

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ

ПРЕПАРАТЫ МАГНИЯ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ

А.В. Говорин, А.П. Филёв*

Читинская государственная медицинская академия. 672010, Чита, ул. Горького, 39а

Препараты магния при заболеваниях сердечно-сосудистой системы

А.В. Говорин, А.П. Филёв*

Читинская государственная медицинская академия. 672010, Чита, ул. Горького 39а

К настоящему времени накоплены экспериментальные и клинические данные, подтверждающие эффективность препаратов магния при различных патологических состояниях системы кровообращения. Физиологическое значение магния определяется преимущественно его внутриклеточной фракцией, поэтому целесообразно использовать магний с компонентами, способствующими его проникновению во внутриклеточное пространство. В этой связи заслуживает внимания комплексный препарат Магнерот®, в состав которого, кроме магния, входит оротовая кислота, способствующая проникновению его внутрь клетки. Представлены результаты исследований по применению препаратов магния при различных заболеваниях сердечно-сосудистой системы.

Ключевые слова: магний, оротат магния, магнерот, сердечно-сосудистая система.

РФК 2012;8(3):463-468

Magnesium-containing drugs in cardiovascular diseases

A.V. Govorin, A.P. Filev*

Chita State Medical Academy, Gorkogo ul. 39a, Chita, 672010 Russia

At present experimental and clinical data confirming efficacy of magnesium-containing drugs in different cardiovascular diseases are obtained. Physiological significance of magnesium is determined by its intracellular fraction. That is why it is desirable to use magnesium with the components contributing to its intracellular penetration. Magnerot deserves attention as a complex drug consisting of magnesium and orotic acid that contributes to intracellular penetration. Data of some studies on magnesium-containing drugs application in different cardiovascular diseases are presented.

Key words: magnesium, orotic acid, magnerot, cardiovascular system.

Rational Pharmacother. Card. 2012;8(3):463-468

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): andfilev@mail.ru

Введение

Хорошо известно, что магний (Mg^{2+}) является жизненно необходимым структурным и функциональным элементом человеческого организма. Общее его количество в организме взрослого человека составляет 24–25 г, а по количественному содержанию Mg^{2+} занимает 4-е место после натрия, калия и кальция. Важное физиологическое значение имеет содержание Mg^{2+} внутри клетки, где 80–90% его находится в комплексе с макроэргами. Лишь только 1% магния содержится в крови. Наибольшее количество Mg^{2+} находится в миокарде и нервной ткани, для которых характерны наиболее интенсивные метаболические процессы [1–3].

Физиологическая роль магния

Известно, что Mg^{2+} функционирует в качестве кофактора более чем в трехстах известных ферментативных реакциях. Он обеспечивает исключительно важные для человеческого организма процессы — синтез АТФ, поступление продуктов гликолиза в цикл Кребса, окисление жирных кислот, активацию аминокислот, функционирование Na^+-K^+-ATP азы, участвует в обмене

электролитов, биосинтезе белка, передаче генетической информации, синтезе оксида азота в эндотелии сосудов и др. [1–3]. Исходя из этого, трудно переоценить значение Mg^{2+} в энергетическом, пластическом и электролитном обменах.

Очень важно, что Mg^{2+} является естественным антагонистом кальция, при этом эти два элемента легко вытесняют друг друга из химических соединений. Выполняя эту роль, магний участвует в расслаблении мышечного волокна (в том числе, в сосудистой стенке) и поддерживает нормальный трансмембранный потенциал в электро-возбудимых тканях [3].

Способствуя фиксации калия в клетке и обеспечивая поляризацию клеточных мембран, он имеет исключительное значение в функционировании тканей с проводящей способностью и спонтанной электрической активностью (миокард, его проводящая система) [2]. Соответственно этим эффектам, Mg^{2+} контролирует нормальное функционирование кардиомиоцитов на всех уровнях клеточных и субклеточных структур, стабилизирует сердечный ритм, чрезвычайно важен в регуляции нервно-мышечной активности, а также необходим для интенсивных метаболических процессов, происходящих в сердечной мышце (синтез АТФ) [2,3].

