

Эффективность применения препарата «Магнерот®» при проявлениях синдрома сосудистых нарушений и геморрагического синдрома у больных с идиопатическим пролапсом митрального клапана

Е.В.Акатова, О.П.Николин, А.И.Мартынов
Московский государственный медико-стоматологический университет

Резюме. Цель. Провести оценку эффективности плацебо-контролируемого применения препарата «Магнерот®» при проявлениях синдрома сосудистых нарушений и геморрагического синдрома у больных с идиопатическим пролапсом митрального клапана (ПМК).

Материалы и методы. В ходе простого слепого плацебо-контролируемого исследования наблюдали 74 пациентов (31,7% мужчин и 68,3% женщины) с идиопатическим ПМК. Пациентов рандомизировали на две группы – основную (получающие Магнерот®) и контроля (плацебо). Средний возраст больных в основной группе составил 30,8±0,4 года. Группа плацебо-контроля была сопоставима по возрасту (средний возраст 31,1±0,2 года) и полу. Среди обследованных лиц обеих групп преобладали женщины. Пациенты основной группы получали таблетки Магнерот®, содержащие 500 мг оротата Mg (32,8 мг элементарного Mg), в дозе 3000 мг/сут (196,8 мг элементарного Mg) в течение 6 мес. Всем пациентам проведено комплексное обследование в начале исследования и через полгода наблюдения.

Результаты. Клинически значимое уменьшение выраженности синдрома сосудистых нарушений отмечено у 71,3% больных с ПМК. В группе наблюдения частота сосудистых нарушений практически не изменилась. Достоверно уменьшилась после терапии тяжесть сосудистых нарушений. Так, если до лечения легкая, средняя и тяжелая степени были диагностированы у 30,2, 55,9 и 13,9% пациентов соответственно, то после лечения в 16,3% случаев сосудистые нарушения отсутствовали, в 2,5 раза увеличилось число пациентов с легкой степенью тяжести, а тяжелая степень не выявлена. Клинически значимая эффективность терапии на тяжесть геморрагического синдрома отмечена у 81,4% больных (75% мужчин и 89,5% женщин), а эффективность терапии, которая очень часто соответствует клинически значимому улучшению, – у 2,3%.

Заключение. Эффект терапии препаратом «Магнерот®» проявляется в достоверном уменьшении частоты и степени тяжести сосудистых нарушений, геморрагического синдрома, уменьшении тяжести клинической картины в целом.

Ключевые слова: дисплазии соединительной ткани, синдром сосудистых нарушений, геморрагический синдром, Магнерот®.

Efficiency of Magnerot® use in the manifestations of vascular disorders and hemorrhagic syndrome in patients with idiopathic mitral valve prolapse

E.V.Akatova, O.P.Nikolin, A.I.Martynov
Moscow State University of Medicine and Dentistry

Summary. Aim. To evaluate the efficiency of placebo-controlled magnerot use on vascular and hemorrhagic manifestations in patients with idiopathic mitral valve prolapse (MVP).

Subjects and methods. Seventy-four patients (31,7% males and 68,3% women) with idiopathic MVP were examined during a single-blind placebo-controlled study. They were randomized into 2 groups: 1) magnerot (a study group) and 2) placebo (a control group). The mean age of the study group patients was 30,8±0,4 years. The placebo group was matched by age (mean age 31,1±0,2) and gender. There was a female preponderance among the examinees in both groups. The study group patients received Magnerot® tablets containing 500 mg of Mg orotate (32,8 Mg of elementary Mg) in a daily dose of 3000 mg (196,8 mg of elementary Mg) for 6 months. All the patients underwent comprehensive examination before and 6 months after the study.

