

ЗНАЧЕНИЕ ОРОТАТА МАГНИЯ В ЛЕЧЕНИИ ЭКСТРАСИСТОЛИИ: ЭЛЕКТРОФИЗИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ И КЛИНИЧЕСКИЕ ДОКАЗАТЕЛЬСТВА

А.В. Хапалюк*

Белорусский государственный медицинский университет, Минск

*Контактная информация. Тел.:+375 29 674 97 74, e-mail: akhapa@tut.by

THE IMPORTANCE OF MAGNESIUM OROCOLUM IN TREATMENT OF EXTRASISTOL: ELECTROPHYSIOLOGICAL SUBSTANTIATION AND CLINICAL EVIDENCE

A.V. Khapaliuk*

Belarusian State Medical University, Minsk

*Corresponding author. Tel.:+375 29 674 97 74, e-mail: akhapa@tut.by

Обсуждаются клиническое значение экстрасистолии и трудности, связанные с ее лечением, роль магния в образовании потенциала действия, а также значение гипомagneмии в развитии нарушений ритма. Представлены доказательства терапевтического эффекта оротата магния в лечении нарушений сердечного ритма.

KEYWORDS

extrasystole, action potential, magnesium, antiarrhythmic therapy, upstream – rhythm disturbance therapy, magnesium orotate

The clinical significance of extrasystole and the difficulties associated with its treatment, the role of magnesium in the formation of the action potential, as well as the importance of hypomagnesemia in the development of rhythm disturbances are discussed. The evidence of the therapeutic effect of magnesium orotate in the treatment of heart rhythm disorders is presented.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

экстрасистолия, потенциал действия, магний, антиаритмическая терапия, upstream – терапия нарушений ритма, оротат магния

Без сомнения, внедрение концепции «медицины, основанной на доказательствах» в процесс принятия клинических решений является наиболее важным достижением научной врачебной мысли конца XX столетия. Сегодня во всем мире врачи уже не представляют своей повседневной деятельности без различных *guidelines*. Иногда создается впечатление, что ответы на все клинические вопросы врач может найти в соответствующих рекомендациях. Так ли это? – Обратимся к некоторым фактам. Ныне действующая Международная классификация 10-го пересмотра охватывает примерно 20 тысяч болезней. Элементарный здравый смысл подсказывает, что за 25 лет (принципы доказательной медицины были предложены группой канадских ученых из Университета МакМастера в 1990 году) немислимо провести РКИ, посвященные лечению такого количества болезней. Следствием этого является то, что при многих клинических ситуациях рекомендации по лечению основываются на консенсусных решениях экспертов, а иногда экспертные соглашения просто отсутствуют. В таких случаях врач должен принимать решение на основе имеющихся представлений об этиопатогенезе и принципах лечения, изложенных в медицинских публикациях и справочниках.

Неудивительно, что уже в 1995 году в Великобритании возникла идея создания справочника *Clinical evidence* (The international source of the best evidence for effective health care), который приобрел популярность во всем мире. Уникальность справочника определяется прежде всего тем, что в нем обсуждаются не просто результаты, полученные в ходе тех или иных исследований, а рассматриваются возможные решения клинических вопросов. Вначале вопрос формулируется, затем дается ответ на основании самой достоверной информации, доступной на данный момент. Не умалчиваются при этом важные для клинической практики нерешенные проблемы или недостаточные знания патологии, отсутствие строго научно обоснованных лечебных подходов. Составители справочника тем самым проводят грань, где неуверенность врачей в собственных действиях обусловлена пробелами в знаниях, а где – отсутствием доказательств.

Как же поступать врачу, когда в протоколах лечения отсутствует современная доказательная информация, а пациенту помочь нужно!? Чтобы ответить на этот вопрос, давайте задумаемся, как поступали врачи в эпоху до появления принципов доказательной медицины. Ведь клинические решения принимались!

И принимались они на основе клинического мышления. Эти решения были также обоснованными, но базировались не на выводах крупномасштабных клинических исследований, а на знании клиники, патофизиологии патологического процесса, научных публикациях и не в последнюю очередь – на клиническом опыте.

Следует понимать, что клиническое мышление – это основа медицинского познания, часто требующего быстрого и своевременного принятия решения о природе заболевания исходя из единства осознаваемых и неосознаваемых, логических и интуитивных компонентов опыта [БМЭ. Т. 16]. С точки зрения философии клиническое мышление – это классический пример абстрактного мышления, известного как индукция – познание от частного к общему (вид обобщений, связанных с предвосхищением результатов наблюдений и экспериментов на основе данных прошлого опыта), в виде гипотез, составляющих основу познания окружающей действительности [1].

Понятно, что научное обоснование этих вмешательств является недостаточным. Так, Т. Гринхальх пишет, что в 80-е годы прошлого столетия только 21 % клинических вмешательств имели научное обоснование [2]. Но сегодня ясно и то, что парадигма лечения, основанного исключительно на «протокольном» мышлении без клинического анализа конкретной клинической ситуации, является неправильной и не отвечает интересам пациента [3].

Экстрасистолическая аритмия. Одна из важных клинических проблем, где отсутствуют алгоритмизированные и консенсусные подходы к лечению, – экстрасистолическая аритмия [4, 5].

