

На правах рукописи

**Куликова Инна Викторовна**

**ЭФФЕКТИВНОСТЬ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ  
ДЕФИЦИТА МАГНИЯ ПРЕПАРАТОМ МАГНЕ В6 У БОЛЬНЫХ  
САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА**

14.03.06 – Фармакология и клиническая фармакология

**АВТОРЕФЕРАТ**  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Волгоград – 2013

Работа выполнена в Государственном бюджетном образовательном  
учреждении высшего профессионального образования  
«Волгоградский государственный медицинский университет»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Научный руководитель:** Заслуженный деятель науки РФ, академик  
РАМН, доктор медицинских наук, профессор  
**Петров Владимир Иванович**

**Научный консультант:** доктор медицинских наук, профессор  
**Рогова Наталия Вячеславовна**

**Официальные оппоненты:** доктор медицинских наук,  
профессор, заведующий кафедрой клинической  
фармакологии, аллергологии и иммунологии с  
курсом ПДО ГБОУ ВПО «Ставропольский  
государственный медицинский университет»  
Министерства здравоохранения РФ  
**Батурин Владимир Александрович**

доктор медицинских наук,  
профессор заведующий кафедрой  
фармакологии ГБОУ ВПО «Астраханская  
государственная медицинская академия»  
Министерства здравоохранения РФ  
**Дубина Диляра Шагидуллаевна**

**Ведущая организация:** ГБОУ ВПО «Смоленская государственная  
медицинская академия» Министерства  
здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «\_\_» октября 2013 г. в \_\_\_\_ часов на заседании  
Диссертационного Совета Д 208.008.02 при Волгоградском государственном  
медицинском университете по адресу: 400131, г. Волгоград,  
пл. Павших борцов, 1.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Волгоградского  
государственного медицинского университета

Автореферат разослан «\_\_» \_\_\_\_\_ 2013 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,  
доктор биологических наук

**Бугаева Л.И.**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность темы исследования и степень ее разработанности

В настоящее время сахарный диабет (СД) является одной из наиболее актуальных проблем, стоящих перед медицинской наукой и здравоохранением во всем мире (Дедов И.И., Шестакова М.В., Сунцов Ю.И., 2008). Быстрый рост заболеваемости СД в последние десятилетия стал носить характер пандемии (Шишкина Н.С., Сунцов Ю.И., Болотская Л.Л. и соавт., 2005; Danaei G., Finucane M.M., Lu Y. et al., 2011). Количество больных в мире к 2011 г. достигло 347 млн. человек, и, согласно прогнозу, эта цифра возрастет до 552 млн. к 2030 году (Дедов И.И., Шестакова М.В., 2011; Danaei G., Finucane M.M., Lu Y. et al., 2011; Kahl S., Roden M., 2012). В Российской Федерации прослеживается похожая тенденция – так, в 2010 г. насчитывалось 3,16 млн. человек, а по прогнозу в ближайшие 20 лет будет зарегистрировано 5,81 млн. больных СД (Дедов И.И., Шестакова М.В., Аметов А.С. и соавт., 2011; Сунцов Ю.И., Болотская Л.Л., Маслова О.В. и соавт., 2011). Кроме этого, растут и социально-экономические потери, связанные с развитием тяжелых инвалидизирующих осложнений. Так, например, риск развития ишемической болезни сердца (ИБС) при СД2 возрастает в 2-5 раз, мозговых инсультов - в 3-4 раза, при этом смертность от ИБС - в 3-6 раз, а от цереброваскулярных заболеваний - в 2-3 раза превышает таковые показатели в общей популяции. Высокой распространенности достигли и микрососудистые осложнения диабета - риск потери зрения повышен в 10-25 раз, развития гангрены нижних конечностей в 20 раз, возникновение терминальной нефропатии с хронической почечной недостаточностью в 15-20 раз (Демидова Т.Ю., 2007).

Таким образом, стремительный рост распространенности СД, его влияние на уровень заболеваемости и преждевременной смертности во всех странах мира требует поиска новых возможных факторов, влияющих на патогенез данного заболевания вне зависимости от уже существующих концепций. В последние годы многие авторы указывают на то, что дефицита магния (ДМ) может играть важную роль в развитии и прогрессировании СД2. Особенно это актуально для пациентов трудоспособного возраста на начальных стадиях заболевания, когда еще высока вероятность предотвратить или замедлить появление сосудистых осложнений.

В настоящее время в зарубежных и отечественных исследованиях для коррекции гипомагниемии используют лекарственные препараты на основе неорганических солей магния (например, оксид или хлорид магния). Однако, основываясь на результатах экспериментальных исследований можно утверждать, что органические соли магния более эффективны в коррекции ДМ, особенно при их комбинировании с витамином В6. Удачным примером такого сочетания является препарат Магне В6. Он широко применяется неврологии, акушерстве и гинекологии, педиатрии, однако наибольший интерес представляет его применение в эндокринологии. Таким образом, одной из актуальных задач клинической фармакологии в области диабетологии является раннее выявление и адекватная фармакологическая коррекция дефицита магния у пациентов с СД2.

## **Цель исследования**

Повышение эффективности и улучшения качества терапии больных сахарным диабетом 2 типа с гипوماгнемией путем фармакологической коррекции дефицита магния.

## **Задачи исследования**

1. Оценить частоту встречаемости гипوماгнемии у больных с сахарным диабетом 2 типа – жителей города Волгограда.
2. Изучить эффективность и безопасность терапии Магне В6 («Санофи Винтроп Индустрия», Франция) в коррекции дефицита магния у пациентов сахарным диабетом 2 типа с гипوماгнемией.
3. Оценить влияние коррекции дефицита магния с помощью терапии Магне В6 на динамику показателей углеводного обмена и эффективность гипогликемической терапии у пациентов сахарным диабетом 2 типа с гипوماгнемией.
4. Оценить влияние коррекции дефицита магния с помощью терапии Магне В6 на липидный спектр пациентов сахарным диабетом 2 типа с гипوماгнемией.
5. Оценить влияние коррекции дефицита магния с помощью терапии Магне В6 на показатели коагулограммы пациентов сахарным диабетом 2 типа с гипوماгнемией.
6. Оценить влияние коррекции дефицита магния с помощью терапии Магне В6 на качество жизни пациентов сахарным диабетом 2 типа с гипوماгнемией.
7. Оценить влияние коррекции дефицита магния с помощью терапии Магне В6 на уровень тревоги и депрессии пациентов сахарным диабетом 2 типа с гипوماгнемией.

## **Научная новизна**

1. Впервые оценена частота встречаемости гипوماгнемии среди больных сахарным диабетом 2 типа – жителей города Волгограда, и изучено ее влияние на тяжесть и прогрессирование заболевания.
2. Впервые оценена скорость и степень коррекции дефицита магния у пациентов с сахарным диабетом 2 типа с помощью препарата Магне В6 («Санофи Винтроп Индустрия», Франция).
3. Впервые изучено влияние коррекции дефицита магния с помощью терапии Магне В6 на эффективность гипогликемической терапии у пациентов сахарным диабетом 2 типа.
4. Впервые определено влияние коррекции дефицита магния с помощью терапии Магне В6 на липидный обмен у пациентов с сахарным диабетом 2 типа.
5. Впервые определено влияние коррекции дефицита магния с помощью терапии Магне В6 на качество жизни, уровень тревоги и депрессии пациентов с сахарным диабетом 2 типа.

## **Теоретическая и практическая значимость работы**

В результате исследования определена эффективность перорального приема Магне В6 с целью коррекции недостатка магния у пациентов с СД2. Полученные результаты позволят включить в рекомендации дополнительное назначение Магне В6 с целью повышения эффективности лечения и

предотвращения или замедления прогрессирования заболевания. Кроме того, полученные данные позволят включить определение уровня магния плазмы и эритроцитов в обязательный перечень лабораторных исследований для пациентов с сахарным диабетом 2 типа.

Результаты проведенного исследования включены в материалы лекционных и практических занятий студентов и слушателей, обучающихся на кафедре клинической фармакологии и интенсивной терапии с курсами клинической фармакологии ФУВ, клинической аллергологии ФУВ Волгоградского государственного медицинского университета.

### **Методология исследования**

Планирование и проведение данной работы соответствует основным принципам и подходам исследовательской деятельности, которые ориентированы как на теоретическом познании, так и на решении практических задач. До начала исследования была выдвинута гипотеза, что распространенность дефицита магния в популяции больных СД2 – жителей г. Волгограда, достаточно высока. Мы предположили, что коррекция гипомагниемии препаратом Магне В6 может быть эффективной для контроля метаболических нарушений у пациентов с СД2 и улучшения качества их терапии. Для подтверждения выдвинутой гипотезы сначала был проведен поиск и анализ современных литературных данных, а затем осуществлен экспериментальный подход (клиническое исследование). Проведение клинического исследования основывалось на основных принципах биоэтики, правилах GCP («Good Clinical Practice») инициированных Хельсинской декларацией.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Назначение Магне В6 является эффективным и безопасным способом коррекции магниевых дефицита у пациентов с сахарным диабетом 2 типа.
2. Применение Магне В6 позволяет повысить эффективность гипогликемической терапии и ускорить достижение целевых значений гликозилированного гемоглобина.
3. Эффективная коррекция гипомагниемии с помощью препарата Магне В6 значительно улучшает качество жизни больных с сахарным диабетом 2 типа, снижает уровень тревоги и депрессии, что улучшает социально-культурную адаптацию пациентов.

### **Степень достоверности и апробация работы**

Достоверность полученных в исследовании результатов обеспечивалась достаточным количеством клинических наблюдений, однородностью изучаемой выборки пациентов, использованием современных методов и методик статистического анализа медицинских данных, а также научным обоснованием полученных результатов.