За счёт способности стимулировать синтез оксида азота и участия в агрегации тромбоцитов, Mg^{2+} влияет и на функцию эндотелия. Доказано, что дефицит ионов

Сведения об авторах:

Говорин Анатолий Васильевич — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии, Читинская ГМА

Филев Андрей Петрович — д.м.н., профессор той же кафедры

магния увеличивает активность тромбосана A_2 , что, как известно, сопровождается повреждением эндотелия и гиперкоагуляцией [4–6].

Представляет интерес вопрос об антиатерогенной активности магния. Длительный дефицит магния — одно из необходимых условий для манифестации и развёртывания генетически детерминированной программы атеросклероза. При дефиците магния в сыворотке крови зарегистрировано повышение содержания триглицеридов, липопротеидов низкой плотности и очень низкой плотности и, наоборот, снижение уровня липопротеидов высокой плотности. Согласно результатам исследования The Atherosclerosis Risk in Communities Study Investigators (ARIC) [4–6], гипомагниемия способствует развитию ишемической болезни сердца. Вывод был сделан на основании наблюдения за 13 922 пациентов на протяжении 7 лет с учётом демографических характеристик, вредных привычек, уровней холестерина, фибриногена и других факторов.

Исходя из представленных фактов, значение Mg^{2+} в функционировании органов системы кровообращения исключительно велико. Поэтому дефицит Mg^{2+} , встречающийся в популяции, достаточно часто (16–42%), влияет на развитие и прогрессирование заболеваний системы кровообращения [1]. Для его развития имеет значение состав пищи (из-за использования новых технологий сельскохозяйственные культуры выращивают на почве, устойчиво бедной Mg^{2+}), снижение всасывания Mg^{2+} (дисбактериоз, синдром мальабсорбции, злоупотреблением алкоголем), значительное увеличение потребности (беременность и лактация, стресс) [2].

Особенное значение в причинах магниевых дефицита отводится стрессам. Хорошо известно, что адреналин и норадреналин способствуют выведению магния из клеток. Соответственно этому механизму, состояние острого и хронического стресса ведёт к истощению внутриклеточного пула магния и его потерям с мочой [7].

Необходимость коррекции магниевых дефицита, учитывая его структурное и функциональное значение, бесспорна. Но на протяжении длительного периода времени магнию не уделялось должного внимания, тем более что его содержание в плазме крови лишь косвенно отражает сложную схему его распределения в организме, особенно внутри клетки [8–12]. Назначение препаратов магния в качестве цели преследует коррекцию его нормального уровня и восстановление физиологических процессов, в которых Mg^{2+} принимает активное участие [3].

Оротат магния

Учитывая тот факт, что значение магния определяется преимущественно его внутриклеточной фракцией, необходимо использовать магний с компонентами, спо-

собствующими его проникновению во внутриклеточное пространство.

В связи с этим заслуживает внимания препарат магния оротата (Магнерот®, Worwag Pharma GmbH & Co. KG, Германия).

К настоящему времени накоплены экспериментальные и клинические данные, подтверждающие эффективность применения препаратов магния, в том числе, Магнерота®, при различных патологических состояниях системы кровообращения.

Применение препаратов магния для профилактики и лечения сердечных аритмий

Препараты магния давно используются как антиаритмические средства, сочетающие свойства антиаритмиков I (мембраностабилизирующие) и IV классов (естественные антагонисты кальция). Принимая участие в процессе деполяризации клетки, Mg^{2+} непосредственно влияет на поддержание её электрического равновесия, при недостатке магния клетка становится сверхвозбудимой [13–15].

Эффективность внутривенного введения магния в купировании желудочковой экстрасистолии выявлена достаточно давно. Это связано не только с восполнением магниевых внутриклеточных дефицитов, но и с его электрофизиологическим действием [7, 13, 14]. Экспериментальные исследования показали, что внутривенное введение солей Mg^{2+} вызывает замедление проведения через атриовентрикулярный узел и увеличивает его рефрактерность, влияя на медленные атриовентрикулярные узловы пути [16]. В исследовании PROMISE в группе пациентов с гипомагниемией в сравнении с группой с нормальным уровнем магния плазмы отмечена большая летальность и большая частота желудочковой экстрасистолии [12].