Экстрасистола – это преждевременное по отношению к основному ритму возбуждение и сокращение всего сердца или отдельных его камер, которое вызывается электрическим импульсом из различных участков проводящей системы [4]. В зависимости от локализации импульса экстрасистолы делятся на следующие группы:

- предсердные;
- экстрасистолы из атриовентрикулярного соединения;
- желудочковые.

Экстрасистолия, несомненно, – самое распространенное нарушение ритма сердца. Она часто регистрируется и у здоровых людей. Среди возможных электрофизиологических механизмов образования экстрасистол основную роль играют механизмы *re-entry* (повторный вход возбуждения при наличии блокады проведения импульса), аномальный автоматизм и постдеполяризация (замедление реполяризации потенциала действия в фазе 2 или 3, при которой может возникнуть аномальная спонтанная диастолическая деполяризация), а также комбинированные нарушения образования и проведения импульса [4, 5].

Образование и упорядоченное проведение электрического импульса к миокарду обеспечивают структуры специализированной проводящей системы сердца, клетки которой, в отличие от обычных

кардиомиоцитов, обладают не только возбудимостью и проводимостью, но и способностью к спонтанной генерации ритмических импульсов – автоматизмом. В норме источником автоматизма, вызывающим последовательное возбуждение всех отделов сердца, является синусовый (синатриальный) узел – первичный водитель ритма. Импульс из синусового узла вызывает возбуждение (деполяризацию) миокарда предсердий, распространяясь по трактам Бахмана, Венкебаха и Тореля, затем проходит к желудочкам через атриовентрикулярный узел, в котором движение волны возбуждения существенно замедляется. Далее возбуждение распространяется по стволу предсердно-желудочкового пучка (пучка Гиса), его левой и правой ножкам и, наконец, по мельчайшим волокнам Пуркинье, разветвляющимся в миокарде желудочков.

Нарушения ритма сердца, в связи с которыми пациенты обращаются к врачу, нередко являются одним из симптомов заболевания сердца (ишемическая болезнь сердца, порок сердца, воспалительные или дегенеративные поражения миокарда). Однако популяционными обследованиями установлено, что при регистрации ЭКГ в течение 24 ч в амбулаторных условиях почти у 80 % мужчин среднего возраста регистрируются нарушения ритма сердца, преимущественно в виде наджелудочковых и (или) желудочковых экстрасистол. Большинство из них не имеют заболеваний сердца и около 1/3 являются практически здоровыми [4, 5].

При проведении суточного мониторирования ЭКГ «статистической нормой» экстрасистол считается примерно до 200 наджелудочковых экстрасистол и до 200 желудочковых экстрасистол в сутки. Экстрасистолы могут быть одиночными или парными. Суточное мониторирование выявляет наджелудочковые экстрасистолы у 14–91 % и желудочковые – у 46–89 % здоровых [6].

Более того, длительные наблюдения показали, что нарушения ритма сердца у лиц без органических заболеваний сердца, особенно при отсутствии ИБС, не влияют на прогноз жизни. У пациентов с органическим поражением миокарда (постинфарктный кардиосклероз, дилатация и/или гипертрофия левого желудочка) наличие экстрасистолии считается дополнительным прогностически неблагоприятным признаком. Но даже в этих случаях экстрасистолы не имеют самостоятельного прогностического значения, а их прогностическое значение практически целиком определяется характером основного заболевания, степенью органического поражения сердца и функциональным состоянием миокарда [4–9].

Отсюда следует, что обнаружение нарушений ритма, прежде всего экстрасистолии, не является прямым показанием к проведению антиаритмической терапии [4–9].

Но иногда даже при отсутствии указаний на неблагоприятный прогноз экстрасистолии приходится рассматривать лечебную тактику по уменьшению ее выраженности. Это встречается в первую очередь

при выраженной субъективной непереносимости ощущения перебоев в работе сердца. Каков может быть в этих случаях алгоритм клинического анализа для принятия решения о терапевтическом подходе к лечению экстрасистолии у данного пациента?

Если экстрасистолия возникает на фоне вегетативной дистонии, важно уточнить характер «вегетативного крена» [4]. Так, при экстрасистолии «покоя» необходимо устранить чрезмерное вагусное воздействие на сердце. Чаще всего оно является следствием дисфункции желудочно-кишечного тракта. При экстрасистолии, развивающейся на фоне повышения тонуса симпатического отдела вегетативной нервной системы (экстрасистолия «эмоций» или «напряжения»), рекомендуется максимально рационализировать режим труда и отдыха, исключить алкоголь, курение, чрезмерное потребление крепкого чая и кофе, нормализовать сон. В подобных случаях могут принести пользу бета-адреноблокаторы.

К сожалению, эти меры не всегда приводят к желаемому клиническому эффекту, и пациенту приходится назначать антиаритмическое лекарственное средство. При этом очевидно, что лечение по возможности должно быть направлено на уменьшение симптоматики, а не на полную ликвидацию экстрасистолии. Всегда следует помнить, что аритмический синдром, как и многие другие проявления тех или иных заболеваний, часто протекает волнообразно. Нередко он исчезает спонтанно. Естественно, по мере улучшения состояния доза антиаритмического препарата постепенно уменьшается вплоть до полной отмены [4, 9].