По теме диссертации опубликовано 14 научных работ, в том числе 6 статей в изданиях, рекомендованных ВАК РФ для работ по медицинским наукам. Фрагменты работы были представлены в виде докладов и обсуждены на ежегодных научных конференциях ВолГМУ (2009-2013гг.), заседаниях

Волгоградского общества фармакологов и клинических фармакологов с 2009-2013 год.

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Материалы и методы исследования**

Работа выполнена в дизайне открытого простого проспективного рандомизированного клинического исследования в параллельных группах в клинике кафедры клинической фармакологии и интенсивной терапии Волгоградского государственного медицинского университета с курсами клинической фармакологии ФУВ, клинической аллергологии ФУВ (ректор и заведующий кафедрой - академик РАМН, доктор медицинских наук, профессор В.И. Петров), в соответствии с перспективным планом научно-исследовательских работ. Региональным Независимым Этическим Комитетом (РНЭК) было одобрено проведение данного клинического исследования (заседание РНЭК от 5.09.2009 г., протокол № 101-2009). Замечаний и поправок к исходному протоколу РНЭК не было.

На I этапе для выявления распространенности гипомagneмии среди пациентов с СД2 по сравнению с здоровыми людьми, а так же для определения зависимости уровня магния от продолжительности диабета, нами было обследовано 150 человек (102 пациента с СД2, 48 пациентов без СД2), жителей г. Волгограда. Обязательным условием участия в исследовании являлось наличие информированного согласия.

На II этапе исследования, для оценки эффективности фармакологической коррекции дефицита магния препаратом Магне В6 в исследование было включено 34 пациента. Критериями включения являлись: возраст 18-75 лет; установленный диагноз сахарного диабета 2 типа (ВОЗ 1999-2006); уровень гликозилированного гемоглобина  $<7,5\%$ ; уровень магния в плазме  $<0,7$  ммоль/л, в эритроцитах  $<1,65$  ммоль/л; наличие добровольно подписанного согласия на участие в исследовании. Критериями исключения являлись: сахарный диабет 1 типа; другие специфические типы СД (генетические дефекты функции  $\beta$ -клеток, генетические дефекты действия инсулина, болезни экзокринной части поджелудочной железы, эндокринопатии, СД, индуцированный лекарственными препаратами или химическими веществами, инфекции, необычные формы иммунологически опосредованного диабета, другие генетические синдромы, сочетающиеся с СД); гестационный диабет; наличие тяжелых осложнений сахарного диабета 2 типа (лабильное течение, тяжелые сосудистые осложнения, такие как, диабетическая ретинопатия 2-3, диабетическая нефропатия с протеинурией или хронической почечной недостаточностью (ХПН), синдром диабетической стопы, автономная полинейропатия, постинфарктный кардиосклероз, планируемая или проведенная операция реваскуляризации коронарных артерий, сердечная недостаточность, перенесенный инсульт или преходящее нарушение мозгового кровообращения, окклюзионное поражение нижних конечностей); инсулинопотребная форма сахарного диабета 2 типа; наличие кетоацидоза и/или лактоацидоза в анамнезе, в результате которого потребовалась госпитализация; беременность и лактация; текущий прием или

прием за один месяц до включения в исследование препаратов магния; одновременный прием препаратов, провоцирующих гипوماгнмию (сердечный гликозиды, тиазидные и петлевые диуретики, гормональные контрацептивы, глюкокортикостероиды, цитостатики); фенилкетонурия; декомпенсированные заболевания и острые состояния, которые могут повлиять на участие в программе исследования; неспособность пациента адекватно оценивать свое состояние; хронический алкоголизм, наркомания, психические расстройства в анамнезе; индивидуальная непереносимость препаратов, используемых в исследовании; участие пациента в других клинических исследованиях в течение месяца до включения в данное исследование.

После рандомизации методом конвертов пациенты на II этапе исследования были распределены на группы. Пациенты группы №1 помимо базисной гипогликемической терапии Сиофором (метформина гидрохлорид) по 850 мг 2 раза в день дополнительно получали Магне В6 (лактата дигидрат совместно с пиридоксином гидрохлорида) по 2 таблетки 3 раза в день, пациенты 2 группы (группа сравнения) препараты магния не получали. Все группы были сопоставимы по полу, возрасту, длительности заболевания, наличию гипوماгнмии, состоянию углеводного, липидного обменов (Таблица 1). Длительность терапии в среднем составила 4 недели.

**Таблица 1. Исходная характеристика групп (общие данные)**

	<b>Группа 1(Магне В6+Сиофор), М± σ</b>	<b>Группа 2 (Сиофор), М± σ</b>	<b>р</b>
Средний возраст (лет)	53,73±4,91	55,18±6,23	p>0,05
Мужчины/Женщины(%)	11,76/88,24	17,65/82,35	p>0,05
Средняя продолжительность установленного диагноза СД 2(лет)	2,27 ±1,61	2,46±1,68	p>0,05

**Уровень магния в крови**

Уровень магния в плазме, ммоль/л	0,65±0,03	0,66±0,04	p>0,05
Уровень магния в эритроцитах, ммоль/л	1,34±0,16	1,37±0,16	p>0,05

**Состояние углеводного обмена**

Гликемия натощак, ммоль/л	6,35±0,23	6,31±0,25	p>0,05
ППГ, ммоль/л	8,61±0,57	8,57±0,47	p>0,05
HbA1c, %	7,14±0,20	7,13±0,23	p>0,05
Индекс НОМА-IR	4,87±0,29	4,83±0,31	p>0,05

**Состояние липидного обмена**

ОХ, ммоль\л	5,90±0,61	5,86±0,69	p>0,05
ТГ, ммоль\л	1,96±0,44	1,97±0,36	p>0,05
ЛПНП, ммоль\л	3,91±0,54	3,88±0,70	p>0,05
ЛПВП, ммоль\л	1,10±0,16	1,08±0,13	p>0,05
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	35,10±3,56	35,21±3,08	p>0,05

До начала исследования все пациенты получили информацию о важности рационального питания, в том числе и о продуктах, богатых магнием, об адекватном режиме физических нагрузок.

В течение всего исследования пациенты наносили врачу несколько плановых визитов. На Визите -1 (В-1) до начала лечения проводилось обследование с оценкой критериев включения и исключения, подписание

информированного согласия. На Визите 0 (В0) проводилась рандомизация и выдача препаратов. Затем визиты осуществлялись каждые 2 недели, то есть через 2 недели (В1), через 4 недели (В2), через 6 недель (В3) и так далее до нормализации уровня магния в крови. Запланированная в исследовании максимальная длительность терапии составляла 12 недель. Пациенты, которые не достигли бы целевых уровней магния в плазме и эритроцитах в течение данного периода, считались завершившими исследование.

Во время каждого визита проводился сбор жалоб, общий осмотр пациентов с измерением артериального давления, частоты сердечных сокращений, массы тела с расчетом ИМТ, ОТ, ОБ, определялась плазменная и эритроцитарная концентрации магния, тощачовые и постпрандиальные уровни сахара и инсулина крови, липидный спектр (ОХ, ЛПНП, ЛПВП, ТГ), коагулограмма.

В начале и в конце исследования, с целью выявления нежелательных явлений, оценивались показатели ОАК, ОАМ, биохимического анализа крови (билирубин, тимоловая проба, АЛАТ, АСАТ, мочевины, креатинин), теста на микроальбуминурию, а так же проводилась комплексная оценка качества жизни, наличия симптомов тревоги и депрессии.

Все клинические, инструментальные, лабораторные исследования, в том числе определение уровня магния в плазме и эритроцитах, проводились на базе кафедры клинической фармакологии и интенсивной терапии в НУЗ «ОКБ на станции Волгоград-1» ОАО «РЖД» г. Волгограда.

Для определения магния в плазме и эритроцитах использовали спектрофотометрический метод с помощью цветной реакции с титановым желтым.

Для измерения основных показателей углеводного обмена использовали следующие методы: 1. определения гликогемоглобина (HbA1c) в венозной крови использовался набор «ГЛИКОГЕМОТЕСТ» (ООО «Компания «ЭЛТА», Москва). Метод основан на принципе аффинного разделения гликированной и негликированной фракции гемоглобина гемолизата крови, с дальнейшим измерением оптических плотностей обеих фракций; 2. количественное определение глюкозы крови осуществляли глюкозооксидазным методом с помощью набора «ГЛЮКОЗА-ФКД» (ООО «Фармацевтика и клиническая диагностика», Москва); 3. Для количественного определения инсулина в сыворотке (плазме) применялся иммуноферментный анализ с использованием тест систем производства «DRG INSULIN ELISA KIT» (USA) на приборе Anthos 2020 (Labtec instruments); 4. Определение индекса НОМА-IR (Homeostasis model assessment) осуществлялось по формуле предложенной D.M. Matthews и соавт. (Matthews D.R., Hosker J.P., Rudenski A.S., 1985): Индекс НОМА-IR = (инсулин сыворотки натошак (мкЕД/мл) x глюкоза плазмы натошак (ммоль/л))/22,5.

