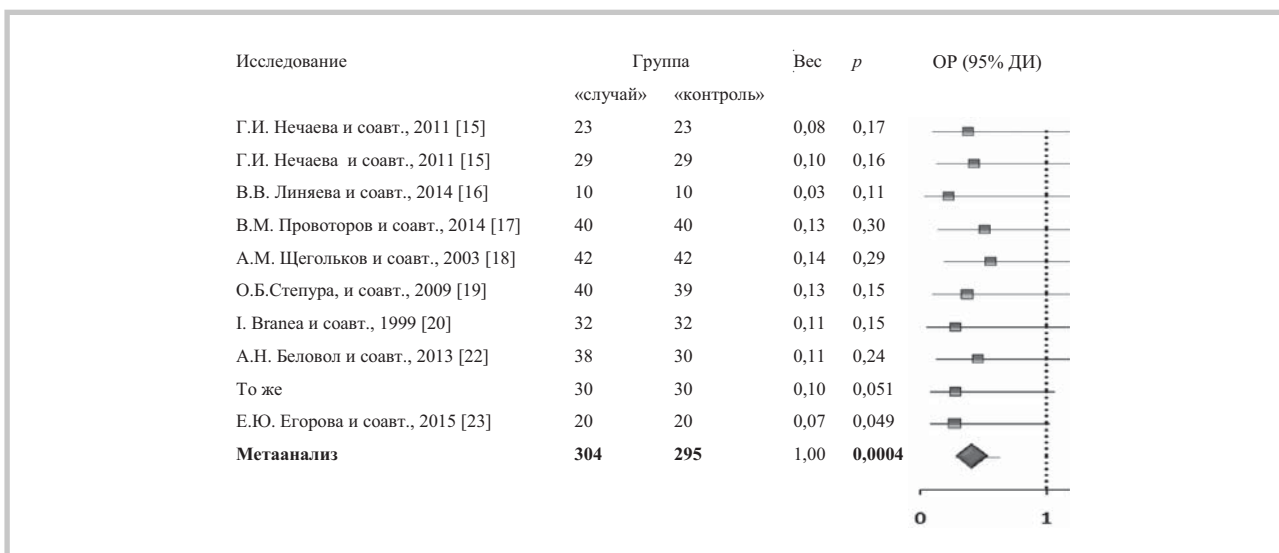


Рис. 2. Метаанализ воздействия оротага магния (магнерот) на риск непереносимости физической нагрузки.

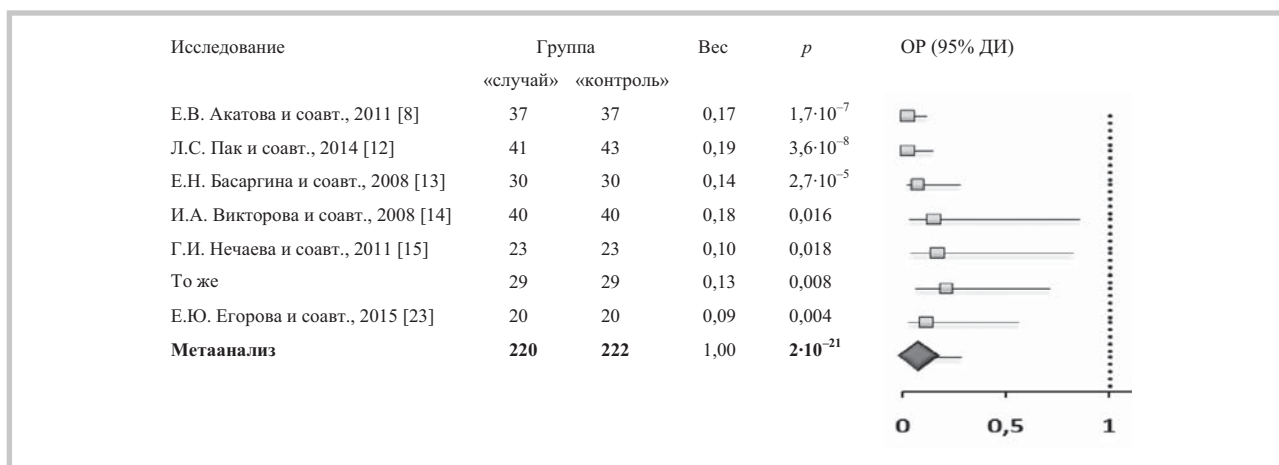


Рис. 3. Метаанализ воздействия оротага магния (магнерот) на риск появления синдрома вегетативной дистонии.