Results. A clinical significant reduction in the degree of vascular disorders was noted in 71,3% of the patients with MVP. The incidence of vascular disorders remained virtually unchanged in the study group. Vascular disorders were significantly alleviated after the therapy. If before the therapy, mild, moderate, and severe vascular disorders were diagnosed in 30,2, 55,9, and 13,9% of cases, respectively; whereas after the therapy these were absent in 16,3% of cases; the patients with mild vascular disorders increased by 2,5-fold and their severe form was undetected. The clinical effect of the therapy on the severity of hemorrhagic syndrome was observed in 81,4% of patients (75% males and 89,5% females) and the therapeutic efficiency that very frequently corresponded to clinical improvement was seen in 2,3%.

Conclusion. The effect of magnerot therapy is shown to significantly reduce the incidence and degree of vascular disorders and hemorrhagic syndrome and their clinical picture as a whole.

Key words: connective tissue dysplasia, vascular disorders, hemorrhagic syndrome, Magnerot®.

Сведения об авторах

Акатова Евгения Владимировна – канд. мед. наук, доцент каф. госпитальной терапии №1 МГМСУ.
E-mail: akev@list.ru

Мартынов Анатолий Иванович – акад. РАМН, проф. каф. госпитальной терапии №1 МГМСУ

Николин Олеся Петровна – канд. мед. наук, ассистент каф. госпитальной терапии №1 МГМСУ

Наиболее распространенным проявлением синдрома дисплазии соединительной ткани (ДСТ) является пролапс митрального клапана (ПМК) сердца. Большинство исследователей считают, что ПМК является изолированным синдромом, состоящим из симптомокомплекса кардиальных и экстракардиальных проявлений [1–3]. Частота ПМК в популяции колеблется в зависимости от метода обследования, используемых критериев диагностики и обследуемого контингента от 1,8 до 38%. У пациентов с ПМК имеется комплекс симптомов, преимущественно обусловленный сосудистой дисфункцией: липотимии (комплекс ощущений, предшествующих потере сознания), синкопы, мигрень, головокружения, изменение окраски конечностей [4–6]. Частота липотимий и синкопов при ПМК варьирует от 4,0 до 33,4%. Среди причин подобных состояний выделяют ортостатическую гипотензию, выявляемую у 13,9% лиц с ПМК. Некоторые авторы объясняют феномен ортостатической гипотензии в этом случае снижением объема циркулирующей крови, что приводит к уменьшению конечного диастолического объема левого желудочка и снижению сердечного выброса [4]. Ведущую роль в патогенезе синкопальных состояний у больных с ПМК отводят нарушениям сердечного ритма в виде пароксизмальной над- и желудочковой тахикардии, экстрасистолии. Однако R.Winkle и соавт. сообщают о синкопальных состояниях у лиц с нормальными цифрами артериального давления и редкими желудочковыми экстрасистолами. Аналогичные сведения приводятся в работе A.Santos, который лишь у 1 из 20 больных с ПМК подтвердил аритмогенное происхождение синкопальных состояний.

Частота мигренозных головных болей у лиц с ПМК колеблется от 11,8 до 51,0%, что значительно превышает популяционную (3–10%). Патогенез мигрени сложен и окончательно не установлен [6]. Доказано, что у этих больных имеется особая форма сосудистой дисфункции, проявляющаяся генерализованными нарушениями вазомоторной иннервации, преимущественно в виде неустойчивости тонуса церебральных и периферических сосудов. В последние годы выявлена взаимосвязь мигрени и пониженного уровня ионов Mg [7–9]. Так, H.Coghlan и соавт. обнаружили большую частоту мигрени и мышечных судорог у больных с дефицитом Mg [9].

У лиц с ПМК в 68,8% случаев отмечены также сосудистые нарушения в конечностях в виде изменения цвета кожных покровов – бледность, мраморный рисунок, синюшность, и нарушений по типу феномена Рейно – побледнение, похолодание и онемение пальцев кистей и стоп.