Выбор антиаритмического лекарственного средства чрезвычайно сложен, ибо врачу постоянно приходится выбирать, образно говоря, между Сциллой и Харибдой, – Сциллой клинических жалоб и ухудшением качества жизни пациента в связи с имеющейся экстрасистолией и Харибдой неблагоприятного, особенно проаритмогенного, действия самих антиаритмических лекарственных средств, предсказать развитие которого очень сложно. В данной ситуации необходимо хорошо знать клинико-фармакологические возможности всех имеющихся лекарственных средств, обладающих антиаритмическим эффектом.

Клиническое значение фармакотерапии экстрасистолии «классическими» антиаритмическими лекарственными средствами. До настоящего времени в клинической практике используется классификация антиаритмических лекарственных средств, предложенная Воганом Вильямсом (E.M. Vaughan Williams, 1970) и дополненная B. Singh (1972) (введен IV класс антиаритмических лекарственных средств) и D. Harrison (1979) (проведено разделение I класса на подклассы А, В и С в зависимости от скорости восстановления натриевых каналов после их блокады) [10].

Антиаритмические средства I класса блокируют быстрые натриевые каналы. Эти средства можно разделить на три группы: класс IA, класс IB и класс IC. Лекарственные средства класса II блокируют бета-

адренорецепторы, класса III – главным образом калиевые каналы клеточной мембраны, что увеличивает продолжительность потенциала действия (амиодарон, d-соталол в составе соталола). IV класс – вещества, блокирующие медленные кальциевые каналы клеточных мембран, т. е. тормозящие деполяризацию клеток с медленным электрическим ответом, из которых наиболее часто используется верапамил.

Лечение экстрасистолии с помощью антиаритмических лекарственных средств может улучшить качество жизни, но не улучшает прогноз для жизни. Более того, в нескольких крупных контролируемых клинических исследованиях выявлено заметное повышение общей смертности и частоты внезапной смерти у пациентов с органическим поражением сердца на фоне приема антиаритмических лекарственных средств I класса, несмотря на эффективное устранение экстрасистол и эпизодов желудочковой тахикардии. Наиболее известное исследование, в котором впервые выявлено несоответствие клинической эффективности лекарственных средств и их влияния на прогноз, – CAST (Cardiac Arrhythmia Suppression Trials). В исследовании CAST у пациентов, перенесших инфаркт миокарда, на фоне эффективного устранения желудочковой экстрасистолии препаратами класса IC (флекаинид, энкаинид и морацизин) было выявлено достоверное увеличение общей смертности в 2,5 раза и частоты внезапной смерти в 3,6 раза по сравнению с пациентами, принимавшими плацебо [11].

Таким образом, тот факт, что использование антиаритмической терапии имеет ограниченную эффективность и сопряжено со значимым риском возникновения проаритмических и органно-токсических эффектов. Эти ограничения в применении антиаритмических лекарственных средств послужили толчком к разработке новых специфических терапевтических стратегий, одна из которых – так называемая upstream-терапия.

Антиаритмическая upstream-терапия. Лечебная тактика upstream therapy, или «терапия вверх по течению», т. е. не лежащая в русле собственно антиаритмического лечения, появилась как патогенетическая терапия, воздействующая на основное сердечно-сосудистое заболевание и естественное течение аритмии и основывающаяся на положении, что предупреждение или замедление ремоделирования миокарда на фоне артериальной гипертензии и хронической сердечной недостаточности позволяет избежать, в частности, развития фибрилляции предсердий (первичная профилактика), или снизить частоту ее рецидивов, или замедлить ее трансформацию в постоянную форму (вторичная профилактика) [12].

Представителями этой группы лекарственных средств являются омега-3-полиненасыщенные жирные кислоты (ω-3-ПНЖК) – эйкозапентаеновая и докозагексаеновая кислоты, которые изначально применялись как средство для улучшения липидного обмена. Выяснилось, что ω-3-ПНЖК способны не только снижать уровень триглицеридов и липопротеидов очень низкой плотности, но и улучшать функцию