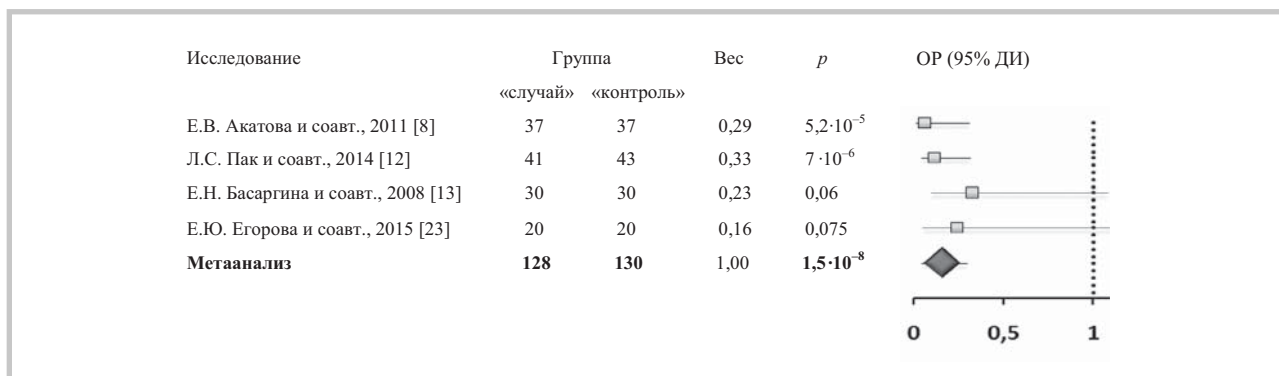


Рис. 4. Метаанализ воздействия орота магния (магнерот) на риск появления головной боли утром.

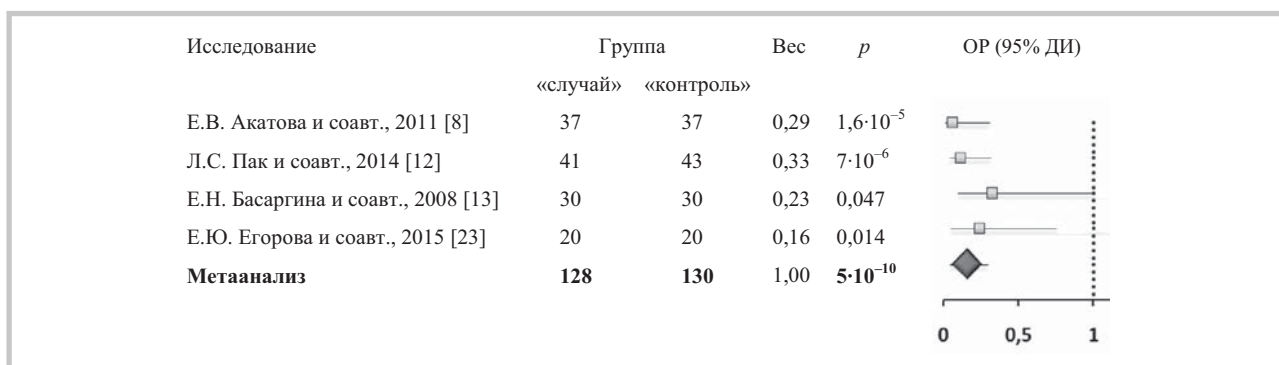


Рис. 5. Метаанализ воздействия орота магния (магнерот) на риск появления головной боли напряжения.

