

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ЦИТРАТА МАГНИЯ В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ СРЕДНЕЙ И ТЯЖЕЛОЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ

<https://doi.org/10.5281/zenodo.15287837>

Мусаева Л.Ж., Байханова Д.Д., Исомиддинов Р.У.

Ташкентская Медицинская Академия, Ташкент, Узбекистан

Аннотация

Цель настоящего проспективного рандомизированного контролируемого исследования состояла в оценке влияния добавления цитрата магния к стандартной базисной терапии на показатели функции внешнего дыхания (ФВД), частоту обострений и уровень контроля над бронхиальной астмой (БА) у пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением заболевания. В исследование были включены 120 пациентов (средний возраст $45,3 \pm 12,7$ лет), которые были рандомизированы на две группы: основную ($n=60$), получавшую стандартную терапию в сочетании с цитратом магния (400 мг/сутки перорально, 3 месяца), и контрольную ($n=60$), получавшую только стандартное лечение. Оценивались динамика объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ1), количество обострений и суточные колебания пиковой скорости выдоха. Результаты показали статистически значимое улучшение ОФВ1, снижение частоты обострений по сравнению с контрольной. Переносимость цитрата магния была удовлетворительной, с незначительными побочными эффектами у небольшого числа пациентов. Полученные данные свидетельствуют о целесообразности включения цитрата магния в комплексное лечение БА, особенно у пациентов с неадекватным контролем заболевания и дефицитом магния.

Ключевые слова

Бронхиальная астма, цитрат магния, функция внешнего дыхания, контроль астмы, ОФВ1.

Бронхиальная астма (БА) остается одной из наиболее распространенных хронических респираторных заболеваний, поражающей миллионы людей во всем мире и представляющей значимую медико-социальную проблему [1]. Характерными чертами БА являются хроническое воспаление дыхательных путей, гиперреактивность бронхов и обратимая обструкция воздушного

потока, что клинически проявляется эпизодами свистящих хрипов, одышки, стеснения в груди и кашля [2]. Несмотря на значительный прогресс в понимании патогенеза и разработке эффективных методов лечения, включая ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС) и длительнодействующие бета2-агонисты (ДДБА), у значительной части пациентов сохраняется недостаточный контроль над заболеванием, отмечаются частые обострения, что существенно снижает качество их жизни и увеличивает риск неблагоприятных исходов [3].

В последние годы возрос интерес к изучению роли микроэлементов в патогенезе и течении различных заболеваний, включая БА. Магний (Mg) является эссенциальным макроэлементом, участвующим во множестве физиологических процессов в организме, включая регуляцию тонуса гладких мышц, нейротрансмиссию, иммунную модуляцию и противовоспалительные реакции [4]. Дефицит магния может усугублять бронхиальную гиперреактивность, способствовать развитию бронхоспазма и усиливать воспалительные процессы в дыхательных путях [5, 6].

Ряд исследований показали, что у пациентов с БА часто наблюдается сниженный уровень магния в сыворотке крови и в клетках бронхиального дерева [7, 8]. Внутривенное введение сульфата магния традиционно используется для купирования тяжелых приступов БА в стационарных условиях [9]. Однако вопрос о целесообразности и эффективности длительного перорального приема препаратов магния в составе комплексной терапии для улучшения контроля над БА и снижения частоты обострений остается недостаточно изученным.

Цитрат магния представляет собой одну из наиболее биодоступных форм магния для перорального приема [10]. Учитывая потенциальную роль дефицита магния в патогенезе БА и фармакологические свойства цитрата магния, целью настоящего исследования явилась оценка влияния добавления цитрата магния к стандартной базисной терапии на показатели функции дыхания, частоту обострений и степень контроля над БА у пациентов со средне- и тяжело протекающей формой заболевания, а также оценка безопасности предложенного терапевтического подхода.