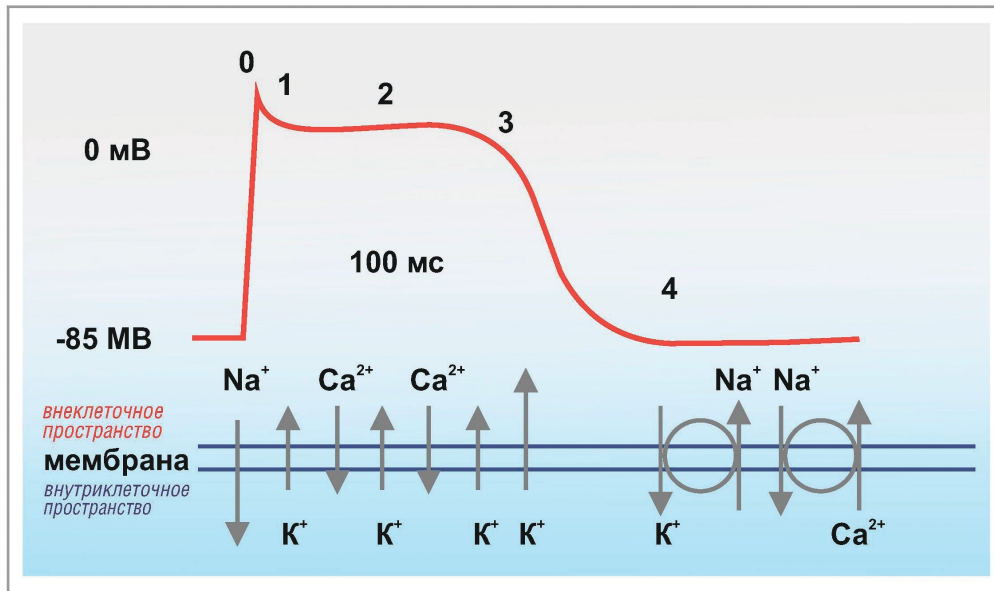


Рис. 1. Потенциал действия кардиомиоцита и трансмембранные ионные потоки [13]

эндотелия, стабилизировать клеточные мембраны и, что, вероятно, наиболее важно с позиции предотвращения возникновения аритмий, предотвращать перегрузку кардиомиоцитов кальцием. К лекарственным средствам upstream-терапии относят ингибиторы АПФ, блокаторы рецепторов ангиотензина II, статины [12].

К данной группе лекарств можно отнести также и препараты магния. Влияя на функционирование трансмембранных токов Na^+ , Ca^{2+} и K^+ , препараты магния способны оказывать антиаритмическое действие, не обладая проаритмогенным эффектом. Считается, что препараты магния сочетают в себе свойства антиаритмических средств I и IV класса.

С точки зрения фармакологического потенциала наиболее интересным является магний в соединении с оротовой кислотой – оротат магния. В Республике Беларусь он представлен препаратом Магнерот® (Верваг Фарма ГмбХ и Ко., Германия). Магнерот® продемонстрировал эффект в лечении пролапса митрального клапана, профилактике и лечении нарушений ритма, регуляции артериального давления и улучшении функционирования вегетативной нервной системы.

Чтобы понять, почему Магнерот® обладает антиаритмическим действием, необходимо рассмотреть ионные механизмы генерации потенциала действия в кардиомиоцитах.

Ионные трансмембранные потоки и потенциал действия. Роль иона магния. Электрические свойства клеток возбудимой ткани сердца определяются характером их трансмембранного потенциала действия (ПД). ПД возникает тогда, когда деполяризация клеточной мембраны достигнет определенного порога. Сам ПД – результат активных трансмембранных ионных потоков через специфические каналы. В период покоя клетки на наружной поверхности мембраны располагается слой положительных

зарядов, на внутренней – отрицательных. Разность потенциалов составляет приблизительно 90 мВ. В мембране кардиомиоцитов существуют три типа ионных каналов, которые играют важную роль в генерации потенциала действия: быстрые натриевые каналы, медленные $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -каналы и калиевые каналы. При возбуждении в клетках миокарда желудочков происходит кратковременное открытие быстрых натриевых каналов (на несколько десятитысячных долей секунды) и вход ионов натрия в клетку приводит к быстрой деполяризации и перезарядке мембраны кардиомиоцита (на наружной поверхности мембраны отрицательный заряд, на внутренней – положительный). Фаза плато потенциала действия, которая продолжается 0,3 с, формируется за счет открытия медленных $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -каналов. Затем открываются калиевые каналы, происходит диффузия ионов калия из клетки, и мембранный потенциал возвращается к исходному уровню.

ПД кардиомиоцита состоит из нескольких фаз (рис. 1).

0 – фаза деполяризации; обусловлена быстрым входом ионов Na^+ внутрь клетки по градиенту концентрации (концентрация ионов Na^+ во внеклеточной жидкости в состоянии покоя в 20 раз больше, чем внутри клетки, в то время как концентрация ионов K^+ в 30 раз выше в клетке, чем во внеклеточной жидкости); в соответствии с градиентом концентрации K^+ стремится выйти из клетки, Na^+ – войти в клетку; этот процесс кратковременный вследствие понижения проницаемости мембраны для Na^+ . Когда поток Na^+ станет меньше идущего навстречу из клетки потока K^+ , наступает период реполяризации.

1 – фаза начальной реполяризации (уменьшение входа ионов Na^+ и выход ионов K^+ из клетки).

2 – фаза медленной реполяризации, или «плато» (продолжается выход ионов K^+ из клетки, начинается