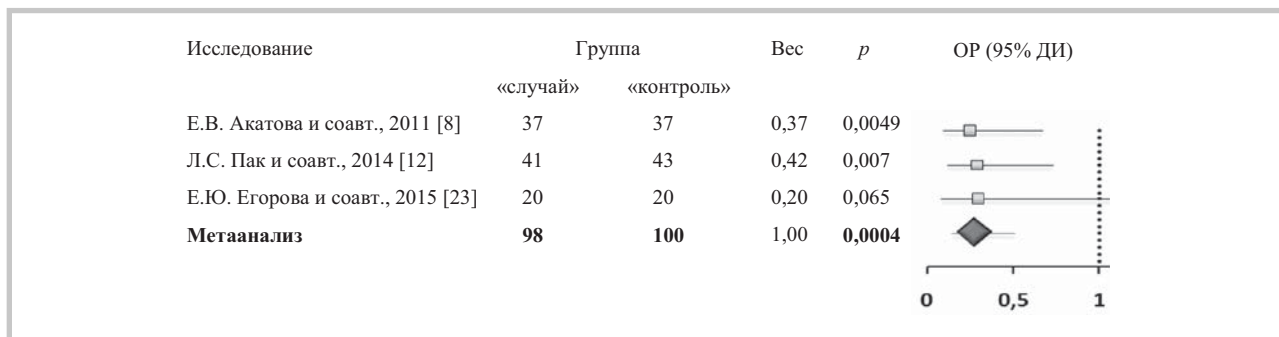


Рис. 6. Метаанализ воздействия орота магния (магнерот) на риск возникновения головокружений.

верно увеличило толерантность к физической нагрузке в среднем на 15% (в группе контроля на 3,4%).

Прием орота магния *снижает риск развития ВСД на 92%* (ОР 0,08 при 95% ДИ от 0,04 до 0,14; $p=2 \cdot 10^{-21}$) (рис. 3). Под действием препарата магнерот у пациентов нормализовалась окраска кистей (стоп), снизилась отечность, жалобы на головную боль, реже отмечались липотимические состояния и головокружения.

Установлены положительные эффекты воздействия препарата магнерот и на отдельные симптомы СВД: прием орота магния *снижает риск появления головной боли утром на 84%* (ОР 0,16 при 95% ДИ от 0,09 до 0,29; $p=1,5 \cdot 10^{-8}$) (рис. 4), *головной боли напряжения на 84%* (ОР 0,16 при 95% ДИ от 0,09 до 0,27; $p=5 \cdot 10^{-10}$) (рис. 5) и *голо-*

вокружений на 72% (ОР 0,28 при 95% ДИ от 0,15 до 0,50; $p=0,0004$) (рис. 6).

Применение большими препаратами магнерот улучшает состояние соединительной ткани сердца, снижая проявления дисплазии соединительной ткани (ДСТ). На это указывают, в частности, результаты 5 исследований, проведенных с участием пациентов с ДСТ и ПМК. Прием орота магния *снижает риск ПМК I степени на 85%* (ОР 0,05 при 95% ДИ от 0,03 до 0,09; $p=1,2 \cdot 10^{-25}$) (рис. 7). Иначе говоря, при приеме магнерота пролабирование МК при ПМК снижается до 3–6 мм, что обусловлено, по всей видимости, улучшением состояния соединительной ткани МК.

Известно, что ПМК может характеризоваться регургитацией крови при закрытии клапана. Метаанализ пока-

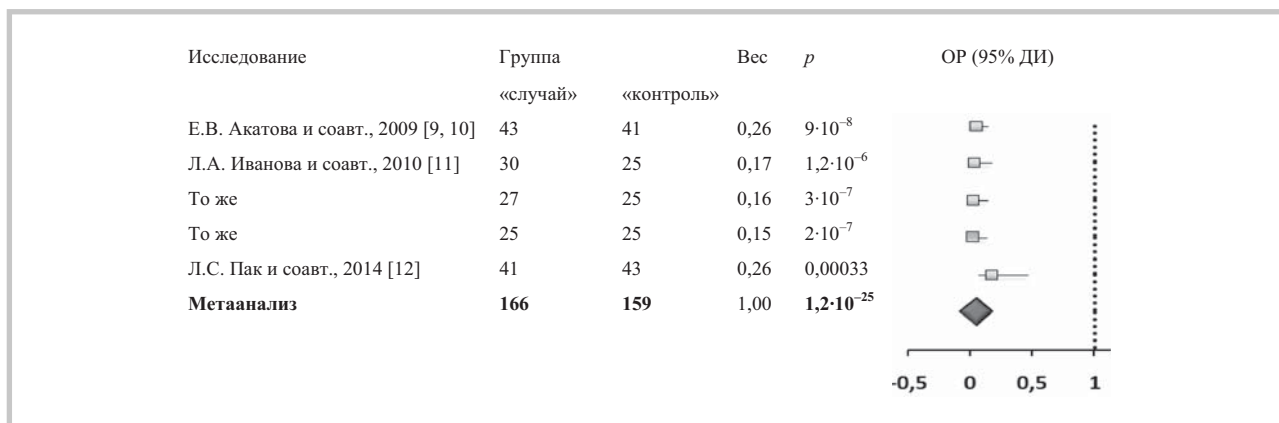


Рис. 7. Метаанализ воздействия оротата магния (магнерот) на риск ПМК I степени (пролабирование МК 3—6 мм).

