

Клиническая эффективность оротата магния у пациентов с нарушениями ритма и артериальной гипертензией при пролапсе митрального клапана

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

Московский государственный медико-стоматологический университет. Москва, Россия

Clinical effectiveness of magnesium orotate in patients with cardiac arrhythmias, arterial hypertension, and mitral valve prolapse

E.V. Akatova*, O.P. Nikolin, A.I. Martynov

Moscow State Medico-Stomatological University. Moscow, Russia

Цель. Определить эффективность оротата магния у пациентов с нарушением ритма и артериальной гипертензией (АГ) при идиопатическом пролапсе митрального клапана (ПМК).

Материал и методы. Выполнены комплексное обследование, динамическое наблюдение и дифференцированное лечение с использованием плацебо 84 больных с идиопатическим ПМК. Всем пациентам проводили эхокардиографию, суточное мониторирование (СМ) электрокардиограммы (ЭКГ), артериального давления (АД), офисное измерение АД, спектральный анализ вариабельности сердечного ритма (ВСР), пробу с физической нагрузкой. 43 пациента группы лечения (ГЛ) получали лечение оротатом магния в дозе 3000 мг/сут. в течение 6 мес., 41 пациент из группы контроля (ГК) получал плацебо.

Результаты. При анализе эктопической активности по данным холтеровского мониторирования ЭКГ у лиц с ПМК, принимающих оротат магния выявлена положительная динамика – исчезновение нарушений ритма высоких градаций; снижение количества эпизодов тахикардии (наджелудочковой пароксизмальной и непароксизмальной) у пациентов ГЛ на 40%. Количество желудочковых экстрасистол уменьшилось у 26% пациентов, у 54% они исчезли, у 8% больных вместо полиморфных желудочковых экстрасистол регистрировались редкие монотопные экстрасистолы. У пациентов ГК после курса плацеботерапии изменения анализируемых параметров отсутствовали. После лечения оротатом магния число лиц с АГ I степени сократилось с 38% до 8%, после плацебо – с 30% до 20%.

Заключение. Курсовое применение оротата магния у пациентов с ПМК привело к положительной динамике электрофизиологических показателей сердечной деятельности: уменьшение частоты эпизодов желудочковых и наджелудочковых экстрасистол, суточного профиля АД.

Ключевые слова: пролапс митрального клапана, нарушения ритма, артериальная гипертензия, Магнерот®.

Aim. To evaluate the effectiveness of magnesium orotate in the patients with cardiac arrhythmias, arterial hypertension (AH), and idiopathic mitral valve prolapse (MVP).

Material and methods. The complex examination, dynamic follow-up, and placebo-controlled differentiated treatment were performed in 84 patients with idiopathic MVP. All participants underwent echocardiography, 24-hour blood pressure monitoring (BPM) and electrocardiography (ECG) monitoring, office BP measurement, spectral analysis of heart rate variability (HRV), and physical stress test. The main group (MG; n=43) received magnesium orotate (3000 mg/d) for 6 months; the comparison group (CG; n=41) received placebo.

Results. According to the 24-hour ECG monitoring data, the treatment was associated with disappearance of high-grade arrhythmias and a 40% reduction in supraventricular (paroxysmal and non-paroxysmal) tachycardia incidence. The number of ventricular extrasystoles was reduced in 26%, and they disappeared in 54%. In 8%, polytopic ventricular extrasystoles were substituted by occasional monotopic extrasystoles. These changes were not observed in the CG patients. The percentage of Stage I AH patients decreased from 38% to 8% in the MG, and from 30% to 20% in the CG.

© Коллектив авторов, 2009

e-mail: akev@list.ru

Тел.: (495) 646-64-92

[Акатова Е.В. (*контактное лицо) – доцент кафедры госпитальной терапии №1, Николин О.П. – ассистент кафедры, Мартынов А.И. – профессор кафедры госпитальной терапии №1].