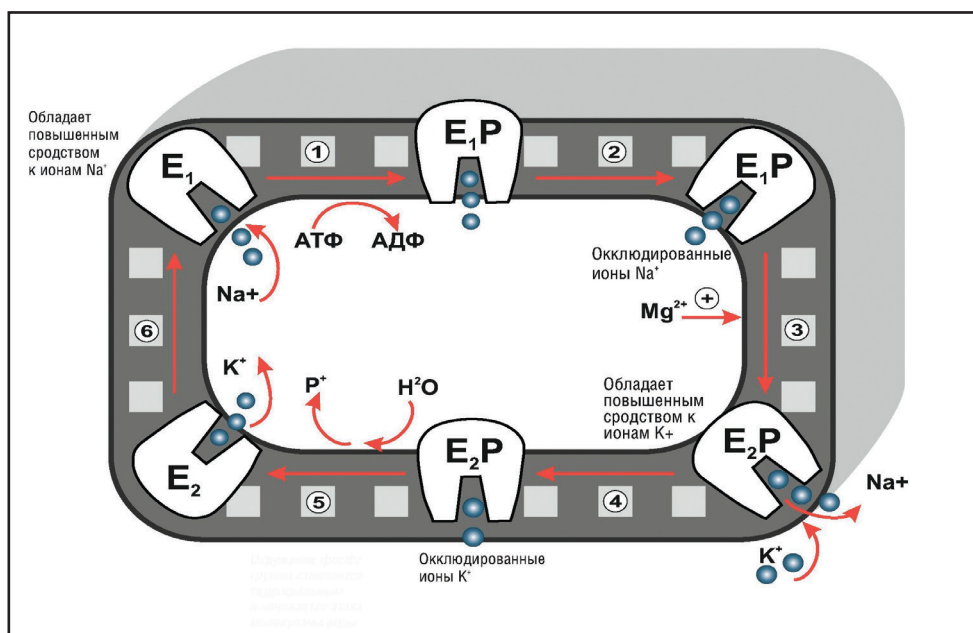


Рис. 2. Реакционный цикл Na^+/K^+ -АТФазы по трансмембранному переносу Na^+ и K^+ [13]

вход ионов Ca^{2+} внутрь клетки и из внутриклеточных депо; ион Ca^{2+} запускает механизм электромеханического сопряжения, обеспечивая активность сократительных белков).

3 – фаза быстрой реполяризации (выход ионов K^+ достигает максимума, восстанавливается исходный потенциал клетки).

4 – фаза полной реполяризации (восстановление баланса ионов: обмен K^+ на Na^+ и Na^+ на Ca^{2+}); для восстановления исходного химического состава в клетке и окружающей ее жидкости против градиента концентраций работают ионные насосы (помпы).

После восстановления химического состава клетка готова к следующему циклу возбуждения и сокращения.

Способные к автоматизму клетки не имеют постоянного потенциала покоя. Во время фазы 4 в этих клетках происходит постепенная деполяризация. Когда эта спонтанная деполяризация достигает порогового значения, генерируется потенциал действия.

Ионные насосы – это интегральные белки, которые обеспечивают активный перенос ионов против градиента концентраций. Энергией для транспорта служит энергия гидролиза АТФ. Различают Na^+/K^+ -насос, или Na^+/K^+ -АТФазу (откачивает из клетки Na^+ в обмен на K^+), Ca^{2+} -насос, или Ca -АТФазу (откачивает из клетки Ca^{2+}). В результате работы ионных насосов создаются и поддерживаются трансмембранные ионные градиенты, обеспечивающие концентрацию ионов Na^+ , Ca^{2+} внутри клетки ниже, чем в межклеточной жидкости, а концентрацию иона K^+ внутри клетки выше, чем снаружи.

Энергией для транспорта против концентрационных градиентов служит энергия АТФ.

Na^+/K^+ -АТФаза представляет собой сложный белок, встроенный в наружную мембрану клетки и имеющий центры связывания для ионов натрия и калия, а также активный центр, где осуществляется связывание и гидролиз АТФ. Чтобы обеспечить энергией активный транспорт ионов, Na^+/K^+ -АТФаза гидролизует АТФ, осуществляя сложную многостадийную реакцию, в которой участвуют ионы натрия, калия и магния, а также АТФ. Реакционный цикл Na^+/K^+ -АТФазы представлен на рис. 2.

В присутствии натрия Na^+/K^+ -АТФаза легко взаимодействует с АТФ, в результате чего образуется фосфорилированный фермент (Е-Р, где Е молекула белка-фермента, а Р – фосфорильный остаток). Фосфофермент является промежуточным продуктом АТФазной реакции. Он может находиться в двух конформационных состояниях, условно обозначаемых как Е1 и Е2. Первая форма обладает повышенным сродством к ионам Na^+ , а вторая – к ионам K^+ (рис. 2). Когда фермент находится в состоянии Е1, он способен взаимодействовать с ионами Na^+ и АТФ с внутренней стороны мембраны (стадия 1, рис. 2). В результате фосфорилирования молекулы образуется Е1-Р, а АДФ высвобождается из активного центра и возвращается в цитоплазму. Фосфорилированный белок (Е1-Р) переходит в состояние, при котором ионы Na^+ не способны высвободиться ни во внутреннюю, ни во внешнюю стороны мембраны: они недоступны для обмена, окклюдируются (стадия 2, рис. 2). Переход фосфорилированного фермента из конформации Е1 в конформацию Е2 (Е2-Р) активируется ионами Mg^{2+} (стадия 3, рис. 2). В результате ионы Na^+ диссоциируют от фермента по другую сторону мембраны, а с этим центром связываются ионы K^+ . На следующей стадии калий