Измерение основных показателей липидного обмена осуществлялось энзиматическим колориметрическим методом на спектрофотометре «PV-1251С» (Республика Беларусь) реагентами серии «Витал-Европа» («Витал Диагностика СПб», Санкт-Петербург): 1. для определения общего холестерина (ОХ) в сыворотке (плазме) крови использовали набор реагентов «ХОЛЕСТЕРИН-

ВИТАЛ»; 2. для *определения липопротеидов высокой плотности (ЛПВП)* использовался набор реагентов «HDL-ХОЛЕСТЕРИН-ВИТАЛ»; 3. для *измерения триглицеридов (ТГ)* использовался набор реагентов «ТРИГЛИЦЕРИДЫ-ВИТАЛ»; 4. значение *липопротеидов низкой плотности (ЛПНП)* определялось по формуле:  $ЛПНП = ОХ - ЛПВП - ТГ / 2,2$

Для определения степени ожирения рассчитывался индекс массы тела (ИМТ):  $ИМТ = \text{масса тела (кг)} / \text{рост}(\text{м}^2)$

Для определения типа ожирения и степени его выраженности измерялась окружность талии (ОТ). Измерение производилось сантиметровой лентой на уровне середины расстояния между вершиной гребня подвздошной кости и нижним боковым краем ребер. Окружность бедер (ОБ) также измеряли сантиметровой лентой на уровне больших вертелов бедренных костей.

Для определения основных показателей коагулограммы использовались реактивы фирмы Diagnostica Stago S.A.S. (France). Измерения производилось ручным методом.

Для оценки качества жизни (КЖ) использовался специальный опросник для пациентов с СД (Рогова Н.В., Бутранова О.И., 2007).

Для выявления и оценки тяжести тревоги и депрессии использовалась госпитальная шкала тревоги и депрессии HADS (Zigmond A. S., Snaith R.P., 1983), адаптированная М.Ю. Дробижевым в 1993 г. для использования в отечественной практике.

Определение микроальбуминурии осуществлялось с помощью тест-полосок Микраль-Тест («Рош Диагностика ГмбХ», ФРГ).

Тест на беременность проводился с помощью точной и быстрой системы Frautest EXPRESS («Human Diagnostics GmbH», Германия).

Вариационно-статистическая обработка полученных результатов проводилась общепринятыми методами с помощью программного пакета Excel 7.0 (Microsoft, USA), StatPlus 2009. Был произведен расчет средней арифметической (M), среднего квадратичного отклонения ( $\sigma$ ), количественные и качественные признаки так же представлялись в виде долей (%) и абсолютных чисел. Сравнение средних значений производилось методами непараметрической статистики. Статистически достоверным считалось различие между сравниваемыми рядами с уровнем достоверной вероятности 95 % ( $p < 0,05$ ) (Реброва О.Ю., 2002).

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

### Результаты изучения распространенности гипомagneмии среди больных с сахарным диабетом 2 типа и здоровых лиц

На I этапе обследовано 150 человек (46 мужчин, 104 женщины), из которых 102 пациента страдали сахарным диабетом 2 типа, а 48 человек были здоровы. Средний возраст пациентов с СД2 составил  $57,75 \pm 5,43$  лет, здоровых лиц -  $36,08 \pm 4,6$  лет. Пациенты, страдающие диабетом 2 типа, были распределены на три группы в зависимости от продолжительности заболевания. У пациентов 1 группы стаж заболевания был менее 5 лет, у пациентов 2 группы 5-10 лет, у

пациентов 3 группы длительность диабета составила более 10 лет, пациенты без СД2 были определены в 4 группу. В ходе исследования выявлено, что уровень магния в плазме у здоровых лиц в среднем составил  $0,93 \pm 0,14$  ммоль/л, в эритроцитах  $1,9 \pm 0,21$  ммоль/л, в то время как у всех обследованных пациентов с СД2 он был ниже на 25,8% в плазме, что составило  $0,69 \pm 0,08$  ммоль/л ( $p < 0,05$ ), и в эритроцитах на 21,1%, что составило  $1,5 \pm 0,19$  ммоль/л ( $p < 0,05$ ). Причем существовали некоторые различия распределения концентрации магния, как в плазме, так и в эритроцитах. Среди всех пациентов с СД2 в среднем 45 человек (44,12%) имели сниженный уровень магния и в плазме, и в эритроцитах, у 29 человек (28,43%) отмечалось снижение концентрации элемента только в эритроцитах, а у остальных 28 пациентов (27,45%) уровень магния был в пределах нормы. Таким образом, ДМ встречался у 72,55% пациентов, страдающих СД2.

У здоровых лиц, отмечалось следующее распределение уровня магния: у 3 человек (6,26%) концентрация магния была снижена в плазме и эритроцитах, у 5 человек (10,42%) снижение отмечалось только в эритроцитах, у остальных 40 человек (83,32%) уровень магния не выходил за пределы нормальных значений. Так, среди пациентов, не страдающих СД, дефицит магния встречался в 16,68% случаев. Результаты представлены на Рисунке 1 и Рисунке 2.



Рисунок 1. Характер распределения концентрации магния в плазме и эритроцитах у пациентов с СД2

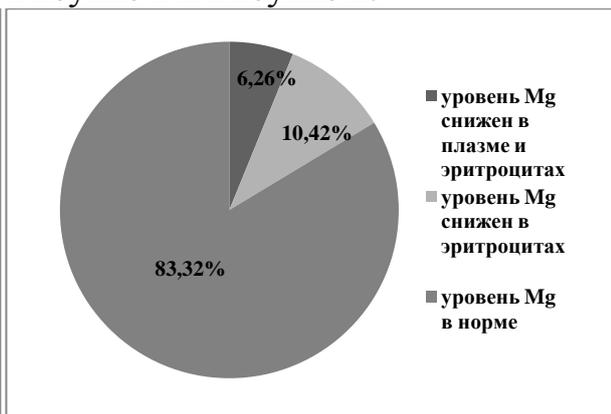


Рисунок 2. Характер распределения концентрации магния в плазме и эритроцитах у пациентов без СД2

Таким образом, у пациентов с СД2 отмечалась высокая частота встречаемости ДМ с достоверно низким уровнем магния в плазме и эритроцитах по сравнению с пациентами, не страдающими диабетом.

### **Определение зависимости уровня магния в плазме и эритроцитах от продолжительности сахарного диабета 2 типа**

В ходе исследования было выявлено, что у пациентов, страдающих СД2 более 10 лет (группа №3) уровень магния как в плазме, так и в эритроцитах был достоверно ниже в сравнении с пациентами, у кого стаж заболевания составил менее 10 лет (группа №1, группа №2) (Таблица 2).

**Таблица 2. Зависимость уровня магния в плазме и эритроцитах от продолжительности сахарного диабета 2 типа**

	Группа №1 (< 5 лет)	Группа №2 (5-10 лет)		Группа №3 (>10 лет)		
				p1-2		p1-3
Уровень магния в плазме, ммоль/л	0,71±0,09	0,69±0,08	0,183	0,63±0,07	0,001	0,011
Уровень магния в эритроцитах, ммоль/л	1,63±0,18	1,53±0,17	0,384	1,35±0,17	0,0001	0,001

Более того, существовали различия в характере распределения уровня магния в плазме и эритроцитах в зависимости от длительности диабета (Рисунок 3).

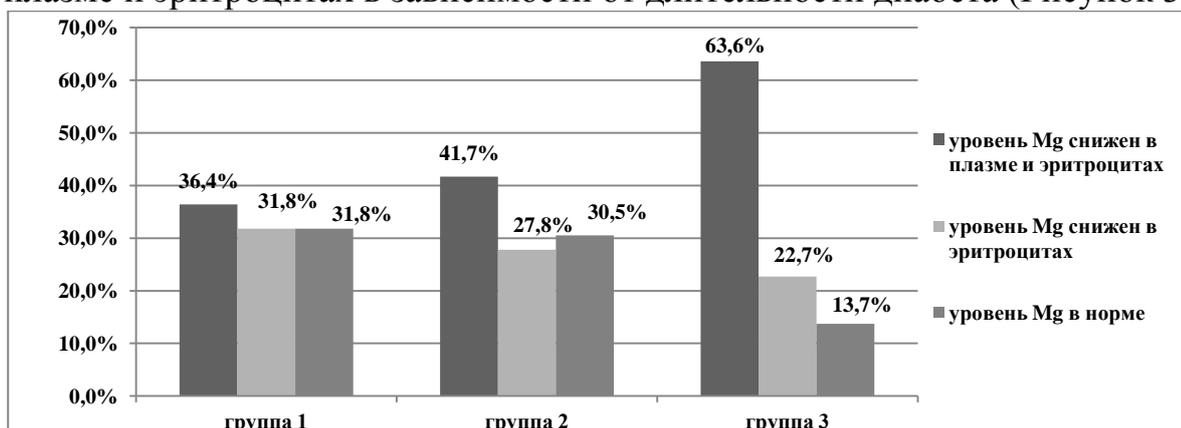


Рисунок 3. Характер распределения уровня магния в плазме и эритроцитах в зависимости от длительности диабета

Было выявлено, что практически все пациенты 3 группы (86,3%) имели дефицит магния, причем в 63,6% случаев (14 человек) сниженный уровень магния отмечался, как в плазме, так и в эритроцитах, а в 22,7% (5 человек) - только в эритроцитах. Во 2 группе у 69,5% пациентов обнаружен дефицит данного элемента, в 41,7 % случаев (15 человек) концентрация магния снижена в плазме и эритроцитах, в 27,8% (10 человек) - лишь в эритроцитах. У пациентов 1 группы наблюдалась следующая динамика: дефицит магния был выявлен у 68,2%, из них в 36,4% случаев (16 человек) уменьшенный уровень выявлен в плазме и эритроцитах, а в 31,8% случаев (14 человек) только в эритроцитах.