Conclusion. In MVP patients, magnesium orotate treatment improved electro-physiological heart parameters, with reduced supraventricular and ventricular extrasystole incidence and improved circadian BP profile.

Key words: Mitral valve prolapse, cardiac arrhythmias, arterial hypertension, magnesium orotate.

Проблема пролапса митрального клапана (ПМК) актуальна из-за большой частоты в популяции (13-38%) и повышенного риска развития серьезных осложнений, таких как внезапная смерть, нарушения ритма и проводимости сердца, инфекционный эндокардит и сосудистая тромбоэмболия [6,7]. ПМК, в основе которого лежат структурно-функциональные нарушения митрального клапана сердца, приводящие к пролабированию створок клапана в полость левого предсердия в момент систолы левого желудочка (ЛЖ), занимает ведущее место в структуре заболеваний пациентов молодого возраста. В настоящее время среди возможных патогенетических механизмов дисплазии соединительной ткани (ДСТ) многие исследователи указывают на хронический дефицит ионов Mg^{2+} . Это приводит к нарушению формирования соединительнотканых структур, обуславливает хаотичность расположения волокон коллагена – основного морфологического признака ДСТ [3,4]. Многие авторы отмечают связь дефицита магния с полиморфизмом и выраженностью клинической симптоматики у пациентов с ПМК [1,8,10].

Цель исследования – оценка эффективности применения оротата магния (Магнерота®, ВЕРВАГ ФАРМА ГмбХ и КоКГ, Германия) у больных с нарушениями ритма и артериальной гипертензией (АГ) на фоне идиопатического ПМК.

Материал и методы

В ходе простого слепого плацебо-контролируемого исследования наблюдали 84 пациента с нарушениями ритма и АГ I и II степеней (ст.) на фоне идиопатического ПМК. Среди них были 44% мужчин и 56% женщин. Наблюдаемые лица были разделены на две рандомизированные группы – группу лечения (ГЛ), принимающую Магнерот®, и группу контроля (ГК), получающую плацебо. Группы были сопоставимы по возрасту и полу (таблица 1). Среди обследованных лиц обеих групп преобладали женщины.

Критериями включения служили: раннее диагностированный идиопатический ПМК; наличие нарушений ритма и АГ I и II ст.; добровольное письменное информированное согласие на участие в исследовании.

У всех пациентов с идиопатическим ПМК после тщательного клинко-инструментального обследования были исключены органические заболевания внутренних органов, такие как ишемическая болезнь сердца, некро-

нарогенные заболевания сердца (миокардиты, миокардиодистрофии, кардиомиопатии), заболевания щитовидной железы. Исследования проводились в ГКБ №40 (главный врач – д.м.н., профессор А.Я. Самохин), являющейся клинической базой кафедры госпитальной терапии №1 лечебного факультета МГМСУ.

Пациенты ГЛ принимали таблетки Магнерот®, содержащие 500 мг оротата магния (32,8 мг элементарного Mg^{2+}), в дозе 3000 мг/сут. (196,8 мг элементарного Mg^{2+}) в течение 6 мес. Лицам обеих групп проведено комплексное обследование в начале исследования и через 6 мес. наблюдения.

Всем пациентам была выполнена электрокардиография (ЭКГ) покоя в 12 стандартных отведениях на одноканальном электрокардиографе Cardiotest EK41 фирмы “Hellige” (ФРГ) при скорости движения бумаги 50 мм/с, суточное мониторирование (СМ) по Холтеру (Холтер-ЭКГ), СМ АД, офисное измерение АД. СМ ЭКГ осуществляли с помощью системы RT1000 фирмы “Circadian” (США); СМ АД – с использованием комплекса ABPS фирмы “Circadian” (США).

Эффективность фармакотерапии у каждого пациента оценивали как клинически значимую при уменьшении степени тяжести (в баллах) анализируемых параметров на $\geq 50\%$ от исходного уровня.