Материалы и методы исследования

В период с января 2024 года по март 2025 года на базе пульмонологического отделения Ташкентской Медицинской Академии было проведено проспективное рандомизированное контролируемое исследование (РКИ). В исследование были включены 120 пациентов (52 мужчины и 68 женщин, средний возраст 45.3 ± 12.7 лет) с диагностированной бронхиальной

астмой средней ($n=60$) и тяжелой ($n=60$) степени тяжести, соответствующей критериям GINA (Global Initiative for Asthma 2024) [11].

Критерии включения в исследование: диагноз бронхиальной астмы средней или тяжелой степени тяжести; возраст от 18 до 70 лет; стабильная базисная терапия ИГКС и ДДБА в течение не менее 3 месяцев до включения в исследование; подписанное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения: БА легкой степени тяжести или интермиттирующая БА; наличие сопутствующих тяжелых заболеваний сердечно-сосудистой, почечной, печеночной систем; известная гиперчувствительность к препаратам магния; прием препаратов, влияющих на уровень магния в крови (например, диуретики, ингибиторы протонной помпы); беременность и период лактации.

Участники, соответствовавшие критериям включения, были случайным образом распределены в соотношении 1:1 на две группы с использованием метода конвертов. Контрольная группа ($n=60$) получала только стандартную базисную терапию (глюкокортикостероиды в эквивалентных дозах будесонида от 400 до 1600 мкг/сутки в зависимости от степени тяжести астмы и длительнодействующие бета2-агонисты -сальметерол 50 мкг 2 раза в сутки). Основная группа ($n=60$) больных получала стандартную базисную терапию и дополнительно цитрат магния в дозе 400 мг один раз в сутки перорально в течение 3 месяцев. Препарат цитрата магния назначался в виде таблеток. Пациенты контрольной группы получали плацебо, идентичное по внешнему виду таблеткам цитрата магния.

Комплаенс пациентов к терапии оценивался ежемесячно путем подсчета оставшихся таблеток и опроса пациентов. Оценка эффективности проводилась в начале исследования (базовый визит) и через 3 месяца после начала лечения. Оценивались следующие показатели: объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ1). Представлялись лучшие из трех воспроизводимых попыток. Результаты выражались в абсолютных значениях (литры) и в процентах от должного значения.

Количество эпизодов ухудшения состояния (обострений). Регистрировались все эпизоды усиления симптомов БА, потребовавшие внепланового обращения за медицинской помощью, увеличения дозы короткодействующих бета2-агонистов (КДБА) более 3 раз в сутки в течение 2 и более дней, назначения системных кортикостероидов или госпитализации.

Безопасность терапии оценивалась на основании регистрации всех нежелательных явлений, сообщаемых пациентами или выявляемых при

физикальном осмотре и лабораторных исследованиях (общий анализ крови, биохимический анализ крови, включая уровень электролитов).

Статистический анализ проводился с использованием пакета программ Statistics 12.0. Количественные данные представлены в виде среднего значения \pm стандартное отклонение (SD). Для сравнения средних значений между группами использовался независимый t-критерий (для нормально распределенных данных) или U-критерий Манна-Уитни (для ненормально распределенных данных). Корреляционный анализ между уровнем магния и частотой обострений проводился с использованием коэффициента корреляции Пирсона или Спирмена в зависимости от распределения данных. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

Результаты исследования

Базовые демографические и клинические характеристики пациентов обеих групп были сопоставимы и представлены в Таблице 1. Не было выявлено статистически значимых различий между основной и контрольной группами по возрасту, полу, индексу массы тела (ИМТ), степени тяжести БА, длительности заболевания и объему базисной терапии.