Ряд исследователей сообщают о наличии геморрагического синдрома у пациентов с ПМК. При этом отмечены повторные носовые кровотечения, петехиально-пятнистые кровоизлияния в кожу, длительные и обильные менструальные кровотечения, повышенная кровоточивость десен и длительные кровотечения при порезах [10, 11]. По мнению З.С.Баркагана, геморрагический синдром является одним из

проявлений мезенхимальных дисплазий и, следовательно, может рассматриваться в рамках синдрома ДСТ [12]. В диссертационной работе Г.А.Сухановой приводятся данные о нарушениях в различных звеньях системы гемостаза у больных с ПМК: изменения агрегационной функции тромбоцитов, снижение активности фактора Виллебранда в плазме крови, нарушения конечного этапа свертывания крови [11].

Целью данного исследования была оценка эффективности плацебо-контролируемого применения препарата «Магнерот®» на проявление синдрома сосудистых нарушений и на геморрагический синдром у больных с идиопатическим ПМК.

Материалы и методы

В ходе простого слепого плацебо-контролируемого исследования наблюдали 74 пациентов с идиопатическим ПМК. Среди них было 31,7% мужчин и 68,3% женщин. Наблюдаемые лица были рандомизированы на две группы – основную (получающие Магнерот®) и плацебо-контроля. Средний возраст больных в основной группе составил 30,8±0,4 года. Группа плацебо-контроля была сопоставима по возрасту (средний возраст 31,1±0,2 года) и полу. Среди обследованных лиц обеих групп преобладали женщины. Пациенты основной группы получали таблетки Магнерот®, содержащие 500 мг оротата Mg (32,8 мг элементарного Mg), в дозе 3000 мг/сут (196,8 мг элементарного Mg) в течение 6 мес. Лицам обеих групп проведено комплексное обследование в начале и через полгода наблюдения.

У всех пациентов с идиопатическим ПМК после тщательного клинико-инструментального обследования были исключены органические заболевания внутренних органов, такие как ишемическая болезнь сердца, некоронарогенные заболевания сердца (миокардит, миокардиодистрофия, кардиомиопатия), заболевания щитовидной железы. Пациентам обеих групп проведено комплексное обследование в начале исследования и через 10 нед наблюдения. Исследование проводилось в ГКБ №40 (гл. врач – д-р мед. наук, проф. А.Я.Самохин), являющейся клинической базой кафедры госпитальной терапии №1 лечебного факультета МГМСУ.

Для выявления синдрома сосудистых нарушений использовали данные анамнеза и объективного обследования.

1. Липотимии.
2. Синкопальные состояния (ортостатического и вазовагального типа). Ортостатический тип обморока диагностировали при развитии синкопального состояния при перемене горизонтального положения на вертикальное. Вазовагальный тип обморока предполагали при развитии потери сознания у лиц с повышенной эмоциональной лабильностью под влиянием определенных факторов (психоэмоционального – вид крови, испуг, волнение; физическое – пребывание на жаре, в душном помещении, усталость и др.) [4].

3. Мигрень диагностировали в тех случаях, когда, по анамнестическим данным, у пациента имелось не менее 5 эпизодов приступообразной головной боли, соответствующих следующим критериям: продолжительность болей от 4 до 72 ч; наличие хотя бы 2 из следующих характеристик головной боли: односторонняя локализация, пульсирующий характер, средняя или высокая интенсивность, снижающая активность больного; усиление головной боли при монотонной физической работе и ходьбе; присутствие хотя бы одного из следующих сопутствующих симптомов: тошноты, рвоты, свето- и звукобоязни; наследственный характер головной боли [5].
4. Утренние или ночные головные боли проявлялись локализацией в затылочной области, носили тупой или распирающий характер и возникали ночью и/или утром сразу после пробуждения.
5. Головная боль напряжения определялась при наличии легкой или умеренной интенсивности двусторонней боли с преимущественной локализацией в лобной и затылочной областях, не усиливающейся при физической нагрузке и не сопровождающейся тошнотой или рвотой [5].
6. Изменение окраски кистей и стоп (бледность, гиперемия, цианоз, мраморный рисунок кожных покровов) выявляли при общем осмотре и по анамнезу.
7. Синдром Рейно – побледнение и похолодание пальцев рук и ног, сопровождающиеся болью на первом этапе, присоединением синюшности и усилением боли на втором, покраснением конечностей и стиханием боли на третьем [1].
8. Идиопатические периферические пастозность и/или отечность.