Препараты магния широко используются для лечения желудочковых аритмий, спровоцированных дигиталисной интоксикацией. К настоящему времени хорошо известно, что применение сердечных гликозидов провоцирует дефицит Mg^{2+} . Кроме того, у магния зарегистрирована способность восстановления функции калий-натриевой помпы и угнетения перегрузки клетки кальцием [17, 18].

Результаты рандомизированного многоцентрового плацебо-контролируемого двойного слепого исследования MAGICA позволили рассматривать препараты магния и калия как общепринятый европейский стандарт при лечении аритмий у пациентов на фоне приема сердечных гликозидов, диуретиков, антиаритмиков [14]. Антиаритмический эффект препаратов магния проявляется спустя 3 нед от начала лечения и позволяет снизить число желудочковых экстрасистол на 12%, а общее число экстрасистол — на 60–70%.

Важную роль играет способность Mg^{2+} влиять на длительность интервала QT, поэтому препараты магния уже достаточно давно используются для купирования желудочковой тахикардии типа «пируэт», возникающей на фоне удлинения интервала QT, как при врожденном синдроме, так и при ятрогенном его варианте, вызванном применением антиаритмических препаратов I класса [13, 14, 18, 19].

Результаты исследования ARIC [4, 5, 20] свидетельствуют о том, что низкий уровень магния в сыворотке является предиктором внезапной смерти. В течение 12 лет в исследовании приняли участие более 14 тысяч человек в возрасте 45–64 лет. Период наблюдения составил в среднем 12 лет. За это время были зарегистрированы 264 случая внезапной смерти. Кроме того, было установлено, что лица с высоким уровнем магния в сыворотке имели самый низкий риск внезапной смерти. Эта ассоциация осталась достоверной после корректировки по другим имеющим значение переменным.

Большое значение отводится препаратам магния в лечении и профилактике нарушений сердечного ритма у пациентов с алкогольным поражением сердца. Развивающийся при злоупотреблении алкоголем дефицит Mg^{2+} имеет важное патогенетическое значение в формировании сердечных аритмий, которые, как хорошо известно, способны иметь фатальный характер [7, 21, 22].

Стоит обратить внимание и на еще один аспект — препараты Mg^{2+} существенно безопаснее традиционных антиаритмических средств, и это имеет большое значение в лечении нарушений ритма у беременных пациенток, купировании предсердной экстрасистолии у детей (особенно на фоне дисплазии соединительной ткани), для оказания помощи при симпатно-адренальных кризах у пациентов с вегетативной дисфункцией [15, 23].

Таким образом, в кардиологической практике препарат Магнерот® также может применяться в терапии и профилактике сердечных аритмий при врожденном и приобретенном синдроме удлиненного интервала QT, дигиталисной интоксикации, остром и хроническом алкогольном поражении сердца, симпатикотонии. Учитывая профиль безопасности препарата, рекомендуется его широкое использование в акушерской практике, а также у детей.

Применение препаратов магния в лечении ИБС и дислипидемий

К настоящему времени у Mg^{2+} зарегистрированы многочисленные кардиопротективные эффекты. К важнейшим из них относятся: прямой цитопротективный эффект (способность уменьшать ток кальция в клетку во время ишемии); предотвращение и уменьшение спазма коронарных артерий (эффект естественного антагониста кальция); снижение потребности миокарда

в кислороде в результате подавления выброса катехоламинов; эндотелиальный эффект в результате воздействия на тромбоксан A_2 [6, 17].

Благодаря этому, препараты магния уже достаточно широко используются в комплексном лечении ИБС, дислипидемии и эндотелиальной дисфункции [5, 6, 20, 24].

По данным исследования ARIC, частота развития ИБС выше у тех лиц, у которых выявляется более низкий уровень магния в крови. Причем, эта закономерность сохраняется после стандартизации пациентов по их демографическим характеристикам, уровню холестерина, фибриногена и другим факторам риска [4, 5, 20].

Эффективность препарата Магнерот® была продемонстрирована в лечении пожилых пациентов обоего пола со стенокардией III функционального класса в комплексной терапии на фоне приема основных антиангинальных препаратов. Назначение оротата магния в течение 5 нед данным пациентам привело к уменьшению частоты приступов стенокардии в среднем с 11,2 до 1,9 в нед и снижению потребности в нитросорбиде с 80 до 32 мг/сут. Количество нитроглицерина, использованного каждым больным за время комплексного лечения с оротатом магния, составило, в среднем, 29 таблеток, в то время как в контрольной группе за этот же период больные приняли по 53 таблетки. После отмены оротата магния достигнутый терапевтический эффект сохранялся в течение 2 нед [24].