Таким образом, в ходе исследования было установлено, что с увеличением продолжительности, а соответственно и тяжести СД2, количество пациентов с дефицитом магния также возрастает. Кроме того, выявлено, что с увеличением стажа диабета, дефицит магния становился глубже. Наши результаты были сопоставимы с другими исследованиями, которые выявили обратную ассоциацию между уровнем магния плазмы, длительностью диабета, недостаточным контролем гликемии, а так же наличием осложнений и степени их выраженности (Sharma A., Dabla S., Agrawal R.P., 2007; Haddad N.S. and Zuhair S. 2010; Dasgupta A., Sarma D., Saikia U.K., 2012; Mishra S., Padmanaban P., Deepti G.N. et al., 2012).

### **Эффективность терапии Магне В6 в коррекции дефицита магния у пациентов с сахарным диабетом 2 типа**

Исходно на II этапе исследования у всех пациентов (34 человека) отмечалось снижение уровня магния в плазме среднем до 0,66±0,04 ммоль/л и в эритроцитах - до 1,36±0,15 ммоль/л, что было меньше на 5,71% и 17,58%

соответственно по сравнению с нормальными значениями. После курса терапии все пациенты 1 группы (Магне В6+Сиофор) (100%) достигли целевых значений концентрации магния в плазме и эритроцитах (в плазме 0,7 - 1,2 ммоль/л, в эритроцитах 1,65 – 2,65 ммоль/л) в течение 6 недель. Причем скорость коррекции в плазме и эритроцитах была разной (Таблица 3).

**Таблица 3. Скорость коррекции дефицита магния у пациентов 1 группы**

недели	эритроциты		плазма	
	п	%	п	%
2	3	17,65	13	76,47
4	12	70,59	4	23,53
6	2	11,76	-	-

**Таблица 4. Скорость коррекции дефицита магния у пациентов 2 группы**

недели	эритроциты		плазма	
	п	%	п	%
2	1	5,88	4	23,53
4	1	5,88	2	11,76
6	-	-	1	5,88

Таким образом, 88,24% пациентов достигли целевых значений уровня магния и в плазме, и в эритроцитах через 4 недели исследования. Поэтому для коррекции гипомagneмии у больных с СД2 средняя продолжительность терапии должна составлять 4 недели.

У пациентов 2 группы (Сиофор) также отмечалась нормализация уровня магния в плазме и в эритроцитах, однако выраженность и скорость этих изменений была значительно ниже (Таблица 4). Установлено, что лишь 2 пациента (11,76%) 2 группы достигли коррекции дефицита магния.

Таким образом, отсутствие фармакологической коррекции гипомagneмии не позволяет достичь целевых значений уровня магния в эритроцитах и плазме крови только алиментарным путем. Более того, было установлено, что при нормализации уровня магния в плазме, концентрация элемента в эритроцитах не всегда достигает целевых значений, а значит, сохраняется магнедефицитное состояние. Поэтому уровень магния в эритроцитах, как показатель, отражающий внутриклеточное содержания элемента в целом, является более информативным в выявлении недостатка магния в организме. Аналогичного мнения придерживаются и другие авторы, которые указывают, что большинство пациентов, имеющих нормальный уровень элемента в плазме, на самом деле имеют его дефицит (Спасов А.А., 2000; Акарачкова Е.С., 2009; Hans C.P., Sialy R., Bansal D.D., 2002).

Степень повышения концентрации магния так же имела свои различия, как между группами, так и внутри групп (Таблица 5).

**Таблица 5. Динамика показателей уровня магния в плазме и эритроцитах у пациентов сахарным диабетом 2 типа**

<b>Группа №1 (Магне В6 по 2 таб. 3 р/день+Сиофор 850 мг 2 р/день), М±σ</b>					
	В0	В1 (2 недели)		В2 (4 недели)	
			р		р
Плазма, ммоль/л	0,65±0,03	0,74± 0,08	0,001	0,83±0,11	0,001
Эритроциты, ммоль/л	1,34±0,16	1,62±0,19	0,001	1,82±0,14	0,001
<b>Группа №2 (Сиофор по 1 таб. (850 мг) 2 р/день), М±σ</b>					
Плазма, ммоль/л	0,66±0,04	0,67± 0,04	0,061	0,67±0,03	0,063
Эритроциты, ммоль/л	1,37±0,16	1,39± 0,15	0,064	1,42±0,14	0,002

Оценивая степень повышения концентрации магния, выявлено, что у пациентов, дополнительно принимающих Магне В6, через 4 недели терапии наибольшие изменения уровня магния произошли в эритроцитах. Здесь концентрация достоверно увеличилась на 0,47 ммоль/л ( $p < 0.05$ ), что в среднем составило 35,19% по сравнению с исходными значениями, в то время, как в плазме данный уровень поднялся на 0,18 ммоль/л ( $p < 0.05$ ), что составило 26,88%. Таким образом, пероральный прием таблетированной формы препарата Магне В6 оказывает более значимое влияние на коррекцию уровня магния в эритроцитах. Наши результаты были сопоставимы с данными, полученными Громовой О.А. и соавт. (2009), которые исследовали фармакокинетику магниевых препаратов и установили преимущество Магне В6 в достоверном повышении уровня магния в плазме и эритроцитах. Более того, авторы выявили, что прием таблетированной формы Магне В6 в значительной степени влияет на эритроцитарный уровень магния и удерживает его нормальную концентрацию длительное время.

Данные полученные у пациентов 2 группы, еще раз подтверждают, что лишь фармакологическая коррекция гипомагниемии может быть достоверно эффективной. Без терапии Магне В6 не возможно алиментарным путем получить нормализацию уровня магния в эритроцитах и плазме.

#### **Влияние терапии Магне В6 на состояние углеводного обмена у пациентов сахарным диабетом 2 типа**

Влияние на углеводный обмен было оценено по изменению уровня тощаковой и постпрандиальной гликемии. Исходно у всех пациентов регистрировалось субкомпенсированное состояние углеводного обмена с уровнем гликозилированного гемоглобина  $7,13 \pm 0,21\%$ . На фоне проводимой терапии отмечено достоверной снижение сахара крови натощак и после еды, однако, скорость и степень этих изменений была разной (Таблица 6).

Гликемия натощак у пациентов 1 группы, дополнительно принимающих Магне В6, через 2 недели снизилась на 0,68 ммоль/л ( $p < 0.05$ ), что составило 10,65%, через 4 недели терапии продолжала снижаться на 0,83 ммоль/л ( $p < 0.05$ ), что составило 13,09%, по сравнению с первоначальными значениями. У пациентов 2 группы гликемия натощак уменьшилась на 0,55 ммоль/л ( $p < 0.05$ ), что составило 8,76%, и на 0,62 ммоль/л ( $p < 0.05$ ), что составило 9,79%, соответственно по сравнению с исходными данными.

Постпрандиальная гликемия у пациентов 1 группы на фоне приема Магне В6 через 2 недели снизилась на 0,74 ммоль/л ( $p < 0.05$ ), что составило 8,61%, через 4 недели – на 0,88 ммоль/л ( $p < 0.05$ ), что составило 10,19%, по сравнению с исходным. Во 2 группе данный показатель снизился на 0,56 ммоль/л ( $p < 0.05$ ), что составило 6,52%, и на 0,69 ммоль/л ( $p < 0.05$ ), что составило 8,03%, соответственно. Сравнивая динамику уровня тощаковой и постпрандиальной гликемии между группами, были выявлены, достоверные различия только через 4 недели терапии.

Итак, при оценке динамики показателей углеводного обмена на фоне проводимой терапии, можно отметить нормализацию тощаковой и

постпрандиальной гликемии в обеих группах. Однако, у пациентов 1 группы, дополнительно получающих Магне В6, отмечалась более быстрая и значимая динамика основных показателей углеводного обмена, особенно гликемии натощак, что можно расценивать, как повышение эффективности гипогликемической терапии препаратом Магне В6. Эти результаты так же подтверждают важную роль и участие магния в углеводном обмене у пациентов с СД2.

**Таблица 6. Влияние проводимой терапии на показатели углеводного обмена у пациентов 1 группы и 2 группы**

Показатель	Группа №1 (Магне В6+Сиофор)									
	Исходно, М±σ	2 недели, М±σ				4 недели, М±σ				
			Δ от исхода	Δ% от исхода	р		Δ от исхода	Δ% от исхода	р (от исхода)	р (м/ду2 и 4 нед.)
Гликемия натощак, ммоль/л	6,35±0,23	5,68±0,19	-0,68	-10,65	0,001	5,52±0,18	-0,83	-13,09	0,002	0,019
ППГ, ммоль/л	8,61±0,57	7,86±0,29	-0,74	-8,61	0,001	7,73±0,21	-0,88	-10,19	0,002	0,067
Инсулинемия натощак, мкМЕ/мл	17,26±1,00	15,31±1,17	-1,95	-11,32	0,002	14,69±0,82	-2,57	-14,91	0,001	0,05
Инсулинемия постпрандиальная, мкМЕ/мл	45,94±1,81	46,28±1,31	0,34	0,74	0,477	46,71±1,41	0,78	1,70	0,064	0,126
Индекс НОМА-IR	4,87±0,29	3,87±0,38	-1,00	-20,62	0,001	3,61±0,25	-1,26	-25,80	0,002	0,019
Группа №2 (Сиофор)										
Гликемия натощак, ммоль/л	6,31±0,25	5,76±0,25	-0,55	-8,76	0,001	5,69±0,17	-0,62	-9,79	0,001	0,342
ППГ, ммоль/л	8,57±0,47	8,01±0,29	-0,56	-6,52	0,001	7,88±0,16	-0,69	-8,03	0,001	0,262
Инсулинемия натощак, мкМЕ/мл	17,22±0,90	15,59±1,09	-1,63	-9,46	0,001	15,34±0,75	-1,89	-10,96	0,001	0,256
Инсулинемия постпрандиальная, мкМЕ/мл	45,78±1,22	45,15±1,17	-0,63	-1,37	0,074	45,35±0,70	-0,43	-0,94	0,058	0,758
Индекс НОМА-IR	4,83±0,31	3,99±0,36	-0,84	-17,33	0,001	3,88±0,22	-0,95	-19,67	0,001	0,201

Уровень инсулина натощак снизился у всех больных, участвующих в исследовании. У пациентов 1 группы через 2 недели терапии концентрация инсулина снизилась на 1,95 мкМЕ/мл ( $p < 0.05$ ), что составило 11,32%, через 4 недели - на 2,57 мкМЕ/мл ( $p < 0.05$ ), что составило 14,91%, по сравнению с исходным, у пациентов 2 группы показатель уменьшился на 1,63 мкМЕ/мл ( $p < 0.05$ ), что составило 9,46% и на 1,89 мкМЕ/мл ( $p < 0.05$ ), что составило 10,96%, соответственно, причем данные межгрупповые различия стали достоверны через 4 недели.