Для оценки тяжести синдрома сосудистых нарушений каждому симптому было присвоено определенное количество баллов: синкопальные состояния без или с липотимией – 2 балла, липотимия без синкопов – 1 балл, мигрень без или с наличием утренних головных болей – 2 балла, утренние головные боли при отсутствии мигрени – 1 балл, синдром Рейно без

или с дополнительными изменениями окраски и состояния кожных покровов – 2 балла, изменение окраски и состояния кожных покровов без синдрома Рейно – 1 балл, головная боль напряжения, головокружения, идиопатическая отечность или пастозность – по 1 баллу. В зависимости от количества баллов мы выделили 3 степени тяжести этого синдрома: 1–3 балла – легкая степень, 4–6 баллов – средняя и при сумме баллов 7–9 – тяжелая степень.

Геморрагический синдром диагностировали при наличии в анамнезе склонности к легкому образованию синяков, носовых кровотечений, длительных (более 7 дней) и/или обильных менструаций у женщин, кровоточивости десен. При наличии одного симптома констатировали минималь-

ную, 2 – среднюю и 3–4 симптомов – максимальную степень тяжести синдрома [11].

Результаты и обсуждение

У больных с ПМК после фармакотерапии отмечено достоверное уменьшение всех анализируемых клинических симптомов, при этом на фоне терапии препаратом «Магнерот®» более значительно по сравнению с плацебо уменьшились частота и степень тяжести сосудистых нарушений (табл. 1).

Клинически значимое уменьшение выраженности синдрома сосудистых нарушений отмечено у 71,3% больных с ПМК. В группе наблюдения частота сосудистых нарушений практически не изменилась. Синкопальные состояния были представлены обмороками с нейрогенным и ортостатическим

Таблица 1. Динамика частоты сосудистых нарушений (в %) у больных с ПМК на фоне терапии препаратом «Магнерот®» и в группе наблюдения

Симптом	Группа лечения (n=43)		Группа наблюдения (n=41)	
	до лечения	после лечения	исходные значения	через 6 мес
Сосудистые нарушения в конечностях:				
• синдром Рейно	87,4	43,5*	87,8	87,8
• изменение окраски кистей и стоп	83,7	34,9**	85,3	82,9
• идиопатические (пастозность/отеки)	27,9	7,08*	26,8	26,8
Мигрень	27,6	6,9*	24,2	26,8
Утренняя головная боль	46,0	4,6**	48,8	46,3
Головная боль напряжения	71,3	23,0**	75,6	73,2
Липотимия	62,1	13,8**	61,0	61,0
Синкопы	27,6	4,6*	24,2	21,9
Головокружения	73,6	43,7**	75,6	75,6

Примечание. Различия достоверны при сравнении результатов до и после лечения: * $p < 0,01$, ** $p < 0,001$.

Таблица 2. Динамика частоты сосудистых нарушений (в %) у пациентов с ПМК в зависимости от половой принадлежности на фоне терапии Магнеротом

Симптом	До лечения		После лечения	
	мужчины (n=24)	женщины (n=19)	мужчины (n=24)	женщины (n=19)
Сосудистые нарушения в конечностях:				
• изменение окраски кистей и стоп	87,5	94,7	33,3**	57,9**
• идиопатические (пастозность/отеки)	74,2	78,9	33,3**	36,8**
Мигрень	12,5	57,9*	4,2	21,0**
Утренняя головная боль	29,7	42,1	4,2**	10,5**
Головная боль напряжения	75,0	68,4*	29,2**	5,3***
Липотимия	58,3	68,4	24,6**	26,3*
Синкопы	20,8	36,8	4,8	5,3*
Головокружения	62,5	94,7*	25,0**	68,4*

Примечание. Различия достоверны при сравнении результатов у мужчин и женщин: * $p < 0,05$; до и после лечения: ** $p < 0,05$; до и после лечения у мужчин и у женщин: *** $p < 0,05$.