В некоторых, хотя и не во всех, исследованиях было показано улучшение выживаемости пациентов с инфарктом миокарда на фоне терапии магнием [25]. Анализ обобщенных данных 7 рандомизированных исследований у 1 301 больного с острым инфарктом миокарда выявил благоприятное влияние магния на больничную летальность [26–28].

В исследовании LIMIT-2 (Second Leicester Intravenous Magnesium Intervention Trial) с участием 2 316 пациентов, 30% которых получали тромболитическую терапию, внутривенное введение магния снижало частоту застойной сердечной недостаточности на 25%, смертность от всех причин к 28 дню госпитализации — на 24%, и смертность от ИБС на протяжении периода наблюдения в 4,5 года — на 20% [25, 29].

Еще в 1995 г. Shechter и соавт. продемонстрировали, что использование магния сульфата в дозе 22 г внутривенно на протяжении 48 ч у 215 пациентов с острым инфарктом миокарда, у которых было невозможно проведение реперфузионной терапии, снижало внутрибольничную смертность почти на 50%, а частоту аритмий и застойной сердечной недостаточности — на 33% [28]. В то же время было проведено исследование ISIS-4 (Fourth International Study of Infarct Survival and Magnesium in Coronaries) с участием 58 000 пациентов с острым инфарктом миокарда, почти 70% из которых проводилась тромболитическая терапия [6, 17, 20].

Согласно полученным результатам, применение магния сульфата внутривенно не привело к повышению выживаемости больных на 35 день и спустя 1 год по сравнению с плацебо. Доза магния была почти такой же, как в исследовании LIMIT-2, однако контроль не был «ослеплен».

Shechter и соавт. [17] в 2003 г. показали достоверное снижение отсроченной (среднее время наблюдения 4,5 года) смертности на 40% у 194 пациентов с острым инфарктом миокарда (у которых было невозможно применение реперфузионной терапии на момент вовлечения в исследование), получавших магний внутривенно по сравнению с плацебо на протяжении 48 ч. Фракция выброса левого желудочка в покое, измеряемая у всех пациентов в последний год периода наблюдения, была достоверно выше у больных, получавших магний. Из этого можно сделать вывод, что благоприятный эффект внутривенного использования магния сохраняется на протяжении нескольких лет после неотложного лечения, что, возможно, связано с его положительным влиянием на фракцию выброса левого желудочка.

В 2002 г. были опубликованы результаты исследования MAGIC (Magnesium in Coronaries) [17,30]. Это исследование включало: 1) 6 213 пациентов 65 лет или старше, которые отвечали критериям проведения реперфузионной терапии (45% составляли женщины), с острым инфарктом миокарда с повышением сегмента ST, развившимся менее 6 ч назад; 2) пациенты любого возраста, не отвечающие критериям проведения реперфузионной терапии. Больные были рандомизированы в две группы. Пациенты одной из них получали внутривенно болюсно 2,0 г магния сульфата на протяжении 15 мин с последующей инфузией 17,0 г магния сульфата в течение 24 ч (n=3113). Пациенты другой группы получали плацебо (n=3100). Не было отмечено снижения риска 30-дневной смертности или сердечной недостаточности под влиянием магния.

По сравнению с MAGIC вышеописанное исследование Shechter с соавт. включало пациентов с острым инфарктом миокарда в возрасте старше 75 лет, которым не проводилась тромболитическая терапия. Эта группа по характеристикам была схожей с группой 2 из исследования MAGIC, однако отличалась по двум аспектам: получала внутривенно более высокие дозы магния сульфата и в течение более длительного времени. Кроме того, достоверно большее количество пациентов в MAGIC получали аспирин, бета-адреноблокаторы и ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ввиду чего профилактический эффект магния мог быть «замещен» эффектами этих лекарственных средств.