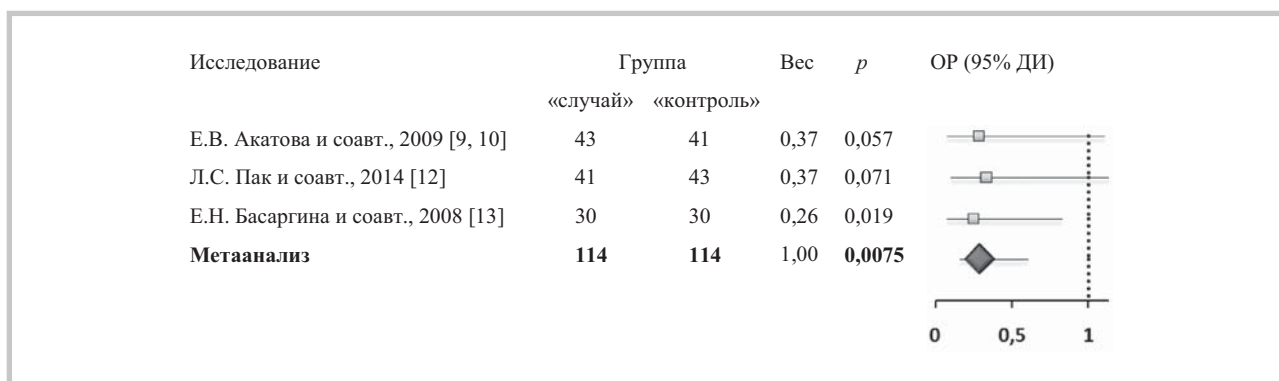


Рис. 8. Метаанализ воздействия оротата магния (магнерот) на риск регургитации I степени у пациентов с ПМК.

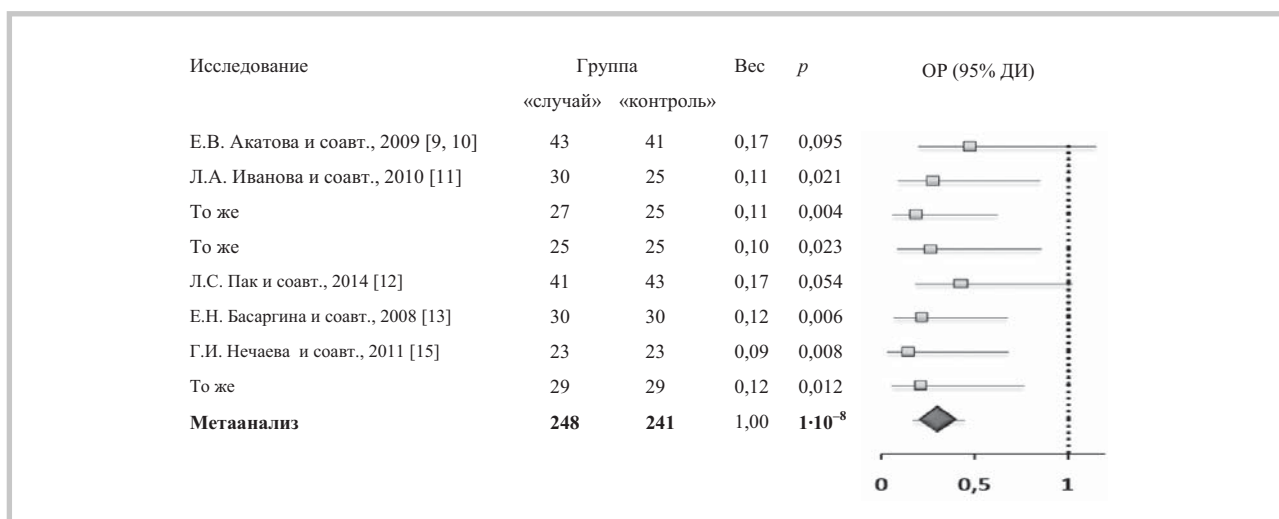


Рис. 9. Метаанализ воздействия оротата магния (магнерот) на риск наджелудочковых extrasystol.

зал, что прием магнерота снижает риск регургитации I степени на 71% (ОР 0,29 при 95% ДИ от 0,14 до 0,60; $p=0,0075$) (рис. 8) у пациентов с ПМК.