Статистическую обработку материала проводили на компьютере IBM PC/AT-586; в системе FoxPro была создана база данных. Для обработки данных был применен стандартный статистический пакет программ STATGRAPHICS 3,0. Рассчитывали средние величины, их средние стандартные ошибки и 95% доверительный интервал (95% ДИ). Количественные показатели в сравниваемых группах сопоставляли по t-критерию Стьюдента для двух выборок и с помощью дисперсионного анализа. Для того чтобы оценить динамику количественных значений, был рассчитан показатель $\Delta\%$. Для определения значимости изменений этого показателя применяли t-критерий Стьюдента для одной выборки. Для изучения распределения качественных признаков в группах сравнения использовали таблицы сопряженности признаков, χ^2 и точные критерии Фишера. Парную взаимосвязь между двумя и более непрерывными признаками определяли методом корреляционного анализа. Результаты признавали значимыми при уровне вероятности $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

При ЭКГ и Холтер-ЭКГ были выявлены случаи манифестных и латентных нарушений ритма и проводимости сердца. Холтер-ЭКГ в большинс-

Таблица 1

Распределение обследованных лиц по полу и возрасту ($M \pm m$)

Группы обследования	Мужчины		Женщины	
	n	Средний возраст ($M \pm m$)	n	Средний возраст ($M \pm m$)
ГЛ	20	30,5 $\pm$ 1,2	23	31,3 $\pm$ 0,9
ГК	17	31,2 $\pm$ 1,1	24	30,9 $\pm$ 1,1

Примечание: n – количество пациентов.

Таблица 2

Динамика показателей холтеровского мониторирования ЭКГ за сутки у больных ПМК на фоне терапии Магнеротом® и в ГК (М±m, %).

Показатели	ГЛ		ГК	
	Исходные значения n=43	Через 6 мес n=43	Исходные значения n=41	Через 6 мес n=41
ЧСС, уд/мин, средняя	78,8±1,2	73,0±0,8&	77,6±1,4	79,1±1,0
минимальная	51,0±1,0 1	48,2±0,8*	49,5±1,2	52,2±1,5
максимальная	46,9±2,7	130,3±2,2&	142,9±2,3	145,4±2,8
Количество эпизодов брадикардии	775,4±75,1	705,1±49,7	792,2±81,3	768,4±73,1
Количество эпизодов тахикардии	1084,2±103,9	562,1±47,3&	1156,3±111,2	1296,3±118,8
Наджелудочковые экстрасистолы	34,6±19,7	11,8±5,6	31,2±17,8	32,6±18,2
Желудочковые экстрасистолы	1150,3±544,1	689,8±341,3	996,4±478,3	1106,3±495,1
Пароксизм наджелудочковой тахикардии %	34,9	0,0	31,7	34,1
Миграция водителя ритма, %	34,9	32,6	34,1	34,1
Синусовая аритмия, %	86,0	83,7	87,8	85,3
Синдром брадикардии, %	18,6	7,0	17,1	17,1

тве случаев было более информативно в диагностике нарушений ритма у пациентов с ПМК, что диктует необходимость включения этого метода диагностики в программу обследования пациентов с ДСТ. При оценке изменений показателей Холтер-ЭКГ после терапии Магнеротом® по сравнению с исходным уровнем, выявлено достоверное уменьшение средней и максимальной частоты сердечных сокращений (ЧСС), количества эпизодов тахикардии и частоты пароксизма наджелудочковой тахикардии (ПНЖТ) в течение сут. (таблица 2).

У больных с ПМК после лечения отмечено достоверное уменьшение максимального систолического (САДmax) и диастолического (ДАДmax), среднего (ср.) ДАД, гипертонической нагрузки ДАД и повышенной вариабельности (Var) САД и ДАД за сут. (таблица 3).