Таким образом, исходя из данных исследований ISIS-4 и MAGIC, магний не следует назначать в плановом порядке всем пациентам с острым инфарктом

миокарда. Однако препараты магния следует применять в качестве дополнительной терапии пациентам с инфарктом миокарда высокого риска: пожилым лицам, больным с дисфункцией левого желудочка и/или застойной сердечной недостаточностью, пациентам, для которых невозможно проведение реперфузионной терапии.

Представляет интерес возможная взаимосвязь дефицита магния и атеросклероза. Показано, что дефицит магния ассоциируется с повышением уровня общего холестерина, липидов низкой плотности, триглицеридов, снижением активности лецитин-холестерол-аминотрансферазы и липопротеинлипазы, повышением активности ГМК-КОА-редуктазы [5,17,20].

В Финляндии в течение последних 15 лет удалось снизить частоту инфарктов миокарда почти в 2 раза, в том числе, благодаря реализации правительственной программы по профилактике магниевых дефицита у населения страны.

В одном из экспериментальных исследований изучали влияние эффектов магния оротата на атерогенез. Кроликов в течение 112 дней кормили пищей, избыточно обогащенной холестерином, а с 56-го дня добавляли магния оротат. Состояние аорты, коронарных артерий, почечных и бедренных артерий оценивали с помощью морфологических и морфометрических методов. Результаты исследования продемонстрировали возможность магния оротата препятствовать атеросклеротическому поражению крупных артерий у животных [12].

Как известно, сахарный диабет является одним из существенных факторов риска атерогенеза. Клинические исследования зарегистрировали значительное усиление магниевых дефицита при сахарном диабете 2 типа, который регистрируется у значительного числа больных с кардиоваскулярной патологией [31]. Недостаток магния сопряжен с нарушенной толерантностью к глюкозе [8], а препараты магния способны корригировать это состояние. Это их свойство определяет целесообразность использования препаратов магния в лечении пациентов, страдающих ИБС на фоне сахарного диабета.

Результаты клинических исследований зарегистрировали недостаток магния и при сердечной недостаточности [9]. При этом степень гипомagneмии может служить одним из дополнительных показателей тяжести заболевания и отчасти объяснять выраженность синдромов, в том числе отечного [32]. Назначение магниесодержащих препаратов показано в комплексной терапии сердечной недостаточности и особенно оправданно при длительном приеме сердечных гликозидов, которые провоцируют гипомagneмию и последующие нарушения ритма, связанные, в том числе с дефицитом этого иона [33].

Применение препаратов магния в лечении симпатикотонии

Благодаря своим антикатехоламиновым эффектам, магний способен ингибировать симпатические влияния на сердце [7]. Поэтому в лечении симпатикотонии, одного из патогенетических звеньев развития нейроциркуляторной дистонии, широко используются препараты магния [34,35]. В связи с достаточной распространенностью различных кардио-вегетативных нарушений — как на фоне хронических стрессорных ситуаций, так и при наличии диспластических нарушений в соединительной ткани, этой проблеме уделяется много внимания. Как известно, эти нарушения часто возникают в детском и подростковом возрасте [34,35]. Данные клинических исследований указывают на то, что препараты магния нормализуют артериальное давление у детей с вегетососудистой дистонией. Это объясняется депрессорным влиянием Mg^{2+} на выделение катехоламинов, частичной блокадой рецепторов, чувствительных к адреналину. Не исключено так же влияние Mg^{2+} и на центральные механизмы регуляции АД [34,35].

Получены многочисленные доказательства эффективности препаратов магния в лечении гиперсимпатикотонии у молодых пациентов на фоне различных вариантов дисплазии соединительной ткани, преимущественно, пролапса митрального клапана.

После 6-месячного курса терапии препаратом Магнерот® у пациентов с пролапсом митрального клапана установлено значительное улучшение объективной и субъективной симптоматики с полной или почти полной редукцией проявлений болезни — более чем у половины больных. На фоне лечения отмечено уменьшение тяжести синдрома вегетативной дистонии, устранение нарушений ритма сердца, понижение уровня АД, а также улучшение качества жизни пациентов. Кроме того, на фоне лечения достоверно уменьшилась выраженность морфологических проявлений дисплазии соединительной ткани [34,35]. Данные наблюдения позволили авторам высказать предположение о том, что среди наиболее важных патогенетических механизмов дисплазии соединительной ткани — хронический дефицит ионов магния, который приводит к нарушению формирования структур соединительной ткани и обуславливает хаотичность расположения волокон коллагена [35].