Не менее важным результатом проведенного метаанализа является подтверждение антиаритмического эффекта препарата магнерот. Прием оротата магния снижает

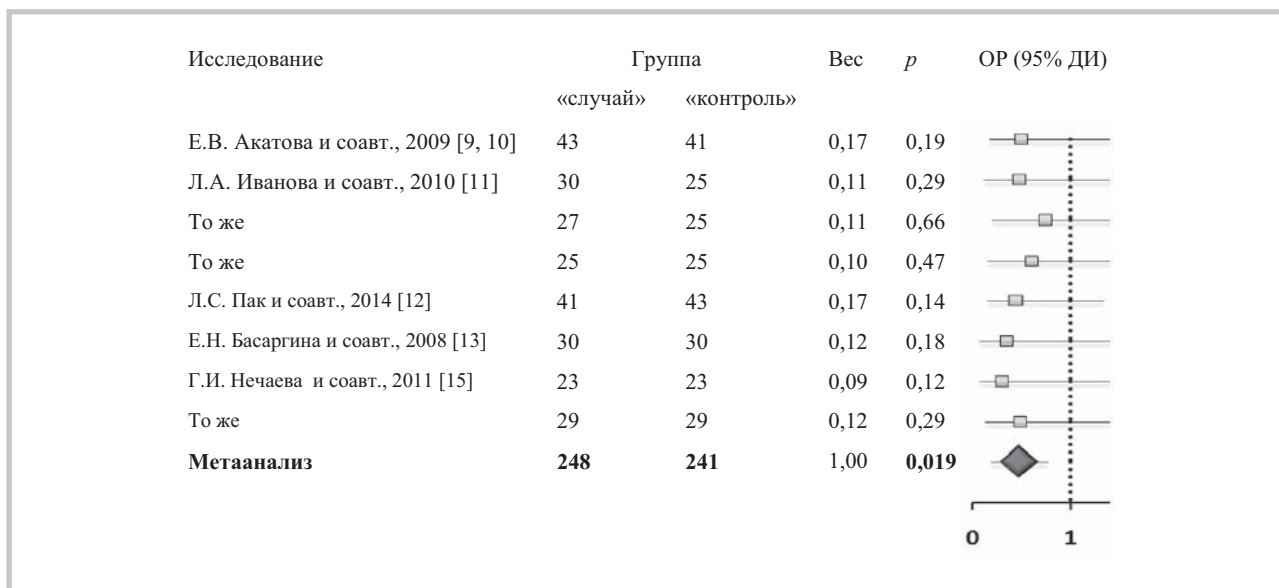


Рис. 10. Метаанализ воздействия оротата магния (магнерот) на риск желудочковых extrasystol.

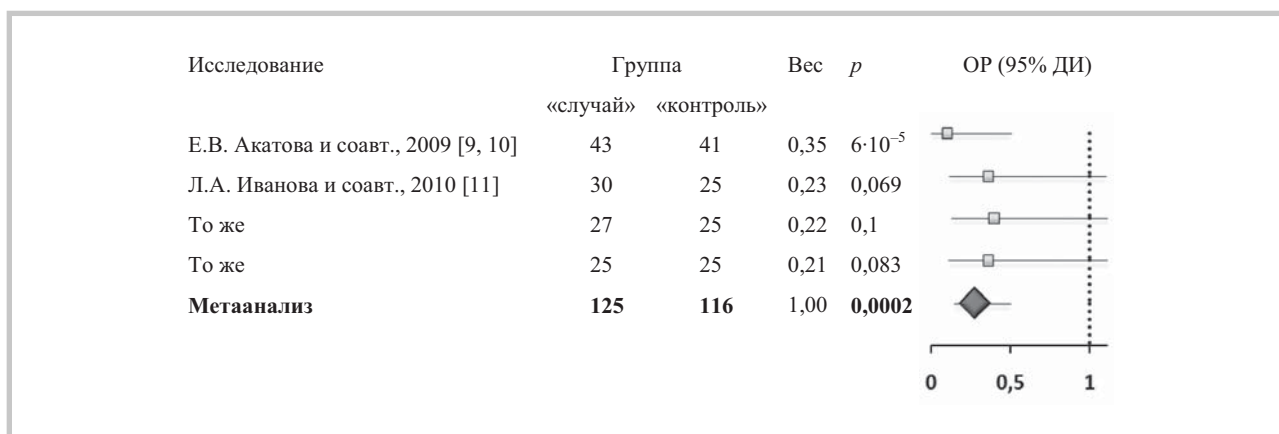


Рис. 11. Метаанализ воздействия оротата магния (магнерот) на риск появления пароксизмальной наджелудочковой тахикардии.