Таблица 3. Динамика частоты симптомов геморрагического синдрома (%) у больных с ПМК на фоне терапии Магнеротом и в группе плацебо-контроля

Симптом	Группа лечения (n=43)		Группа плацебо-контроля (n=41)	
	до лечения	после лечения	исходные значения	через 6 мес
Носовые кровотечения	30,2	23,9*	29,3	26,8
Склонность к возникновению синяков	44,2	34,9	43,9	43,9
Кровоточивость десен	74,4	0,08***	75,6	75,6
Длительные и/или обильные менструации	20,9	2,3**	19,5	19,5

Примечание. Различия достоверны при сравнении результатов до и после лечения: * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$.

механизмом, причем последние диагностированы в 3 раза реже. После лечения ортостатические синкопы не выявлены, а нейрогенные отмечены у 1 обследуемого.

Достоверно уменьшилась после терапии тяжесть сосудистых нарушений. Так, если до лечения легкая, средняя и тяжелая степени были диагностированы у 30,2, 55,9 и 13,9% лиц соответственно, то после лечения в 16,3% случаев сосудистые нарушения отсутствовали, в 2,5 раза увеличилось число лиц с легкой степенью тяжести, а тяжелая степень не выявлена.

Были выявлены некоторые особенности сосудистых нарушений у больных в зависимости от половой принадлежности (табл. 2).

До лечения у женщин идиопатические отеки и/или пастозность, утренняя головная боль и головокружения были диагностированы достоверно чаще, чем у мужчин. После лечения у женщин отмечено достоверное уменьшение частоты всех симптомов сосуди-

стных нарушений, кроме головокружений, у мужчин – сосудистых нарушений в конечностях, изменения окраски кожи кистей и стоп, утренней головной боли и головной боли напряжения, липотимий и головокружений. В группе плацебо-контроля частота сосудистых нарушений практически не изменилась.

Клинически значимая эффективность терапии на тяжесть сосудистых нарушений выявлена у 72,1% пациентов (70,8% мужчин и 73,7% женщин), эффективность, которая часто соответствует клинически значимой, – у 7,0% (только у 3 женщин), клиническое улучшение отсутствовало у 20,9% (у 29,2% мужчин и у 10,5% женщин).

У наблюдаемых пациентов имелись выраженные проявления геморрагического синдрома: носовые кровотечения, склонность к возникновению синяков, кровоточивость десен, длительные и/или обильные менструации. Необходимо отметить, что до лечения легкая степень достоверно чаще была диаг-

ностроирована у мужчин по сравнению с женщинами (41,7 и 10,5% соответственно), средняя степень отмечена практически одинаково часто у мужчин (58,3%) и женщин (57,9%), а тяжелая степень выявлена лишь у женщин (31,6%).

Изучая влияние препарата «Магнерот®» на течение геморрагического синдрома, необходимо отметить, что у пациентов достоверно снизилась частота всех его проявлений (табл. 3). В группе плацебо-контроля частота указанных симптомов через 6 мес практически не изменилась.