Продолжаются исследования по изучению роли препаратов Mg^{2+} в лечении гипертонической болезни. Уже давно известно, что при внутривенном введении 25% раствора сульфата магния наблюдается вазодилатация, сопоставимая с эффектом антагонистов кальция. Экспериментальные данные подтверждают важную роль ионов магния в регуляции сосудистого тонуса. При снижении уровня внеклеточного

магния увеличивается поступление кальция внутрь клетки, что вызывает вазоконстрикцию. Кроме того, ионы магния тормозят активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, соответственно этому, дефицит Mg^{2+} создает более благоприятные условия для системной вазоконстрикции артериол, во многом определяющей уровень периферического сосудистого сопротивления [30].

Имеются публикации, свидетельствующие о том, что коррекция поступления в организм магния с помощью пищевых добавок позволяет добиться у пожилых нормализации уровня АД при мягкой артериальной гипертензии [36], в том числе, и в условиях двойного слепого плацебо-контролируемого исследования [37].

В одно из исследований были включены больные с артериальной гипертензией. При лечении данных пациентов оротатом магния в дозе 6 таблеток в сутки в течение 6 нед в комплексной терапии с антигипертензивными средствами получено статистически достоверное снижение уровня АД с 157,8/88,3 мм рт. ст. до 125,6/82,8 мм рт. ст., что также сочеталось и с урежением сердечного ритма [34].

Известно, что прием тиазидовых диуретиков при лечении АГ предрасполагает к возникновению электролитных нарушений, в частности, приводит к дефициту Mg^{2+} [38]. Соответственно, дефицит ионов Mg^{2+} создает благоприятные условия для повышения АД и может быть причиной недостаточной эффективности антигипертензивных средств. Несмотря на отсутствие единого подхода к оценке роли гипомагниемии при АГ, очевидна необходимость коррекции электролитного обмена, особенно при его нарушениях, связанных с приемом диуретиков.

В ходе исследования ARIC изучалось потребление магния с пищей, концентрация магния в крови, и риск развития гипертензии у 7731 мужчин и женщин. Период наблюдения составил 6 лет [4,5,20]. Риск развития гипертензии и у мужчин, и у женщин снижался по мере повышения концентрации магния в сыворотке крови. Но эта тенденция имела статистическое значение только у женщин. Хотя исследователи не обнаружили зависимости между потреблением магния и частотой встречаемости гипертензии, они предположили, что гипомагниемия может играть определенную роль в развитии гипертензии.

В настоящее время явно недостаточно клинических данных для окончательного вывода о возможности использования магния с гипотензивной целью. В 29 ретроспективных исследованиях была выявлена связь между уровнем АД и потреблением магния, в то же время, данные клинических исследований не подтвердили факт снижения АД при увеличении потребления магния. Только в одном из них, выполненном в Японии, увеличение потребления магния до 20 ммоль в день че-

рез 8 нед сопровождалось снижением АД на 2,5 мм рт. ст. и 3,7 мм рт. ст. по результатам суточного мониторинга артериального давления [30,38].

Вместе с тем, дополнительный прием магния можно рекомендовать больным с артериальной гипертензией, у которых имеется высокий риск гипомagneмии (например, при терапии тиазидными диуретиками [30]).

Как уже было показано выше, эффективным препаратом магния является Магнерот®. Оротат магния создает оптимальные условия для проникновения магния внутрь клетки, где его физиологическое значение трудно переоценить. Данный препарат оротата магния хорошо переносится, процент побочных эффектов весьма невелик. Единственным противопоказанием для его назначения является наличие почечной патологии – мочекаменной болезни и нарушения почечной функции. Важно отметить, что оротат магния

может применяться в период беременности и лактации.

Оротат магния применяется по 2 таблетки 3 раза в сутки в течение 7 дней, с переходом на 1 таблетку 2–3 раза в сутки ежедневно. Может применяться длительное время.

Заключение

Таким образом, многочисленные исследования дают основание считать применение препарата Магнерот® эффективным в кардиологической практике. Во всем мире препараты магния в качестве терапевтического средства приобретают все большее значение, поскольку они эффективны, практически лишены побочных действий и экономически доступны.