риск наджелудочковых extrasystol на 70% (ОР 0,30 при 95% ДИ от 0,21 до 0,44; $p=1 \cdot 10^{-8}$) (рис. 9), желудочковых extrasystol на 52% (ОР 0,48 при 95% ДИ от 0,30 до 0,76; $p=0,019$) (рис. 10) и развития пароксизмальной наджелудочковой тахикардии на 72% (ОР=0,28 при 95% ДИ от 0,15 до 0,50, $p=0,0002$) (рис. 11).

Положительное влияние магнерота на ритм сердца обусловлено регуляцией Mg как калиевых и кальциевых ионных каналов, регулирующих процессы возбуждения-торможения кардиомиоцитов, так и других кардиобелков, активность которых важна для сокращения миокарда (KCNJ1, KCNMA1, SACNA1C, SERCA2 и др.). Полный список этих белков приведен в работах [3, 4, 7].

К данной категории белков относятся прежде всего зависимые от аденозинтрифосфата выпрямительные калиевые каналы (KCNJ1, KCNJ2, KCNJ3 и др.), которые участвуют в создании действующего потенциала. Регуляция возбудимости нервных и мышечных тканей происхо-

дит через «выпрямительный эффект» (т. е. путем увеличения притока K^+ внутрь клеток), который основан на блокировании Mg^{2+} транспорта K^+ из клетки. Зависимый от Mg калий-активируемый канал A1 (KCNMA1) контролирует сокращение гладких мышц при высоком уровне Ca^{2+} . При недостатке Mg активность этих белков нарушается, кардиомиоциты становятся сверхвозбудимыми, что и стимулирует развитие нарушений ритма сердца. Кроме того, дефицит Mg способствует нарушению гомеостаза калия в кардиомиоцитах за счет изменения активности тех же калиевых выпрямляющих каналов, Na^+/K^+ -АТФаз, транспортера SLC12A3 и др. [34]. Соответственно восполнение дефицита Mg посредством препарата магнерот нормализует уровни калия и активность всех перечисленных выше белков, что и способствует снижению риска возникновения аритмий.

Прием оротата магния снижает риск развития артериальной гипертензии на 68% (ОР 0,32 при 95% ДИ от 0,17



Рис. 12. Метаанализ воздействия оротата магния (магнерот) на риск развития артериальной гипертензии.

до 0,58; $p=0,0027$) (рис. 12). Дефицит Mg связан с нарушениями сосудистого тонуса двунаправленно и может приводить как к повышенному, так и к пониженному АД [35]. Положительное воздействие препарата магнерот на нормализацию повышенного АД объясняется, в частности, воздействием оротата магния на эндогенный синтез NO — одного из наиболее эффективных вазодилататоров организма [24].

Заключение

Проведенный метаанализ рандомизированных клинических исследований по применению магнерота в кардиологической практике позволил установить достоверные ассоциации между приемом препарата и снижением риска