Уровень постпрандиальной инсулинемии так же изменялся у пациентов обеих групп, однако, достоверных различий не достиг. Так, у пациентов 1 группы через 4 недели концентрация инсулина после еды повысилась на 0,78 мкМЕ/мл ( $p > 0.05$ ), что составило 1,70%, и снизилась у пациентов 2 группы на 0,43 мкМЕ/мл ( $p > 0.05$ ), что составило 0,94%.

Таким образом, у пациентов 1 группы на фоне фармакологической коррекции уровня магния происходит дополнительное снижение уровня инсулина натощак, что подтверждает его тесную взаимосвязь с действием

инсулина, а так же роль в уменьшение выраженности инсулинорезистентности. Наши результаты были сопоставимы с данными полученными Rosolova H. et al. (2000), которые продемонстрировали выраженную обратную корреляцию между уровнем сывороточного магния и уровнем глюкозы и инсулина натощак. Подобные результаты были получены и в других исследованиях (Huerta M.G., Roemmich J.N., Kington M.L. et al., 2005).

При оценке индекса НОМА-IR до начала исследования выявлено, что у всех пациентов отмечалась выраженная инсулинорезистентность (индекс НОМА-IR превышал на 75,1% свои нормальные значения). В ходе проведенного исследования, было выявлено снижение индекса в большей степени выраженное у пациентов 1 группы, дополнительно принимающих Магне В6. Так, через 4 недели терапии индекс НОМА-IR снизился у этих пациентов на 1,26 ( $p < 0.05$ ), что составило 25,8%, в то время, как у пациентов 2 группы произошло его уменьшение на 0,95 ( $p < 0.05$ ), что составило 19,67%, по сравнению с исходными данными. Через 4 недели разница между значениями индекса в группах стала достоверной.

Таким образом, на фоне коррекции гипомagneмии, мы выявили дополнительное снижение выраженности инсулинорезистентности. Эти данные так же подтверждают роль влияния магния на различные звенья единого патологического механизма – инсулинорезистентности. В исследовании, проведенном Rodriguez-Moran M. и Guerrero-Romero F. (2003), так же было показано, что на фоне коррекции уровня магния отмечалось повышение чувствительности к инсулину (достоверное снижение индекса НОМА-IR) и улучшение метаболического контроля (достоверное снижение уровня глюкозы натощак) у пациентов с СД2 по сравнению с контрольной группой.

#### **Влияние терапии Магне В6 на состояние липидного обмена у пациентов сахарным диабетом 2 типа**

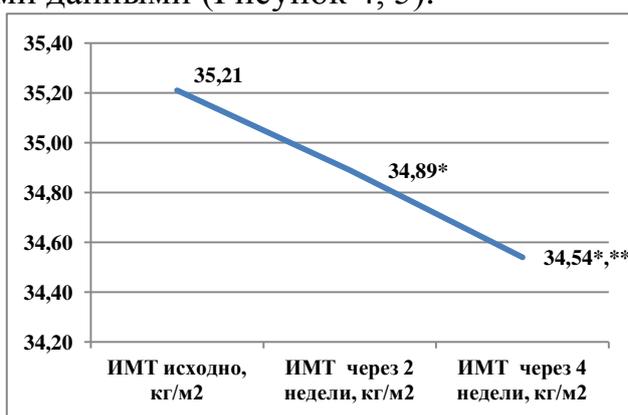
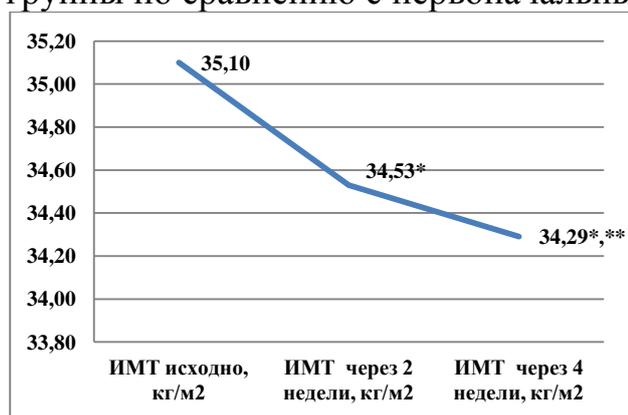
У всех пациентов, участвующих в исследовании, наблюдалась дислипидемия с высоким уровнем ОХ, ЛПНП, ТГ и несколько сниженным уровнем ЛПВП. На фоне проводимой терапии наблюдалась положительная динамика основных показателей липидного обмена, а значит и уменьшение риска развития микро- и макроангиопатий (Таблица 7). Через 4 недели у пациентов 1 группы ОХ снизился на 0,65 ммоль/л ( $p < 0.05$ ), что составило 10,95%; ЛПНП на 0,68 ммоль/л ( $p < 0.05$ ), что составило 17,39%; ТГ на 0,21 ммоль/л ( $p < 0.05$ ), что составило 10,96%; в то время, как уровень ЛПВП повысился на 0,13 ммоль/л ( $p < 0.05$ ), что составило 11,85%, по сравнению с исходными значениями, а у пациентов 2 группы данные показатели изменились соответственно на 0,52 ммоль/л ( $p < 0.05$ ), что составило 8,81%; на 0,48 ммоль/л ( $p < 0.05$ ), что составило 12,48%; на 0,18 ммоль/л ( $p < 0.05$ ), что составило 9,05%; так же произошло увеличение уровня ЛПВП на 0,05 ммоль/л ( $p > 0.05$ ), что составило лишь 4,5%. Таким образом, на фоне проводимой терапии пациенты не достигли целевых значений основных показателей липидограммы, возможно, связанного с непродолжительным периодом наблюдения. Но, несмотря на это отмечалось более выраженное снижение атерогенных фракций липопротеидов у

пациентов принимающих Магне В6, а так же достоверное повышение антиатерогенной фракции ЛПВП по сравнению с пациентами 2 группы. Данную динамику мы связываем как с прямым действием магния на процесс атерогенеза, так и опосредованным влиянием – через уменьшение степени ИР.

**Таблица 7. Влияние проводимой терапии на показатели липидного обмена у пациентов 1 и 2 группы**

Показатель	Группа №1 (Магне В6+Сиофор)									
	Исходно, М±σ	2 недели, М±σ				4 недели, М±σ				
			Δ от исхода	Δ% от исхода	p от исхода		Δ от исхода	Δ% от исхода	p от исхода	p м/ду2 и 4 нед.
ОХ, ммоль\л	5,90±0,61	5,56±0,43	-0,34	-5,79	0,017	5,26±0,42	-0,65	-10,95	0,003	0,005
ТГ, ммоль\л	1,96±0,44	1,87±0,27	-0,09	-4,77	0,224	1,75±0,16	-0,21	-10,96	0,048	0,014
ЛПНП, ммоль\л	3,91±0,54	3,57±0,46	-0,34	-8,73	0,015	3,23±0,46	-0,68	-17,39	0,003	0,003
ЛПВП, ммоль\л	1,10±0,16	1,15±0,14	0,04	3,78	0,102	1,23±0,13	0,13	11,85	0,011	0,017
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	35,10±3,56	34,53±3,12	-0,57	-1,61	0,011	34,29±3,31	-0,80	-2,29	0,001	0,036
ОТ, см	111,59±8,64	109,57±7,89	-2,02	-1,81	0,001	107,81±7,29	-3,78	-3,39	<0,001	0,011
ОТ/ОБ	0,94±0,07	0,92±0,07	-0,01	-1,52	0,008	0,92±0,06	-0,02	-1,83	0,002	0,004
<b>Группа №2 (Сиофор)</b>										
ОХ, ммоль\л	5,86±0,69	5,58±0,48	-0,28	-4,84	0,003	5,34±0,41	-0,52	-8,81	0,001	0,002
ТГ, ммоль\л	1,97±0,36	1,88±0,24	-0,09	-4,51	0,062	1,79±0,17	-0,18	-9,05	0,006	0,005
ЛПНП, ммоль\л	3,88±0,70	3,60±0,48	-0,28	-7,12	0,007	3,40±0,41	-0,48	-12,48	0,001	0,006
ЛПВП, ммоль\л	1,08±0,13	1,12±0,09	0,03	3,04	0,184	1,13±0,06	0,05	4,50	0,064	0,18
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	35,21±3,08	34,89±2,98	-0,32	-0,92	0,009	34,54±2,72	-0,67	-1,89	0,001	0,007
ОТ, см	110,83±8,60	110,19±8,61	-0,64	-0,58	0,055	108,76±7,82	-2,07	-1,87	<0,001	0,001
ОТ/ОБ	0,95±0,05	0,94±0,04	0	-0,33	0,26	0,93±0,04	-0,01	-1,44	0,002	0,007

В рамках нашего исследования установлено, что практически все пациенты имели I-II степень ожирения. Через 4 недели терапии произошло достоверное снижение ИМТ на 0,8 кг/м<sup>2</sup> (p<0.05), что составило 2,29% у пациентов 1 группы, и на 0,67 кг/м<sup>2</sup> (p<0.05), что составило 1,89% у пациентов 2 группы по сравнению с первоначальными данными (Рисунок 4, 5).