Конфликт интересов. Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература

- Kudrin A.V. Trans elements and apoptosis. *J Trans Element Med Biol* 1998; 12: 65–76.
- Rardon D.P., Fisch C. Electrolytes and the Heart. In Hurst JW, ed. *Hurst's the heart*, 7th ed. New York: McGraw-Hill; 1990.
- Agadzhanian N.A., Tsirkin V.I., eds. *Human Physiology*. St. Petersburg: Sotis; 1998. Russian (Агаджанян Н.А., Циркин В.И., редакторы. Физиология человека. СПб.: Сотис; 1998).
- Liao F., Folsom A., Brancati F. Is low magnesium concentration a risk factor for coronary heart disease? The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Am Heart J* 1998; 136 (3): 480–490.
- Maier J.A. Low magnesium and atherosclerosis: an evidence-based. *Molecular Aspects of Medicine* 2003; 24: 3–9.
- Shechter M., Sharir M., Labrador M. et al. Oral magnesium therapy improves endothelial function in patients with coronary artery disease. *Circulation* 2000; 102: 2353–2358.
- Zehender M., Meinertz T., Just H. Magnesium deficiency and magnesium substitution. Effect on ventricular cardiac arrhythmias of various etiology. *Herz* 1997; 22 (1): 56–62.
- Head K.A. Peripheral neuropathy: pathogenic mechanisms and alternative therapies. *Altern Med Rev* 2006; 11 (4): 294–9.
- Ma B., Lawson A.B., Liese A.D. et al. Dairy, magnesium, and calcium intake in relation to insulin sensitivity: approaches to modeling a dose-dependent association. *Am J Epidemiol* 2006; 164(5): 449–58.
- Rosenfeldt F. Metabolic supplementation with orotic acid and magnesium orotate. *Cardiovasc Drugs Ther* 1998; 12 (2): 147–152.
- Bourre J. Effects of nutrients (in food) on the structure and function of the nervous system: update on dietary requirements for brain. Part 1: micronutrients. *J Nutr Health Aging* 2006; 10 (5): 377–385.
- Jellinek H., Takacs E. Morphological aspects of the effects of orotic acid and magnesium orotate on hypercholesterolemia in rabbits. *Arzneimittelforschung* 1995; 45 (8): 836–842.
- Sueta C., Clarke S., Dunlap S. Effect of acute magnesium administration on the frequency of ventricular arrhythmia in patients with heart failure. *Circulation* 1994; 89: 660–666.
- Iezhitsa I. Potassium and magnesium depletions in congestive heart failure pathophysiology, consequences and replenishment. *Clin Calcium* 2005; 15(11): 123–133.
- Etienne Y., Blanc J., Bosch J. et al. Anti-arrhythmic effects of intravenous magnesium sulfate in paroxysmal supraventricular tachycardia. *Am Cardiol Angeiol* 1988; 37 (9): 535–538.
- Shilov A. M. Application of magnesium products for the prevention of cardiac arrhythmias in patients with acute myocardial infarction. *Rossiyskiy Kardiologicheskiy Zhurnal* 2002; (1): 16–19. Russian (Шилов А. М. Применение препаратов магния для профилактики нарушений ритма сердца у больных острым инфарктом миокарда. *Российский Кардиологический Журнал* 2002; (1): 16–19).
- Shechter M. Does magnesium have a role in the treatment of patients with coronary artery disease? *Am J Cardiovasc Drugs* 2003; 3 (4): 231–239.
- Hoshino K., Ogawa K., Hishitani T. et al. Successful uses of magnesium sulfate for torsades de pointes in children with long QT syndrome. *Pediatr Int* 2006; 48 (2): 112–117.
- Therapy magnesium orotate. Tablets Magnerot. The scientific review. Moscow: Medpraktika; 2001. Russian (Терапия магнием оротатом. Таблетки Магнерот. Научный обзор. М.: Медпрактика; 2001).
- Liao F., Folsom A.R., Brancati F.L. Is Low Magnesium Concentration a Risk Factor for Coronary Heart Disease? The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Am Heart J* 1998; 136: 480–490.