появления таких состояний, как гипомagneмия ($p=2 \cdot 10^{-46}$), непереносимость физической нагрузки ($p=0,0004$), ВСД ($p=2 \cdot 10^{-21}$), утренняя головная боль ($p=1,5 \cdot 10^{-8}$), головная боль напряжения ($p=5 \cdot 10^{-10}$), головокружения ($p=0,0004$), ПМК I степени ($p=1,2 \cdot 10^{-25}$), регургитация I степени ($p=0,0075$), наджелудочковые ($p=1 \cdot 10^{-8}$) и желудочковые ($p=0,019$) экстрасистолы, пароксизмальная наджелудочковая тахикардия ($p=0,0002$) и АГ ($p=0,0027$). Результаты метаанализа продемонстрировали перспективность проведения дальнейших клинических исследований, в которых бы уделяли внимание перечисленным изменениям сердечно-сосудистой системы, гемостаза, липидного профиля крови, симптоматике дисплазии соединительной ткани и другим важным показателям сердечно-сосудистого и общесоматического здоровья пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Громова О.А., Калачева А.Г., Торшин И.Ю., Рудаков К.В., Грустливая У.Е., Юдина Н.В., Егорова Е.Ю., Лиманова О.А., Федотова Л.Э., Грачева О.Н., Никифорова Н.В., Сатарина Т.Е., Гоголева И.В., Гришина Т.Р., Курамшина Д.Б., Новикова Л.Б., Лисицына Е.Ю., Керимкулова Н.В., Владимирова И.С., Чекмарева М.Н., Леякина Е.В., Шалаева Л.А., Талепоровская С.Ю., Силинг Т.Б., Прозорова Н.В., Семенов В.А., Семенова О.В., Назарова Н.А., Галустян А.Н., Сардарян И.С. Недостаточность магния — достоверный фактор риска появлений коморбидных состояний: результаты крупномасштабного скрининга магниевого статуса в регионах России. *Фарматека*. 2013;6:114-129.
2. Torshin I, Gromova O. *Magnesium: fundamental studies and clinical practice*. NY: Nova Biomedical Publishers; 2011.
3. 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.
4. Громова О.А., Торшин И.Ю., Рудаков К.В., Громов А.Н., Калачева А.Г. Систематический анализ магнийзависимых митохондриальных белков. *Кардиология*. 2014;9:86-92.
5. Jellinek H, Takács E. Course of the progression of experimentally induced arteriosclerotic vessel wall changes after treatment with magnesium orotate. *Arzneimittelforschung*. 2000;50(12):1071-1077.
6. Jellinek H, Takács E. Morphological aspects of the effect of magnesium orotate therapy on changes in the vascular walls induced by cholesterol-rich diet. *Orv Hetil*. 1997;138(36 Suppl 2):2276-2280.
7. 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.
8. Акатова Е.В., Николин О.П., Мартынов А.И. Эффективность применения препарата «Магнерот» при проявлениях синдрома сосудистых нарушений и геморрагического синдрома у больных с идиопатическим пролапсом митрального клапана. *Кардиосоматика*. 2011;1:13-17.
9. Акатова Е.В., Николин О.П., Мартынов А.И. Клиническая эффективность оротата магния у пациентов с нарушениями ритма и артериальной гипертензией при пролапсе митрального клапана. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2009;8(8):9-12.
10. Акатова Е.В., Суханова Е.Д., Мельник О.О., Мартынов А.И. Динамика показателей функционального состояния сердечно-сосудистой системы у больных с идиопатическим пролапсом митрального клапана на фоне терапии Магнеротом и алпрозоламом. *Клиническая медицина*. 2008;86(3):55-58.
11. Иванова Л.А., Король И.В., Данилова Т.А. Медикаментозная терапия дисплазии соединительной ткани сердца при синдроме недифференцированной дисплазии соединитель-