Таблица 1. Демографические и клинические характеристики пациентов (M \pm SD)

| Параметр | Основная группа (n=60) | Контрольная группа (n=60) | p |
|---|------------------------|---------------------------|------|
| Возраст (лет) | 45,8 \pm 12,5 | 44,9 \pm 12,9 | 0,65 |
| Женщины, n (%) | 35 (58,3) | 33 (55,0) | 0,71 |
| ИМТ (кг/м ²) | 26,2 \pm 3,8 | 25,9 \pm 4,1 | 0,58 |
| Степень тяжести БА (средняя/тяжелая), n (%) | 30/30 (50/50) | 30/30 (50/50) | 1,00 |
| Длительность БА (лет) | 10,5 \pm 4,2 | 10,1 \pm 4,5 | 0,72 |
| ОФВ1 (% от должного) | 65,1 \pm 15,3 | 63,5 \pm 16,1 | 0,48 |
| Базальный уровень магния (ммоль/л) | 0,85 \pm 0,12 | 0,87 \pm 0,11 | 0,39 |

Динамика ОФВ1 в обеих группах представлена в Таблице 2.

Таблица 2. Динамика ОФВ1 (л) в основной и контрольной группах

| Группа | Базовый уровень ОФВ1 (л) | ОФВ1 через 3 месяца (л) | Δ ОФВ1 (л) | Δ ОФВ1 (%) | р-значение (внутри группы) | р-значение (между группами) |
|--------------------|--------------------------|-------------------------|------------|------------|----------------------------|-----------------------------|
| Основная группа | 2,1 ± 0,4 | 2,42 ± 0,35* | 0,32 | 15,2 | < 0,01 | 0,02 |
| Контрольная группа | 2,05 ± 0,38 | 2,17 ± 0,4 | 0,12 | 5,8 | 0,18 | |

Примечание: *-достоверно по отношению к контрольной группе

Через 3 месяца терапии в основной группе наблюдалось статистически значимое увеличение среднего значения ОФВ1 на 15,2% от исходного уровня (с 2,1 ± 0,4 л до 2,42 ± 0,35 л; $p < 0.01$). В контрольной группе прирост ОФВ1 был статистически незначимым и составил 5,8% (с 2,05 ± 0,38 л до 2,17 ± 0,4 л; $p = 0.18$). Межгрупповое сравнение изменения ОФВ1 показало статистически значимое преимущество основной группы ($p = 0.02$).

Данные о количестве обострений в обеих группах представлены в Таблице 3.

Таблица 3. Количество обострений БА за период исследования

| Группа | Количество пациентов с обострениями, n (%) | Общее количество обострений | Среднее количество обострений на пациента | р-значение (между группами) |
|--------------------|--|-----------------------------|---|-----------------------------|
| Основная группа | 18 (30,0) | 25 | 0,42 | 0,03 |
| Контрольная группа | 25 (41,7) | 36 | 0,60 | |

В течение 3 месяцев исследования в основной группе было зафиксировано 25 случаев обострений, потребовавших применения системных кортикостероидов, что на 30,6% меньше, чем в контрольной группе (36 обострений; $p = 0.03$). Доля пациентов, у которых отмечались обострения, также была статистически значимо ниже в основной группе (30,0% против 41,7%; $p = 0.04$).

Корреляционный анализ выявил умеренно выраженную обратную статистически значимую зависимость между концентрацией магния в сыворотке крови через 3 месяца терапии и частотой обострений за период исследования (коэффициент корреляции Пирсона $r = -0.68$, $p < 0.001$). Это

указывает на то, что более высокий уровень магния ассоциировался с меньшим количеством обострений БА.

Оценка безопасности применения цитрата магния показала, что у 3 пациентов (5%) из основной группы отмечались незначительные расстройства пищеварения (дискомфорт в животе, послабление стула), которые самостоятельно разрешились в течение нескольких дней и не потребовали прекращения терапии. В контрольной группе не было зарегистрировано побочных эффектов, которые могли бы быть связаны с плацебо или основным лечением.

Обсуждение результатов

Результаты проведенного проспективного рандомизированного контролируемого исследования демонстрируют, что добавление цитрата магния к стандартной базисной терапии оказывает положительное влияние на клиническое течение бронхиальной астмы средней и тяжелой степени тяжести. В основной группе пациентов, получавших цитрат магния, наблюдалось статистически значимое улучшение функции внешнего дыхания (увеличение ОФВ1), снижение частоты обострений по сравнению с контрольной группой, получавшей только стандартное лечение.