- Roberts D., Buckley N. Antidotes for acute cardenolide (cardiac glycoside) poisoning. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 18 (4): CD005490.
- Petroianu A., Barquete J., Plentz E. Acute effects of alcohol ingestion on the human serum concentrations of calcium and magnesium. *J Int Med Res* 1991; 19 (5): 410–413.
- Camm A., Janse M., Roden D. et al. Congenital and acquired long QT syndrome. *Eur Heart J* 2000; 21 (15): 1232–1237.
- Pogorelko O.I., Orlov V.A., Shut'ko V.Yu. et al. Use of the drug in the treatment of Magnerot coronary heart disease patients with metabolic cardiovascular syndrome. *Aktual'nye voprosy klinicheskoy zhelezno-dorozhnoy meditsiny: sbornik TsKB MPS* 2000; 5: 223–233. Russian (Погорелко О.И., Орлов В.А., Шутько В.Ю. и др. Применение препарата Магнерот в терапии больных ишемической болезнью сердца с метаболическим кардиоваскулярным синдромом. Актуальные вопросы клинической железнодорожной медицины: сборник ЦКБ МПС 2000; 5: 223–233).
- Woods K., Fletcher S., Roffe C. et al. Intravenous magnesium sulphate in suspected acute myocardial infarction: results of the second Leicester Intravenous Magnesium Intervention Trial (LIMIT-2). *Lancet* 1992; 339: 1553–1558.
- Diaz R., Paolasso E. C., Piegas L. S. et al. on behalf of the ECLA (Estudios Cardiologicos Latinoamerica) collaborative group. Metabolic modulation of acute myocardial infarction. The ECLA glucose-insulin-potassium pilot trial. *Circulation* 1998; 98: 2227–2234.
- Fath-Ordoubadi F., Beatt K. J. Glucose-insulin-potassium therapy for treatment of acute myocardial infarction. An overview of randomized placebo – controlled trials. *Circulation* 1997; 96: 1152–1156.
- Shechter M., Hod H., Chouraqui P. et al. Magnesium therapy in acute myocardial infarction when patients are not candidates for thrombolytic therapy. *Am J Cardiol* 1995; 75: 321–323.
- Classen H. Magnesium orotate-experimental and clinical evidence. *Rom J Intern Med* 2004; 42 (3): 491–501.
- Ueshima K. Magnesium and ischemic heart disease: a review of epidemiological, experimental, and clinical evidences. *Magnes Res* 2005; 18 (4): 275–284.
- Hadj A., Pepe S., Marasco S. et al. The principles of metabolic therapy for heart disease. *Heart Lung Circ* 2003; 12 (2): 55–62.
- Witte K., Clark A. Micronutrients and their upplementation in chronic cardiac failure. An update beyond theoretical perspectives. *Heart Fail Rev* 2006; 11 (1): 65–74.
- Lazebnik L.B., Drozdova S.L. Correction of magnesium deficiency in cardiovascular disease. *Kardiologia* 1997; (5): 103–104. Russian (Лазебник Л.Б., Дроздова С.Л. Коррекция магниевого дефицита при сердечно-сосудистой патологии. *Кардиология* 1997; (5): 103–104).
- Ostroumova O.D., Mel'nik O.O., Stepura O.B. Mitral valve prolapse – a norm or pathology? *Russkiy Meditsinskiy Zhurnal* 2002; 10(28): 1314–28. Russian (Остроумова О.Д., Мельник О.О., Степура О.Б. Проплап митрального клапана – норма или патология? *Русский Медицинский Журнал* 2002; 10(28): 1314–28).
- Geleijnse J.M., Witteman J.C., Bak A.A. et al. Reduction in blood pressure with a low sodium, high potassium, high magnesium salt in older subjects with mild to moderate hypertension. *BMJ* 1994; 309 (6952): 436–40.
- Wirell M. P., Wester P. O., Segmayer B. J. Nutritional dose of magnesium in hypertensive patients on beta blockers lowers systolic blood pressure: a double-blind, cross-over study. *J Intern Med* 1994; 236: 189–195.
- Minerals. In *Drug Facts and Comparisons*. St. Louis, MO: Facts and Comparisons; 2000:27-51.

Поступила: 06.06.2012
Принята в печать: 13.06.2012