- ной ткани на фоне эндокринной патологии. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2010;8:80-85.
12. Пак Л.С., Завьялова А.И. Применение препаратов магния у пациентов, страдающих пролапсом митрального клапана. *Трудный пациент*. 2014;12(12):11-17.
 13. Басаргина Е.Н. Синдром дисплазии соединительной ткани сердца у детей. *Вопросы современной педиатрии*. 2008;7(1):129-133.
 14. Викторова И.А., Киселева Д.С., Калицкая И.Г., Кораблева Л.М., Суворова С.Г. Клинические признаки и особенности вегетативного статуса у детей и подростков с дисплазией соединительной ткани. *Вопросы современной педиатрии*. 2008;7(5):27-33.
 15. Нечаева Г.И., Москвина Ю.В., Друк И.В., Логинова Е.Н. Временные показатели variability сердечного ритма у пациентов с аритмическим синдромом, ассоциированным с дисплазией соединительной ткани на фоне приема препарата Магнерот. *Сибирский медицинский журнал*. 2011;26(3-2):59-63.
 16. Линяева В.В., Леонтьева И.В. Применение магния орота у детей с гипертрофией миокарда на фоне артериальной гипертензии. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2014;59(3):71-76.
 17. Провоторов В.М., Коточигова Т.В. Динамика показателей функции внешнего дыхания у больных хронической обструктивной болезнью легких и хронической сердечной недостаточностью с применением препарата Магнерот. *Врач-аспирант*. 2014;62(1,2):344-348.
 18. Щегольков А.М., Клячкин Л.М., Марочкина Е.Б., Воронцова Г.Н. Применение магния и оротовой кислоты в реабилитации больных с сочетанной кардиореспираторной патологией. *Микроэлементы в медицине*. 2003;4(2):16-18.
 19. Stepura OB, Martynow AI. Magnesium orotate in severe congestive heart failure. *Int J Cardiol*. 2009;134(1):145-147.
 20. Branea I, Gaiță D, Drăgulescu I, Socoteanu I, Luca C, Manceș S, Drăgan S, Iurciuc M, Velimirovici D, Gașpar M, Fluture A, Ionac A, Deutsch P, Pescariu S, Petrescu L, Branea H, Mut B, Dină C, Crâșnic M, Sarău CA. Assessment of treatment with orotate magnesium in early postoperative period of patients with cardiac insufficiency and coronary artery by-pass grafts. *Rom J Intern Med*. 1999;37(3):287-296.
 21. Иванов Д.А., Гнусаев С.Ф., Масюкова Г.А., Лаврова Е.А., Косарев С.С. Роль нарушений обмена магния у детей с сахарным диабетом I типа в формировании кардиопатии и способ ее метаболической коррекции. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2011;56(5):63-71.
 22. Беловол А.Н., Крапивко С.А., Кравчун П.П. Гипомагниемия как предиктор декомпенсации хронической сердечной недостаточности у больных с сахарным диабетом 2-го типа. *Артериальная гипертензия*. 2013;4(30):35-39.
 23. Егорова Е.Ю., Торшин И.Ю., Громова О.А. О применении кардиоинтервалографии для скрининговой диагностики и оценки эффективности коррекции дефицита магния и коморбидных ему состояний. Доступно на: (http://ivanovo.ac.ru/media/k2/attachments/Egorova_EU-def_magniya_po_VRS-27-03-2015.pdf). Ссылка действительна на 20.04.2015.
 24. Кучеренко А.Г., Жиркова О.О., Смирнов И.Е., Куприянова О.О., Иванов А.П., Басаргина Е.Н., Марков Х.М. Оксид азота у детей с пролапсом митрального клапана. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. 2005;84(2):13-15.
 25. Нечаева Г.И., Москвина Ю.В., Бунова С.С. Чувствительность адренорецепторов у пациентов с нарушениями сердечного ритма на фоне дисплазии соединительной ткани при курсовом приеме препарата магния. *Российский кардиологический журнал*. 2012;4:69-73.
 26. Москвина Ю.В., Нечаева Г.И. Адренореактивность у пациентов с аритмическим синдромом, ассоциированным с дисплазией соединительной ткани на фоне приема магния орота. *Кардиология*. 2011;51(3):54-57.
 27. Быков А.Т., Чернышев А.В. Санаторно-курортное лечение пациентов с изолированной и сочетанной патологией сердечно-сосудистой системы и обмена веществ. *Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры*. 2010;3:48-50.
 28. Clarke M. (ed.). *Cochrane Reviewers' Handbook 5.3*. In: Review Manager (RevMan) [Computer program]. Version 5.3, The Cochrane Collaboration, 2014.
 29. Torshin I.Yu. *Bioinformatics in the post-genomic era: physiology and medicine*. Nova Biomedical Books, NY, USA (2007), ISBN 1-60021-752-4.
 30. Болотна Л.А., Качук Ю.В. Комплексне лікування хворих на atopічний дерматит з ураженням метаболічних порушень. *Дерматологія та венерологія*. 2010;2(48):78.
 31. Иомдина Е.Н., Киселева О.А., Василенкова Л.В., Арефьева М.В., Арутюнян Л.Л., Курьлева И.М., Кантаржи Е.П. Влияние коррекции уровня магния на внутриглазное давление и биомеханические показатели корнеосклеральной капсулы больных с первичной открытоугольной глаукомой. *Российский офтальмологический журнал*. 2012;5(4):27-32.
 32. Лиманова О.А., Торшин И.Ю., Сардарян И.С., Калачева А.Г., Nabalpashev A., Karpuchin D., Kudrin A., Юдина Н.В., Егорова Е.Ю., Белинская А.Ю., Гришина Т.Р., Громов А.Н., Федотова Л.Э., Рудаков К.В., Громова О.А. Обеспеченность микронутриентами и женское здоровье: интеллектуальный анализ клинико-эпидемиологических данных. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2014;2:5-15.
 33. 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;10:63-71.
 34. Громова О.А., Калачева А.Г., Торшин И.Ю., Гришина Т.Р., Юдина Н.В. Калийсберегающие свойства магния. *Кардиология*. 2013;10:38-48.
 35. 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;7:66-72.

Поступила 16.03.2015