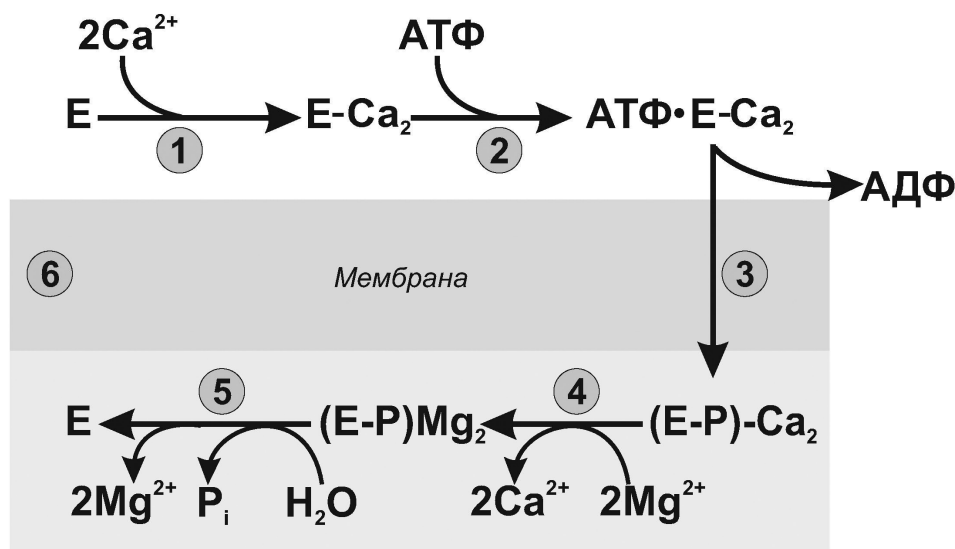


Рис. 3. Реакционный цикл Са-АТФазы по трансмембранному переносу Ca^{2+} [13]

подвергается такой же окклюзии, как и натрий ранее. В ходе этого процесса осуществляется перенос ионов калия через мембрану внутрь клетки (стадия 4, рис. 2). Затем ионы калия диссоциируют от центра связывания, высвобождаясь в цитоплазму (стадия 5, рис. 2), после чего конформер E2 превращается в конформер E1, вновь приобретающий способность взаимодействовать с ионами натрия (стадия 6, рис. 2).

Таким образом, внутриклеточный магний играет исключительно важную роль в работе Na^+/K^+ -АТФазы, способствуя накоплению калия внутри клетки. *Снижение внутриклеточного Mg^{2+} приводит к увеличению движения калия наружу, увеличению концентрации внеклеточного калия, снижению мембранного потенциала и облегчению спонтанного возбуждения клетки за счет уменьшения разницы между потенциалом покоя и пороговым потенциалом, тем самым облегчая спонтанную деполяризацию. Из этого следует, что дефицит магния за счет нарушения баланса Na^+/K^+ внутри клетки повышает риск возникновения экстрасистолии. Восполнение этого макроэлемента можно рассматривать как электрофизиологически обоснованный подход к лечению экстрасистолии.*

Ионы Mg^{2+} играют также важную роль в регуляции работы Ca^{2+} -АТФазы. В норме ионы кальция во внутриклеточном цитозоле практически всех клеток содержатся в чрезвычайно низкой концентрации – примерно в 10 000 раз меньше, чем во внеклеточной жидкости. Это обеспечивается главным образом кальциевым насосом, который пронизывает мембрану насквозь, функционирует как АТФаза и обладает такой же способностью расщеплять АТФ, как и Na^+/K^+ -АТФаза. Различие заключается в том, что этот белок имеет высокоспецифическое место связывания для кальция, а не для натрия.

Модель работы кальциевого насоса сводится к следующему:

- захвату Ca^{2+} с одной стороны мембраны;
- переносу его через мембрану (транслоцирование);
- выпуску Ca^{2+} с другой стороны.

Процесс трансмембранного переноса ионов кальция схематично представлен на рис. 3.

Работа кальциевого насоса начинается с захвата двух ионов Ca^{2+} и одной молекулы АТФ. В присутствии ионов Ca^{2+} происходит гидролиз молекул АТФ. Энергия гидролиза вызывает конформационные изменения других белков, входящих и состав насоса, которые, в свою очередь, вызывают перемещение ионов Ca^{2+} внутрь пузырька саркоплазматической сети (рис. 3). Как следует из рис. 3, на поверхности Са-АТФазы (Е) имеются центры, где происходит связывание двух ионов кальция и одной молекулы АТФ (стадии 1 и 2, рис. 3). В результате фосфорилирования Са-АТФазы (Е-Р) происходит отщепление АДФ и осуществляется трансмембранный перенос Ca^{2+} (стадия 3, рис. 3). Затем ионы Ca^{2+} вытесняются из Са-связывающих центров фосфофермента ионами Mg^{2+} (которые присутствуют в среде и без которых Са-АТФаза не работает). Ионы Ca^{2+} при этом выходят из цитозоля (стадия 4, рис. 3). Магниевый комплекс энзимфосфата ((Е-Р) Mg^{2+}) быстро гидролизует (стадия 5, рис. 3), и фермент приобретает свои исходные свойства – восстанавливается первоначальная конформация ферментного белка Са-АТФазы (Е). Гидролиз Е-Р приводит, во-первых, к освобождению центров связывания от магния, а во-вторых – к их обратной транслокации (стадия 6, рис. 3). При этом на поверхности фермента, обращенной наружу, центры связывания кальция приобретают вновь высокое сродство к этим ионам.