После лечения установлено достоверное уменьшение тяжести геморрагического синдрома. Так, число лиц без геморрагических нарушений увеличилось более чем в 7 раз, со средней степенью тяжести уменьшилось в 12 раз, а тяжелая степень не выявлена. Клинически значимая эффективность терапии на тяжесть геморрагического синдрома отмечена у 81,4% больных (75% мужчин и 89,5% женщин), а эффективность терапии, которая очень часто соответствует клинически значимому улучшению, – у 2,3%. Отмечено достоверное уменьшение частоты обильных и/или длительных менструаций – с 20,9 до 2,3%, носовых кровотечений – с 30,2 до 13,9%, исчезновение кровотоочивости десен – с 74,4% (33 человека) до 0%. Однако склонность к легкому образованию синяков практически не изменилась. Установлена положительная корреляционная взаимосвязь клинически значимого уменьшения тяжести геморрагических расстройств после лечения и исходной тяжести сосудистых и геморрагических нарушений.

Заключение

Эффект терапии препаратом «Магнерот®» проявляется в достоверном уменьшении частоты и степени тяжести сосудистых нарушений, геморрагического синдрома, уменьшении тяжести клинической картины в целом. Степень тяжести сосудистых нарушений у женщин была более выраженной как до, так и после лечения. При этом клинически значимая эффективность лечения была достаточно высокой – 72,1%. В группе плацебо-контроля не было зафиксиро-

вано достоверной динамики сосудистых изменений. У пациентов основной группы после терапии препаратом «Магнерот®» наблюдали достоверное уменьшение частоты большинства клинических проявлений и степени тяжести геморрагического синдрома. У женщин выявлена более значительная по сравнению с мужчинами степень тяжести геморрагического синдрома как до, так и после лечения. Клинически значимое уменьшение тяжести геморрагического синдрома выявлено у 81,4% больных, в равной степени у лиц обоего пола. У пациентов, не получавших терапии препаратами магния, через 6 мес не обнаружено изменений в проявлениях этого синдрома.

Литература

1. Вейн А.М., Соловьева А.Д., Недоступ А.В. Вегетативные нарушения при пролапсе митрального клапана. *Кардиология*. 2001; 35 (2): 55–8.
2. Мартынов А.И., Степура О.Б., Остроумова О.Д. и др. Пролапс митрального клапана. Ч. 1. Фенотипические особенности и клинические проявления. *Кардиология*. 1998; 36 (1): 72–80.
3. Мартынов А.И., Остроумова О.Д., Степура О.Б. Допплерэхокардиографическое исследование при заболеваниях сердечно-сосудистой системы. Метод. пособие. М., 1996; с. 26–32.
4. Ерохина Л.Г., Стаховская Л.В., Сасси Е.М. Синкопальные состояния при пролабировании митрального клапана. *Сов. мед.* 1987; 4: 11–4, 128.
5. Колосова О.А., Оситова В.В. Классификация головной боли. *Неврол. и психиат.* 1996; 3: 8–11.
6. Степура О.Б., Мельник О.О., Шехтер А.Б. и др. Результаты применения магниевои соли оротовой кислоты «Магнерот®» при лечении больных с идиопатическим пролапсом митрального клапана. *Рос. мед. вестн.* 1999; 2: 64–9.
7. Барышников Г.А. Дефицит магния и его коррекция при сердечно-сосудистых заболеваниях. *Клин. вестн.* 1994; 1: 28–31.
8. Святов И.С., Шилов А.М. Магний – природный антагонист кальция. *Клин. мед.* 1996; 3: 54–6.
9. Coghlean H.C., Rude R.K. Clinical manifestations of magnesium deficiency. *Miner Electrolyte Metab* 1993; 19 (4–5): 314.
10. Верткин А.Л., Вилковский Ф.А., Городецкий В.В. и др. Применение магния и оротовой кислоты в кардиологии. Метод. рекомендации, 1996.
11. Суханова Г.А. Выявление и коррекция нарушений гемостаза при мезенхимальных дисплазиях. Дис. ... канд. мед. наук. Барнаул, 1993; с. 235.
12. Баркаган З.С. Геморрагические заболевания и синдромы. М.: Медицина, 1998.