Исходный суточный профиль АД типа “dipper” был отмечен у 62,8% (у 45,8% мужчин и у 78,9% женщин), “non-dipper” — у 27,9% (у 37,5% мужчин и у 10,5% женщин), “over-dipper” — у 7,0% (у 8,3% мужчин и у 5,3% женщин) и “night-peaker” — у 2,3% (у 4,2% мужчин и у 0% женщин) больных. После лечения выявлено увеличение количества пациентов с суточным профилем АД “dipper” до 76,7% (62,5% у мужчин и 94,7% у женщин), отсутствие лиц с “night-peaker” и уменьшение числа больных с “over-dipper” до 2,3% (у одного мужчины) и “non-dipper” до 21,0% (33,3% у мужчин и 5,3% у женщин). В ГК изучаемые показатели не претерпели существенных изменений.

Установлено, что после терапии уменьшилось число пациентов с АГ I ст. — с 37,2% до 23,3% (у мужчин с 58,3% до 37,5% и у женщин с 10,5% до 5,3%) ($p<0,05$). Число больных с диастолической и систоло-диастолической АГ сократилось с 7% до 4,6% и с 23,3% до 7% соответственно. Выявлено уменьшение количества больных с дневной — с 16,3% до 4,6% и суточной АГ —

с 16,3% до 7,0% и увеличение с ночной — с 4,6% до 11,6%.

В литературе имеются работы о влиянии применения солей Mg^{2+} на нарушения ритма и проводимости сердца у больных с ПМК. После терапии оксидом магния у 27% пациентов с ПМК было отмечено уменьшение количества желудочковых экстрасистол (ЖЭ) [9,13]. Рекомендуют использование солей Mg^{2+} для предупреждения и лечения нарушений ритма сердца при ПМК и другие исследователи [10].

Это соответствует литературным данным об эффективном применении препаратов магния для купирования нарушений ритма при различных заболеваниях сердечно-сосудистой системы [1-3,5]. По мнению ряда авторов, эффективность этой терапии значительно выше при желудочковых аритмиях по сравнению с наджелудочковыми [1,2,7,8]. По другим данным, если наджелудочковые аритмии развиваются на фоне дефицита магния, эти препараты также могут оказаться полезными [4,8].

В работах отечественных и зарубежных исследователей сведения об уровне АД у лиц с ПМК неоднозначны [6,11,12]. При СМ АД была выявлена АГ I ст. у 36,4% лиц с ПМК. После 6-месячной терапии Магнеротом® по данным СМ АД установлено достоверное снижение частоты АГ с 37,2% до 23,3% [4].

Представляют интерес данные литературы о применении препаратов магния у пациентов с АГ. По мнению ряда авторов, антигипертензивное действие магния базируется на депрессивном влиянии его на центральные механизмы регуляции АД, подавлении прессорных рефлексов, частичной блокаде проведения нервных импульсов, уменьшении выделения катехоламинов, альдостерона, понижении чувствительности сосудов к прессорным агентам, а также вазодилатирующем эффекте [2,8]. При этом максимальное терапевтическое воздействие солей Mg^{2+} отмечено при симптоматических АГ, обусловленных заболеваниями почек.

Таблица 3

Динамика показателей СМ АД у больных с ПМК на фоне терапии Магнеротом® и в ГК (М±m, %)

Показатели	ГЛ		ГК	
	Исходные значения n=43	Через 6 мес n=43	Исходные значения n=41	После 6 месяцев n=41
САДmax (мм рт.ст.)	152,3±3,7	138,6±1,6&	150,4±4,1	151,2±3,8
ДАДmax (мм рт.ст.)	104,8±2,8	91,5±1,2&	106,4±2,9	108,2±3,2
Ср. АД (мм рт.ст.)				
САД	117,3±1,2	114,7±1,2	119,8±1,8	120,2±1,6
ДАД	71,5±1,0	68,8±0,8*	72,4±1,2	71,8±1,4
Минимальное АД (мм рт.ст.) САД	88,6±1,3	88,6±1,1	89,4±1,6	91,2±1,4
ДАД	46,6±1,0	46,6±0,9	48,2±1,1	47,8±1,0
Гипертоническая нагрузка (% М±m)				
САД	6,7±1,7	3,3±1,2	6,5±1,8	6,8±2,1
ДАД	6,1±1,0	2,7±0,8#	6,3±1,2	6,1±1,3
Степень ночного снижения АД (% М±m)				
САД	12,5±1,0	11,8±0,8	13,8±1,4	14,8±1,8
ДАД	19,7±1,5	17,1±1,3	17,4±1,3	19,2±1,4
Вар. АД (%): САД				
-нормальная	81,4	100	82,9	85,3
-повышенная	18,6	0,0&	17,1	14,7
ДАД				
-нормальная	60,5	95,3	58,5	56,1
-повышенная	39,5	16,3&	41,5	43,9