Таким образом, реакционный цикл Са-АТФазы по трансмембранному переносу Ca^{2+} обеспечивается концентрацией свободного внутриклеточного Mg^{2+} .

Снижение ионов Mg^{2+} приводит к повышению внутриклеточного содержания Ca^{2+} . В клетках гладких мышц сосудов следствием может быть повышение сократимости, пейсмекерных клетках – повышение автоматизма и развитие аритмии [4].

Очевидно, что следствие гипомagneмии – гипокалиемия и гиперкальциемия. И то и другое – важные факторы, предрасполагающие к развитию нарушенной ритма сердца.

Клинические доказательства антиаритмического эффекта магния. Особенности и значение оротата магния при нарушениях ритма. Таким образом, рассмотренные выше электрофизиологические исследования демонстрируют, что нарушение содержания ионов Mg^{2+} , K^+ и Ca^{2+} , а также их соотношения являются существенным фактором риска развития аритмий [13]. Эти данные убедительно подтверждают клиническими работами. Так, во Фрамингемском исследовании показано, что длительная гипомagneмия коррелирует с высокой частотой возникновения желудочковых экстрасистол, тахикардии, фибрилляции желудочков. Эта закономерность оставалась значимой даже после учета поправок на массу левого желудочка, в том числе и у добровольцев без клинически выраженного заболевания сердца [14]. В исследовании PROMISE Study у пациентов с сердечной недостаточностью также была выявлена большая частота желудочковой экстрасистолии и высокая летальность в группе пациентов с гипомagneмией в сравнении с группами, в которых отмечалась норма- и гипермагнемия [15].

В рандомизированном многоцентровом плацебо-контролируемом двойном слепом исследовании MAGICA (Magnesium in Cardiac Arrhythmias) показано, что антиаритмический эффект препаратов магния проявлялся спустя три недели от начала лечения, что позволило снизить число желудочковых экстрасистол на 12 % и общее число экстрасистол на 60–70 % [16, 17]. Результаты данного исследования дали основание рассматривать препараты магния (и калия) как общепринятый европейский стандарт при лечении аритмий у пациентов на фоне приема сердечных гликозидов, диуретиков, антиаритмиков.

Для компенсации дефицита магния используют органические соли магния, характеризующиеся высокой биодоступностью [18, 19]. Одним из таких препаратов является Магнерот® – соль магния и оротовой кислоты.

Оротовая кислота (которую называют также витамином B_{13} , хотя она не истинный витамин, поскольку может синтезироваться в кишечнике человека и животных) обладает мощной метаболической активностью. Соединение является одним из исходных метаболических предшественников пиримидиновых нуклеотидов, необходимых для нормального протекания анаболических реакций во всех тканях и органах человека. Оротовая кислота влияет практически все системы организма: нервную, сердечно-сосудистую, дыхательную, желудочно-кишечный тракт и гепатобилиарную, органы экскреции. Особенно ак-

тивно метаболические процессы с ее участием протекают в наиболее энергозависимых нервной системе и сердечной мышце, где ее эффекты характеризуются одновременным повышением синтеза как белка, так и связанной с ним АТФ [19].

Объединение двух таких важных для организма компонентов, как магний и оротовая кислота, в одну молекулу оротата магния значительно расширило фармакотерапевтические возможности обобщенной новой молекулы, поскольку один препарат обладает эффектами двух отдельных и имеет преимущество в том, что магниевая соль оротовой кислоты доставляет ионы Mg^{2+} непосредственно в клетку и фиксирует его на АТФ, поскольку диссоциация оротата магния происходит непосредственно в клетке. Существенное преимущество препарата оротовой кислоты в виде магниевой соли – его слабая растворимость в воде, поэтому содержащийся в нем магний практически не имеет послабляющих эффектов.

Достаточно большим количеством исследований продемонстрирован антиаритмический эффект оротата магния у пациентов с нарушениями ритма при пролапсе митрального клапана [20–23].

Показано, что у пациентов с различными хроническими заболеваниями сердечно-сосудистой, сосудисто-мозговой системы, сахарным диабетом 2 типа и метаболическим синдромом курсовой прием Магнерота® (1500 мг в сутки в течение месяца) уменьшает желудочковую экстрасистолию. Авторы считают, что, несмотря на то, что возникновение желудочковой экстрасистолии чаще сопровождалось гипомagneмией, антиаритмический эффект Магнерота® связан не только с коррекцией гипомagneмии, но и с положительным метаболическим воздействием на миокард. Наибольший антиаритмический эффект Магнерота® относительно снижения частоты желудочковой экстрасистолии отмечался в группах пациентов с сахарным диабетом, метаболическим синдромом, патологическим климаксом [24].

И.Ю. Торшин и соавт. провели метаанализ опубликованных рандомизированных клинических исследований эффективности и безопасности использования оротата магния у 1190 пациентов с сердечно-сосудистой патологией (527 женщин, 663 мужчины) [25]. Установлено, что прием оротата магния в дозе 1500–3000 мг/сут снижает риск наджелудочковых экстрасистол на 70 %, желудочковых экстрасистол на 52 %, развития пароксизмальной наджелудочковой тахикардии – на 72 %.