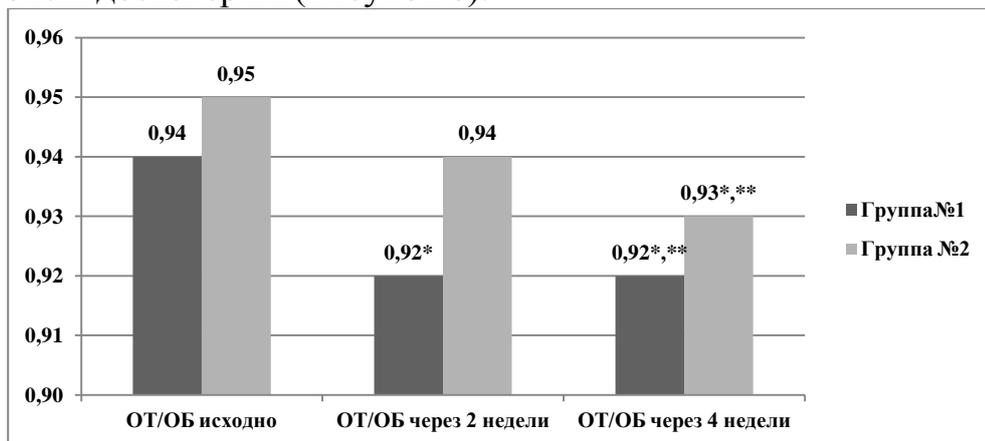


\* - p<0.05 в сравнении с исходом, \*\* - p<0.05 в сравнении между визитами

Рисунок 4. Динамика изменения ИМТ у пациентов 1 группы Рисунок 5. Динамика изменения ИМТ у пациентов 2 группы

Характер распределения жировой ткани оценивали по отношению ОТ/ОБ. Исходно у всех пациентов в среднем отмечалось повышение данного отношения до 0,94±0,06, что соответствовало абдоминальному ожирению (АО). Оценивая динамику изменения отношения ОТ/ОБ, было выявлено, что наибольших результатов также достигли пациенты 1 группы. Так, у этих больных соотношение ОТ/ОБ через 4 недели терапии снизилось на 0,02 (p<0.05), что

составило 1,83%, у пациентов 2 группы - на 0,01 ( $p < 0.05$ ), что составило 1,44% по сравнению с исходными значениями. Однако различия между группами не были достоверны (Рисунок 6).



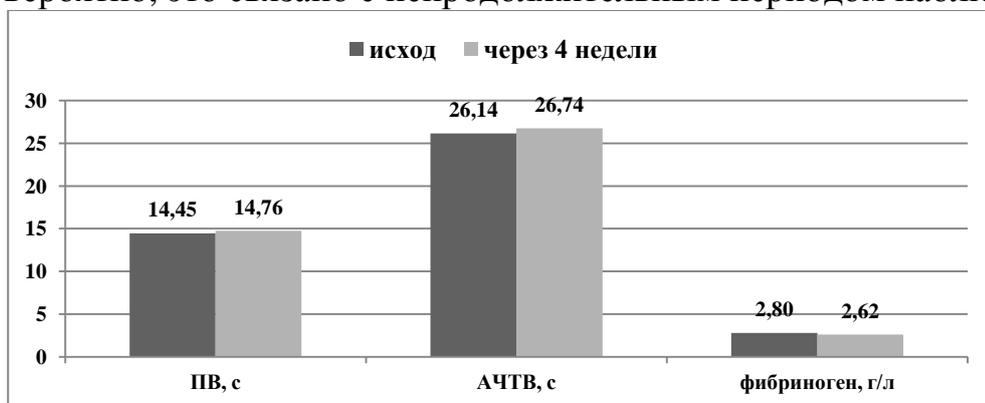
\* -  $p < 0.05$  в сравнении с исходом, \*\* -  $p < 0.05$  в сравнении между визитами

Рисунок 6. Динамика изменения ОТ/ОБ у пациентов 1 и 2 группы

Таким образом, добавление к стандартной гипогликемической терапии препарата Магне В6 оказало дополнительное положительное влияние на липидный обмен, в том числе и на уменьшении выраженности ожирения, а значит и на снижение ИР у пациентов с СД2 и с исходной гипомагниемией.

#### Влияние терапии Магне В6 на основные показатели коагулограммы

В ходе исследования установлено, что у всех пациентов основные показатели коагулограммы (ПВ, АЧТВ, фибриноген) были в пределах нормы. На фоне проводимой терапии через 4 недели у пациентов 1 группы отмечалось увеличение ПВ на 0,32 с ( $p > 0.05$ ), что составило 2,20%, АЧТВ на 0,59 с ( $p > 0.05$ ), что составило 2,27%, снижение уровня фибриногена на 0,18 г/л ( $p > 0.05$ ), что составило 6,54%. У пациентов 2 группы мы так же наблюдали соответствующее изменение показателей на 0,18 с ( $p > 0.05$ ), что составило 1,22%, на 0,28 с ( $p > 0.05$ ), что составило 1,06% и на 0,07 г/л ( $p > 0.05$ ), что составило 2,59% соответственно. Все показатели не выходили за уровни своих нормальных значений. Полученные изменения были не достоверны в обеих группах, вероятно, это связано с непродолжительным периодом наблюдения (Рисунок 7).



\* -  $p < 0.05$  в сравнении с исходом

Рисунок 7. Влияние терапии препаратами Сиофор+Магне В6 на показатели коагулограммы

Тем не менее, пациенты 1 группы, принимающие Магне В6, достигли лучших результатов даже в такие короткие сроки. По всей видимости, данная

положительная тенденция связана с комплексным влиянием магния, как непосредственно на систему гемостаза, так и опосредованно через снижение выраженности ИР, нормализацию уровня гликемии, инсулинемии (Аметов А.С., Соловьева О.Л., 2007; Громова О.А., Торшин И.Ю., Тетруашвилли Н.К. и соавт., 2009).

### Влияние терапии Магне В6 на качество жизни

При оценке исходных количественных показателей КЖ достоверных различий между группами не было, так данный параметр у пациентов 1 группы составил  $139,38 \pm 19,75$  балла, у пациентов 2 группы  $136,78 \pm 21,15$  балла. Таким образом, показатели общего КЖ по всем шкалам в начале лечения были ниже средне-популяционной нормы, рассчитанной для пациентов терапевтического профиля Волгоградской области, и являлись индикатором субкомпенсации углеводного обмена (Рогова Н.В., Бутранова О.И., 2007). В ходе исследования выявлено улучшение КЖ у всех участников исследования. Однако лучших результатов достигли пациенты 1 группы, принимающие Магне В6. В среднем общий показатель КЖ у этих больных уменьшился на 22,62 балла ( $p < 0,05$ ), что составило на 16,23%, у пациентов 2 группы на 6,11 балла ( $p > 0,05$ ), что составило 4,47% (Таблица 8).

**Таблица 8. Влияние проводимой терапии на показатели КЖ пациентов 1 группы и 2 группы**

Показатель	Группа №1 (Магне В6+Сиофор)				
	Исходно, М±σ	В конце исследования, М±σ	Δ	Δ%	p
КП, баллы	35,90±6,10	32,10±5,58	-3,80	-10,58	0,18
ЖКТ, баллы	51,66±3,31	44,26±3,05	-7,40	-14,32	0,109
ССС, баллы	44,33±2,39	36,92±2,25	-7,41	-16,72	0,068
КНК, баллы	42,70±2,68	39,24±2,70	-3,46	-8,10	0,066
ОЧ, баллы	36,07±2,33	31,53±2,12	-4,54	-12,59	0,109
ПФ, баллы	40,70±2,60	37,00±2,29	-3,70	-9,09	0,317
ПО, баллы	41,35±2,43	32,05±2,02	-9,30	-22,49	0,18
СА, баллы	69,50±5,45	56,90±5,00	-12,6	-18,13	0,019
С, баллы	49,30±2,73	38,60±2,27	-10,70	-21,70	0,109
Общий показатель КЖ, баллы	139,38±19,75	116,76±18,48	-22,62	-16,23	0,013
<b>Группа №2 (Сиофор)</b>					
КП, баллы	41,00±6,61	41,00±6,61	0	0	1
ЖКТ, баллы	55,8±3,15	50,38±3,06	-5,42	-9,71	0,273
ССС, баллы	44,92±2,24	42,90±2,26	-2,02	-4,50	0,109
КНК, баллы	37,22±2,49	36,28±2,39	-0,94	-2,53	0,414
ОЧ, баллы	31,73±1,98	32,17±1,97	0,44	1,39	1
ПФ, баллы	40,70±1,82	40,7±1,82	0	0	1
ПО, баллы	35,68±2,1	35,7±2,01	0,02	0,06	0,655
СА, баллы	69,21±5,40	64,75±5,32	-4,46	-6,44	0,176
С, баллы	48,55±2,61	47,38±2,7	-1,17	-2,41	0,655
Общий показатель КЖ, баллы	136,78±21,15	130,67±14,63	-6,11	-4,47	0,056

Примечание - КП - состояние кожных покровов, ЖКТ – желудочно-кишечный тракт, ССС – сердечно-сосудистая система, КНК – кровообращение в нижних конечностях, ОЧ – органы чувств, ПФ – половая функция, ПО – психологические особенности личности, СА – социальные аспекты адаптации и удовлетворенности медицинской помощью, С – сон

Такую умеренную динамику общего показателя КЖ также мы связываем с непродолжительным периодом наблюдения. Тем не менее, у пациентов 1 группы происходило более значимое снижение баллов по всем шкалам опросника. Так, в

конце исследования по шкале КП произошло снижение баллов на 10,58%, по шкале ЖКТ - на 14,32%, по шкале ССС - на 16,72%, по шкале КНК - на 8,1%, по шкале ОЧ - на 12,59%, по шкале ПФ - на 9,09%, но в большей степени произошли изменения по шкалам ПО - показатель снизился на 22,49%, показатель СА уменьшился на 18,13%, причем разница была достоверной, а по шкале С произошло снижение на 21,7%.