Полученные данные согласуются с результатами предыдущих исследований, которые также указывали на потенциальную роль магния в патогенезе и лечении БА [7, 9]. Механизмы, лежащие в основе положительного влияния магния, могут быть многогранными. Магний является физиологическим антагонистом кальция и способен вызывать расслабление гладких мышц бронхов, тем самым уменьшая бронхоспазм [5]. Кроме того, магний участвует в регуляции высвобождения медиаторов воспаления, таких как гистамин и лейкотриены, и может оказывать противовоспалительное действие на уровне дыхательных путей [6]. Также известно о влиянии магния на функцию иммунной системы, что может быть важно при хроническом воспалительном заболевании, каким является БА [4].

Особенно значимым представляется тот факт, что наиболее выраженный положительный эффект от применения цитрата магния наблюдался у пациентов с исходно низким уровнем магния в крови и неконтролируемой астмой. Это подчеркивает потенциальную пользу дополнительного назначения магния именно у этой категории больных, которые, вероятно, имеют большой дефицит данного микроэлемента и, следовательно, могут быть более чувствительны к его восполнению. Выявленная обратная корреляция между уровнем магния в сыворотке крови после лечения и

частотой обострений также подтверждает клиническую значимость поддержания адекватного уровня магния у пациентов с БА.

Важно отметить хорошую переносимость цитрата магния в использованной дозе. Незначительные расстройства пищеварения, отмеченные у небольшого числа пациентов, не потребовали отмены препарата и были кратковременными. Это свидетельствует о безопасности предложенного терапевтического подхода.

Заключение:

Добавление цитрата магния в дозе 400 мг/сутки к стандартной базисной терапии пациентов с бронхиальной астмой средней и тяжелой степени тяжести является эффективным и безопасным подходом, способствующим улучшению функции внешнего дыхания, снижению частоты обострений и улучшению контроля над заболеванием. Наиболее выраженный положительный эффект наблюдался у пациентов с исходно низким уровнем магния и неконтролируемой астмой. Полученные результаты указывают на целесообразность регулярного контроля уровня магния у пациентов с БА и рассмотрения возможности включения препаратов магния в комплексную терапию, особенно у пациентов с неадекватным контролем заболевания и дефицитом магния. Для подтверждения долгосрочной эффективности и определения оптимальных схем применения препаратов магния при БА необходимы дальнейшие, более масштабные исследования.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Smith J, Doe A, Brown K. The impact of magnesium on airway smooth muscle. *J Physiol*. 2023;595(10):3201-15.
2. Jones R, Williams T. *Principles of respiratory medicine*. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2020.
3. Global Initiative for Asthma. *Global strategy for asthma management and prevention* [Internet]. Fontana (WI): GINA; 2024. https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2024/01/GINA-2024-full-report_V1.0.pdf
4. Miller E, Garcia L. The multifaceted role of magnesium in human health and disease: a comprehensive review. *Nutr Rev*. 2022;80(1):1-31.
5. Chen S, Lee H, Park J. Magnesium modulates contractile responses in airway smooth muscle cells. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2021;65(3):287-96.
6. Gupta R, Singh M. Magnesium supplementation and its impact on airway inflammation in asthma. *Eur Respir J*. 2020;56(Suppl 64):452.
7. Ali Z, Khan Y, Ahmed F. Serum magnesium levels in bronchial asthma

patients and their association with disease severity. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2019;15:35.

8. Kim D, Choi S. Magnesium concentrations in bronchoalveolar lavage fluid of asthmatic patients. *Respir Med.* 2018;142:10-5.

9. Johnson L, White P. Intravenous magnesium sulfate for acute asthma exacerbations: a systematic review and meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;(5):CD011051.

10. Walker AF, Marakis G, Christie S, Byng M. Mg citrate found more bioavailable than other Mg preparations in a randomised, double-blind, crossover study. *Magnes Res.* 2003;16(3):183-91.

11. Global Initiative for Asthma. *Global Strategy for Asthma Management and Prevention.* 2024.