Таким образом, имеющиеся клинические данные убедительно доказывают, что Магнерот® можно рассматривать как антиаритмический препарат, принадлежащий к группе лекарств, которые можно использовать в рамках концепции антиаритмических лекарственных средств upstream therapy.

Мы уже обсуждали, насколько клинически важной и в то же время зависящей от знаний, опыта и интуиции врача является проблема лечения экстрасистолии, где применение классических

антиаритмических лекарственных средств существенно ограничено риском возникновения неблагоприятных реакций, прежде всего проаритмических. В данном контексте применение Магнерота® как

антиаритмического лекарственного средства группы upstream therapy может рассматриваться в качестве тактики стартовой терапии экстрасистолии, достаточно эффективной и абсолютно безопасной.

ЛИТЕРАТУРА

1. URL: <https://www.doktornarabote.ru/group/326>
2. Триша Гринхальх. Основы доказательной медицины. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2004. 240 с.
3. Leiss O. Kein l'art pour l'art, sondern zum Nutzen der Patienten // Deutsches Aertzteblatt. 2015; 4: 114–116.
4. Кушаковский М.С. Аритмии сердца: рук. для врачей. 3-е изд., испр. и доп. СПб.: Фолиант, 2004. 672 с.
5. Дошицин В.Л. Принципы и тактика лечения аритмий сердца // Кардиология. 1989; 10: 125–128.
6. Мазур Н.А. Практическая кардиология. М.: Медпрактика-М, 2009. 616 с.
7. Фогорос Р.Н. Антиаритмические средства: пер. с англ. Изд. 2-е, испр. М.: БИНОМ; СПб.: Невский диалект, 2002. 190 с.
8. Курбанов Р.Д. Сравнительная характеристика аритмогенного действия антиаритмических препаратов // Кардиология. 1991; 2: 92–95.
9. Шевченко Н.М., Гросу А.А., Олишевко С.В. Экстрасистолия // Кардиология. 1990; 8: 109–111.
10. Vaughan Williams E.M. Clas Classification of antiarrhythmic action // Williams E.M. Vaughan, ed. Handbook of Experimental Pharmacology: Antiarrhythmic Drugs. Berlin: Springer-Verlag, 1989. P. 45–76.
11. Greenberg H.M., Dwyer E.M.Jr., Hochman J.S. et al. Interaction of ischaemia and encainide/flecainide treatment: a proposed mechanism for the increased mortality in CAST I // Br. Heart J. 1995; 74: 631–635.
12. Camm A.J., Kirchhof P., Lip G.Y. et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) // Europace. 2010; 12: 1360–1420.
13. Гоффман Б., Крейнфилд П. Электрофизиология сердца. М.: Изд-во иностр. лит., 1962. 390 с.
14. Tsuji H., Venditti F.J.Jr., Evans J.C. et al. The associations of levels of serum potassium and magnesium with ventricular premature complexes (the Framingham Heart Study) // Am. J. Cardiol. 1994; 74: 232–235.
15. Eichhorn E.J., Tandon P.K., Dibianco R. et al. The Study Group Clinical and prognostic significance of serum magnesium concentration in patients with severe chronic congestive heart failure: The Promise Study // J. Am. Coll. Cardiol. 1993; 21 (3): 634–640.
16. Viskin S., Fish R. Prevention of ventricular arrhythmias in the congenital long QT syndrome // Curr. Cardiol. Rep. 2000; 2 (6): 492–497.
17. Zehender M., Meinertz T., Just H. Magnesium deficiency and magnesium substitution. Effect on ventricular cardiac arrhythmias of various etiology // Herz. 1997; 22 (Suppl. 1): 56–62.
18. Метаболизм магния и терапевтическое значение его препаратов. М.: Медпрактика, 2002. 28 с.
19. Bourre J.M. Effects of nutrients (in food) on the structure and function of the nervous system: update on dietary requirements for brain. Part 1: Micronutrients // J. Nutr. Health Aging. 2006; 10: 377–385.
20. 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 // Кардиоваскуляр. терапия и профилактика. 2009; 8 (8): 9–12.
21. Мартынов А.И., Акатова Е.В. Опыт пятнадцатилетнего применения препаратов магния у больных с пролапсом митрального клапана // Кардиология. 2011; 6: 60–65.
22. Пак Л.С., Завьялова А.И. Применение препаратов магния у пациентов, страдающих пролапсом митрального клапана // Труд. пациент. 2014; 12 (12): 11.
23. Нечаева Г.И., Москвина Ю.В., Друк И.В. и др. Временные показатели variability сердечного ритма у пациентов с аритмическим синдромом, ассоциированным с дисплазией соединительной ткани на фоне приема препарата Магнерот // Сибир. мед. журн. 2011; 26 (3–2): 59–63.
24. Батушкин В.В., Марущенко Е.Ю. Гипомагниемия, частая желудочковая экстрасистолия, антиаритмическое действие магнерота // Кардиология: от науки к практике. 2014; 1 (08): 26–34.
25. Торшин И.Ю., Громова О.А., Калачева А.Г. и др. Метаанализ клинических исследований воздействия оротата магния на сердечно-сосудистую систему // Терпевт. арх. 2015; 6: 88–97.

Поступила 28.05.2018