Пациенты 2 группы добились менее значимых результатов по всем шкалам по сравнению с первоначальными данными. Например, по шкале КП и ПФ изменений вообще не произошло, по шкале ЖКТ показатель снизился 9,71%, по шкале ССС - на 4,5%, по шкале КНК - на 2,53%, по шкале ОЧ - на 1,39%, по шкале ПО показатель снизился лишь на 0,06%, по шкале СА- на 6,44%, а по шкале С - на 2,41%.

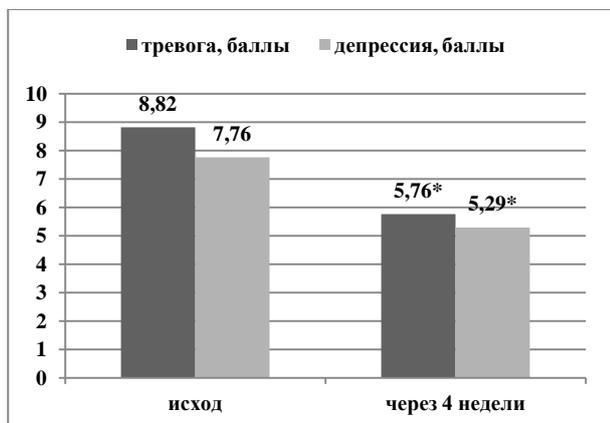
Таким образом, улучшение КЖ у всех пациентов мы связываем с влиянием проводимой терапии на углеводный обмен (нормализация уровня гликемии), выраженность ИР (повышение чувствительности периферических тканей к действию инсулина). Пациенты 1 группы достигли лучших результатов, что, вероятно, произошло за счет дополнительного положительного влияния восстановленного уровня магния, как, на выше перечисленные механизмы, так и на ряд других патологических изменений (эндотелиальную дисфункцию, воспалительный и оксидативный стресс, внутрисосудистую агрегацию тромбоцитов, нарушение нервно-мышечной передачи и сердечной возбудимости и др.). А более выраженные изменения в шкалах ПО, СА, С, подтверждают его влияние на нервную систему, в том числе, как антистрессорного фактора. Входящий в состав препарата витамин В6, например, также может играть определенную роль в уменьшении выраженности явлений полинейропатии, что нашло свое отражение в уменьшении баллов шкалы ОЧ.

### **Влияние терапии Магне В6 на уровень тревожности и депрессии**

В нашем исследовании у 85,3% пациентов отмечался повышенный уровень тревожности (преимущественно субклинически выраженный), а в 50% случаев он сочетался с депрессивным состоянием (субклинически выраженным). На фоне приема Магне В6 94,1% пациентов 1 группы достигли нормального уровня тревоги по шкале и в 100% нормального уровня депрессии по шкале через 4 недели терапии. Во 2 группе достоверных изменений не произошло - лишь 1 пациент (5,88%) достиг нормального уровня по шкале тревоги и еще 1 человек (5,88%) нормального уровня по шкале депрессии (Рисунок 8, 9).

Полученные данные доказывают зависимость состояния психоэмоциональной сферы жизнедеятельности человека от уровня магния. Вероятно, положительная роль иона связана с его влиянием на центральную нервную систему, реализуемая через различные молекулярные механизмы (например, путем торможения процессов возбуждения в ЦНС и снижение чувствительности организма к внешним воздействиям, влияние на содержание катехоламинов и др.) (Торшин И.Ю., Громова О.А., Гусев Е.И., 2009). Кроме этого, и пиридоксин, входящий в состав препарата, имеет самостоятельное стресспротекторное, антидепрессивное, антиастеническое действие, однако, учитывая его

незначительное содержание в таблетке, полученный эффект в большей степени связан с влиянием ионов магния (Гусев Е.И., Громова О.А., Никонов А.А. и соавт, 2007).



\* -  $p < 0.05$  в сравнении с исходом

Рисунок 8. Влияние терапии препаратом Магне В6+Сеофор на уровень тревоги и депрессии

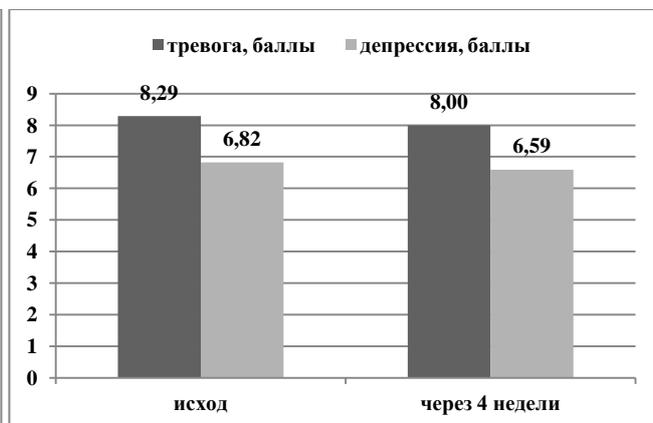


Рисунок 9. Влияние терапии препаратом Сеофор на уровень тревоги и депрессии

### Безопасность применяемой терапии

За время наблюдения лишь у двух пациентов из 1 группы, на фоне приема Магне В6 отмечалось появление диспепсических явлений. У одного пациента отмечался метеоризм, проявления которого купировались самостоятельно на 5 день приема препарата. У второго пациента отмечалась задержка стула (запор), которая так же купировалась самостоятельно на 4-5 день приема Магне В6. В последующем данные побочные явления не появлялись. У остальных пациентов, участвующих в исследовании неблагоприятных реакций выявлено не было. Значимых изменений в общеклинических, биохимических анализах крови и мочи не зарегистрировано. Таким образом, Магне В6 достаточно хорошо переносится и обладает высоким профилем безопасности.

Итак, в результате проведенного исследования установлено, что включение препарата Магне В6 в комплексную терапию СД2 повышает эффективность проводимой гипогликемической терапии (снижает уровень гликемии, тощаковой гиперинсулинемии), положительно влияет на липидный обмен (дополнительно снижает ОХ, ТГ, ЛПНП, достоверно повышает ЛНВП, снижает ИМТ, ОТ/ОБ), повышает чувствительность периферических тканей к действию инсулина (достоверно снижает индекс НОМА-IR, выраженность гиперинсулинемии, ОТ), улучшает КЖ, снижает уровень тревоги и депрессии. Учитывая влияние терапии Магне В6 на основные звенья развития и прогрессирования диабета, можно предположить его роль в предотвращении или замедлении развития макро- и микрососудистых осложнений. Таким образом, проведенное исследование доказывает целесообразное включение препарата Магне В6 в комплексную терапию пациентов с СД2 и гипомagneмией. Кроме того, учитывая высокую распространенность дефицита магния среди пациентов с СД2, зависимость уровня магния от продолжительности, а значит и от наличия

осложнений диабета, можно предложить определение уровня магния в плазме и эритроцитах, в качестве раннего предиктора развития осложнений СД2.

### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

#### **Выводы**

1. Среди больных сахарным диабетом 2 типа (жителей г. Волгограда) гипомagneмия встречается в 72,55% случаев.
2. Пациенты с длительным стажем заболевания (>10 лет) имеют более низкие концентрации магния в среднем на 10% в плазме и на 12,9% в эритроцитах по сравнению с больными, у которых продолжительность сахарного диабета 2 типа составляет менее 10 лет.
3. Фармакологическая коррекция дефицита магния у больных сахарным диабетом 2 типа препаратом Магне В6 («Санофи Винтроп Индустрия», Франция) позволяет достичь целевых уровней магния в плазме и эритроцитах у 88,24% пациентов через 4 недели терапии с повышением уровня магния в плазме на 26,88% и в эритроцитах на 35,19% по сравнению с исходными данными.
4. Прием Магне В6 в составе комплексной терапии позволяет повысить эффективность гипогликемических препаратов. Так, произошло снижение гликемии натощак у больных, получающих Магне В6 на 0,83 ммоль/л ( $p < 0.05$ ) через 4 недели терапии.
5. Применение Магне В6 в течение 4 недель у больных с сахарным диабетом 2 типа снижает инсулинорезистентность (индекс НОМА-IR) на 25,8% по сравнению с исходными значениями.
6. Применение препарата Магне В6 у пациентов с сахарным диабетом 2 типа в течение 4 недель повышает уровень ЛПВП на 11,85% по сравнению с исходным показателем.
7. При приеме Магне В6 у больных сахарным диабетом 2 типа в течение 4 недель ИМТ уменьшается на 2,29%, индекс ОТ/ОБ снижается на 1,83% по сравнению с исходными значениями.
8. Включение препарата Магне В6 в комплексное лечение больных сахарным диабетом 2 типа позволяет улучшить качество жизни у этих пациентов через 4 недели терапии (снижение суммы баллов по опроснику КЖ на 16,23%).
9. Применение препарата Магне В6 у пациентов с сахарным диабетом 2 типа снижает уровень тревоги у 94,1% пациентов и депрессии у 100% больных до их нормальных пределов.