Примечание: различия достоверны при сравнении результатов до и после лечения: * – p<0,05, # – p<0,01, & – p<0,001.

Было обнаружено достоверное снижение САД и ДАД у лиц с мягкой систоло-диастолической АГ [10].

В настоящем исследовании обнаружено нарушение циркадного ритма АД у пациентов с ПМК – суточный профиль АД типа “non-dipper” определялся у 27,9% больных. Такие пациенты имеют повышенный риск развития гипертрофии ЛЖ, инсульта и ИБС, а также смерти от ССЗ. Применение Магнерота® уменьшило число лиц с таким типом суточного профиля АД до 21,0%.

Литература

- Городецкий В.В., Талибов О.Б. Препараты магния в медицинской практике. Малая энциклопедия магния. Москва “Медпрактика” 2003; 44 с.
- Громова О.А. Магний и пиридоксин: основы знаний. Новые технологии диагностики и коррекции дефицита магния. Москва: РСЦ Институт микроэлементов, ЮНЕСКО 2006; 176 с.
- Мартынов А.И., Степура О.Б., Остроумова О.Д. и др. Пролапс митрального клапана. Часть II. Нарушения ритма и психологический статус. Кардиология 1998; 38(2): 74-81.
- Степура О.Б., Остроумова О.Д. и др. Роль магния в патогенезе и развитии клинической симптоматики у лиц с идиопатическим пролапсом митрального клапана. РКЖ 1998; 3: 45-7.
- Степура О.Б., Мельник О.О., Шехтер А.Б. и др. Результаты применения магниевой соли оротовой кислоты “Магнерот” при лечении больных с идиопатическим пролапсом митрального клапана. Росс мед вести 1999; 2: 12-6.
- Степура О.Б. Синдром дисплазии соединительной ткани сердца. Автореф дисс докт мед наук. Москва 1995.
- Сторожаков Г.И., Копелев А.М., Царева Л.А. О внезапной смерти при пролапсе митрального клапана. Тер архив 1989; 61(4): 135-7.
- Dreosti E. Magnesium status and health. Nutr Rev 1995; 53: 23-7.
- Coghlan HC, Natello G. Erythrocyte magnesium in symptomatic patients with primary mitral valve prolapse: relationship to symptoms, mitral leaflet thickness, joint hypermobility and autonomic regulation. Magnes-Trace-Elem 1991–92; 10(2-4): 205-14.
- Cohen L, Bittermann H, Grenadier E, et al. Idiopathic magnesium deficiency in mitral valve prolapse. Am J Cardiol 1986; 57(6): 486-7.
- Kitlinski M, Konduracka E, Piwowarska. Evaluation of magnesium cation levels in serum of patients with mitral valve prolapse syndrome. Folia Med Cracov 2000; 41(3-4): 17-24.
- Pedersen HD, Haggstrom J. Mitral valve prolapse in the dog: a model of mitral valve prolapse in man. Cardiovasc Res 2000; 47(2): 234-43.
- Wroblewska-Kaluzewska M, Piorecka-Makula A, Tomik A. Arrhythmia and repolarization in children with mitral valve prolapse. Wiad Lek 2000; 53(9-10): 513-7.

Поступила 30/10-2009