#### **Практические рекомендации**

1. Рекомендовать включить определение уровня магния плазмы и эритроцитов в стандарты обследования пациентов с сахарным диабетом 2 типа.
2. Рекомендовать включить препарат Магне В6 по 2 таблетки 3 раза в день в комплексную терапию пациентов сахарным диабетом 2 типа с исходной гипомagneмией.
3. У больных сахарным диабетом 2 типа рекомендовать длительность приема Магне В6 – не менее 4 недель на 1 курс.

## **Перспективы дальнейшей разработки темы**

В дальнейшем планируется проведение сравнительного клинико-лабораторного исследования эффективности различных препаратов магния (зарегистрированных в Российской Федерации) у больных СД2 с гипомагниемией.

### **СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

#### **Список работ, рекомендованных ВАК**

1. Сравнительная эффективность антител к С-концевому фрагменту бета-субъединицы рецептора инсулина у больных сахарным диабетом типа 2 [Текст] / Н. В. Рогова, И. В. Куликова, В. И. Стаценко, А. Ю. Рязанова, С. А. Сергеева, О. И. Эпштейн // Вестник ВолГМУ. - 2011. - № 1. - С. 26-28.

2. Оценка качества жизни больных сахарным диабетом типа 2 как критерий эффективности фармакотерапии [Текст] / Н. В. Рогова, О. И. Бутранова, И. В. Куликова, В. И. Стаценко, В. О. Островская // Вестник ВолГМУ. - 2011. - № 1. - С. 111-114.

3. Влияние антител к С-концевому фрагменту бета-субъединицы рецептора инсулина на показатели качества жизни больных сахарным диабетом типа 2 [Текст] / Н. В. Рогова, И. В. Куликова, В. И. Стаценко, В. О. Островская // Вестник ВолГМУ. - 2011. - № 2. - С. 46-48.

4. Изучение назначений антибактериальных препаратов при фармакотерапии внебольничной пневмонии у пациентов с сахарным диабетом типа 2 [Текст] / Н. В. Рогова, Н. В. Шмидт, И. В. Куликова, В. О. Островская, В. И. Стаценко // Вестник ВолГМУ. - 2011. - № 3(39). - С. 33-36.

5. Влияние фармакологической коррекции препаратом Магне В6 на состояние углеводного обмена у пациентов с сахарным диабетом 2 типа [Текст] / Н.В. Рогова, И.В. Куликова, В.И. Стаценко, Е.В. Коровина, Е.И. Первый // Вестник ВолГМУ. - 2013. - №2(46). – С. 68-70.

6. Гипомагниемия, как один из патогенетических факторов прогрессирования сахарного диабета типа 2 [Текст] / Н.В. Рогова, И.В. Куликова, В.И. Стаценко, Е.В. Коровина, Е.И. Первый, А.А. Перминов, А.Ю. Рязанова // Вестник ВолГМУ. - 2013. - №3 (47). – С. 81-83.

#### **Другие публикации по теме диссертации**

7. Рязанова, А. Ю. Изменения показателей коагулограммы на фоне коррекции нарушений углеводного обмена у больных сахарным диабетом 2 типа с помощью терапии Батионом (антитела к С-концевому фрагменту рецептора инсулина) / А. Ю. Рязанова, И. В. Цыбульская // Материалы 67-й открытой науч.-практич. конф. молодых учёных и студ. с междунар. участием : «Актуальные проблемы экспериментальной и клинической медицины», 22-24 апреля, 2009. – Волгоград, 2009. - С. 210 – 211.

8. Цыбульская, И. В. Динамика показателей суточного мониторинга артериального давления у больных сахарным диабетом 2 типа с сопутствующей артериальной гипертензией на фоне терапии Батионом (антитела к С-концевому фрагменту рецептора инсулина) / И. В. Цыбульская, А. Ю. Рязанова // Материалы 67-й открытой науч.-практич. конф. молодых учёных и студ. с междунар. участием «Актуальные проблемы экспериментальной и клинической медицины», 22-24 апреля, 2009. – Волгоград, 2009. - С. 214 – 215.

9. Эффективность терапии Батионом (антитела к С-концевому фрагменту бета-субъединицы рецептора инсулина) в коррекции нарушений липидного обмена у больных сахарным диабетом типа 2 [Текст] / В. И. Петров, Н. В. Рогова, А. Ю. Рязанова, С. А. Сергеева, М. В. Качанова, Ю. А. Заболотнева, И. В. Цыбульская, О. И. Эпштейн // Лекарственный вестник. – 2009. - Т. 5, №1 (33). – С. 3-6.

10. Применение сверхмалых доз антител к С-концевому фрагменту бета-субъединицы рецептора инсулина для коррекции нарушений углеводного обмена у больных с сахарным диабетом типа 2 [Текст] / А. Ю. Рязанова, Н. В. Рогова, И. В. Куликова, С. А. Сергеева, М. В.

Качанова // Вестник ВолгГМУ. - 2010. - Приложение (Матер. II Всерос. научно-практ. семинара для молодых ученых). - С. 23-25.

11. Применение сверхмалых доз антител к С-концевому фрагменту бета-субъединицы рецептора инсулина для коррекции нарушения углеводного обмена у больных с сахарным диабетом типа 2 [Текст] / А. Ю. Рязанова, Н. В. Рогова, И. В. Куликова, С. К. Сергеева, М. В. Качанова, О. И. Эпштейн // Актуальные проблемы экспериментальной и клинической медицины : материалы 68-й открытой науч.-практ. конф. молодых учёных и студ. с междунар. участием, посвящ. 75-летию ВолгГМУ, 9-13 сент. 2010 г. / МЗ и соц. развития РФ, ВолгГМУ ; [под ред. В. И. Петрова ; редкол. : М. Е. Стаценко, С. В. Клаучек, В. Л. Загребин]. - Волгоград : Изд-во ВолгГМУ, 2010. – С. 205-206.

12. Куликова, И. В. Изучение показателей качества жизни у больных сахарным диабетом типа 2 [Текст] / И. В. Куликова // Актуальные проблемы экспериментальной и клинической медицины : материалы 69-й открытой науч.-практ. конф. молодых учёных и студ. с междунар. участием, 27-30 апр. 2011 г. / МЗ соц. развития РФ, ВолгГМУ ; [под ред. акад. РАМН В. И. Петрова ; редкол. : М. Е. Стаценко, А. В. Смирнов, В. Л. Загребин]. - Волгоград : Изд-во ВолгГМУ, 2011. - С. 224-225.

13. Куликова, И. В. Влияние коррекции уровня магния крови на липидный профиль пациентов с сахарным диабетом 2 типа [Текст] / И. В. Куликова, А. А. Перминов, Н. И. Чепурная // Российский кардиологический журнал. - 2013. – Т.100, № 2. - приложение 2. – С. 73.

14. Куликова, И.В. Влияние фармакологической коррекции дефицита магния препаратом МагнеВ6 у больных сахарным диабетом 2 типа на эффективность антигипертензивной терапии по данным суточного мониторирования артериального давления [Текст] / И.В. Куликова, А.А. Перминов, Н.И. Чепурная // Актуальные проблемы экспериментальной и клинической медицины : материалы 71-ой открытой науч.-практ. конф. молодых учёных и студ. ВолгГМУ с междунар. участием, 24-27 апр. 2013 г. / МЗ соц. развития РФ, ВолгГМУ ; [под ред. акад. РАМН В. И. Петрова ; редкол. : М. Е. Стаценко, А. В. Смирнов, В. Л. Загребин]. - Волгоград : Изд-во ВолгГМУ, 2013. – С. 216-217.

#### **СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ СОКРАЩЕНИЙ**

АЛАТ и АСАТ – аланиновая и аспаргиновая трансаминаза

АЧТВ – активированное частично тромбопластиновое время

ДМ – дефицит магния

ДР – диабетическая ретинопатия

ИМТ - индекс массы тела

Индекс НОМА-IR - Homeostasis model assessment insulin resistance

ИР - инсулиновая резистентность

КЖ- качество жизни

КНК - кровообращение в нижних конечностях

КП - состояние кожных покровов

ЛПВП и ЛПНП - липопротеины высокой и низкой плотности

ОАК и ОАМ - общий анализ крови и мочи

ОТ и ОБ - окружность талии и бедер

ОХ - общий холестерин

ОЧ - органы чувств

ПВ – протромбиновое время

ПО - психологические особенности личности

ПФ - половая функция

С - сон

СА - социальные аспекты адаптации и удовлетворенности медицинской помощью

СД2 - сахарный диабет 2 типа

ТГ - триглицериды

НbA1c - гликозилированный гемоглобин

Куликова Инна Викторовна

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ ДЕФИЦИТА  
МАГНИЯ ПРЕПАРАТОМ МАГНЕ В6 У БОЛЬНЫХ  
САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

14.03.06 - Фармакология и клиническая фармакология

*Автореферат  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук*

Подписано в печать 12.09.2013 г. Формат 60x84/16. Печать офсетная  
Усл.-печ. л. \_\_. Усл. изд. л. \_\_. Тираж 100 экз. Заказ \_\_

Волгоградский государственный медицинский университет.  
400131, Волгоград, пл. Павших борцов, 1.

Издательство ВолгГМУ.  
400006, Волгоград, ул. Дзержинского, 45.