

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ

В ЦЕНТРЕ ВНИМАНИЯ ПРЕПАРАТЫ МАГНИЯ

И.И. Есенова*

Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова.
119991, Москва, ул. Трубецкая, д.8, стр.2

В центре внимания препараты магния

И.И. Есенова*

Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, 119991, Москва, ул. Трубецкая, д.8, стр.2

В современном мире недостаток магния в организме является одним из наиболее часто встречающихся дефицитных состояний человека. По данным разных авторов, распространенность дефицита магния составляет около 15%, а субоптимальный уровень наблюдается более чем у 30% людей в общей популяции. В стационарах общего профиля 40% больных имеют клинические признаки гипомagneмиемии, в блоках интенсивной терапии — 70%, у больных с острым коронарным синдромом дефицит магния имеет место в 90% случаев. Зачастую нарушение обмена магния в организме вносит существенный вклад в развитие осложнений ишемической болезни сердца, артериальной гипертонии, сахарного диабета 2 типа, бронхиальной астмы и ряда неврологических и психических заболеваний. На сегодняшний день хорошо изучено значение данного макроэлемента в организме, определена суточная потребность с учетом половозрастных критериев, известно, что поступление магния с пищей не покрывает потребности в нем организма. Это определяет необходимость как профилактического применения препаратов магния, так и включения их в схемы лечения широкого спектра заболеваний. На сегодняшний день с этой целью рекомендовано назначение органических солей магния, имеющих ряд преимуществ.

Целью данной статьи являются изучение и освещение современного состояния проблемы нарушения магниевых обмена, обзор, по данным литературы, современных фармакотерапевтических возможностей коррекции дефицита магния в организме, а также оценка преимуществ магниевой соли оротовой кислоты.

Ключевые слова: дефицит магния, гипомagneмиемия, магниевая соль оротовой кислоты.

РФК 2011;7(4):487–491

Focus on magnesium based drugs

I.I. Esenova*

I.M. Setchenov First Moscow State Medical University. Trubetskaya ul. 8-2, Moscow, 119991 Russia

Magnesium deficiency in the organism is one of the most common human deficiency states. The prevalence of magnesium deficiency is about 15%, and suboptimal magnesium level is observed more than in 30% of people in the general population. Clinical signs of hypomagnesaemia are observed in 40% of patients in general care hospitals, in 70% of patients - in intensive care units, and magnesium deficiency occurs in 90% of patients with acute coronary syndrome. Magnesium metabolic disorders in the organism accelerate significantly development of complications of coronary heart disease, hypertension, type 2 diabetes, asthma and a number of neurological and psychiatric diseases. The value of this macro in the body is well studied, and its daily need is identified depending on age and sex. It is known that magnesium intake with the food does not cover an organism need. It is a rationale for preventive and therapeutic use of magnesium based drugs in various diseases. Organic salts of magnesium are recommended for these purposes.

Magnesium metabolic disorders, approaches to pharmacotherapeutic correction of magnesium deficiency, advantages of magnesium salts of orotic acid are reviewed.

Key words: magnesium deficiency, hypomagnesaemia, magnesium orotate.

Rational Pharmacother. Card. 2011;7(4):487–491

*Автор, ответственный за переписку (corresponding author): e.i@mail.ru

Введение

Гомеостаз магния в организме является обязательным условием здоровья человека. Изменение содержания этого макроэлемента, часто сочетающееся с экологическими, географическими, профессиональными причинами, ведет к развитию целого ряда патологических состояний. Современный ритм жизни, повышенный уровень острого и особенно хронического стресса, диета с преимущественным содержанием искусственных продуктов питания и напитков, гиподинамия определяют рост распространенности сердечно-сосудистых заболеваний, ожирения, сахарного диабета (СД) 2 типа и создают проблему хронического дефицита магния в организме. Более того, нарушение обмена магния часто обнаруживается у пациентов, уже страдающих СД 2 типа, артериальной гипертонией (АГ), ишемической болезнью сердца (ИБС), бронхиальной астмой, при этом нарастание дефицита магния согласуется с ухудшением течения основного заболевания и развитием осложнений [1].

Сведения об авторе:

Есенова Индира Ирбековна — к.м.н., ассистент кафедры терапии факультета послевузовского профессионального образования врачей Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Дефицит магния

Для обозначения нарушений обмена магния в настоящее время используют два термина. «Магниевый дефицит» — снижение общего содержания магния в организме — и «гипомagneмиемия» — снижение концентрации магния в сыворотке менее 0,8–1,2 ммоль/л. Об умеренной недостаточности магния в организме говорят при его уровне в сыворотке крови 0,5–0,7 ммоль/л, выраженной (угрожающей жизни) — ниже 0,5 ммоль/л. Дефицит магния может быть первичным (генетически обусловленным) и вторичным (алиментарным, ятрогенным). У больных с гипомagneмиемией встречаются генетические дефекты 602014, 9g22.2, HOMG, HSH, HMGX.p [1]. Гомеостаз магния регулируется с помощью белков подсемейства transient receptor potential (TRP) — TRPM6 — на организменном и TRPM7 — на клеточном уровне. TRPM6 экспрессируется преимущественно в почках, кишечнике, лёгких, TRPM7 — во всех органах и тканях. Снижение поступления магния в организм с пищей стимулирует экспрессию гена TRPM6 в почках, что в свою очередь повышает реабсорбцию магния в восходящем колоне петли Генле. Наследственные дефекты TRPM6 являются причиной первичной гипомagneмиемии. TRPM7 регулирует трансмембранный ток

Mg^{2+} и Ca^{2+} в клетку в зависимости от состояния ее активности. Активность TRPM7 определяется внутриклеточным уровнем Mg^{2+} , MgATФ. Так, при дефиците магния в клетке (на фоне ишемии) проницаемость TRPM7 нелинейно возрастает, преимущественно для ионов кальция. Известно, что TRPM7 принимает участие в регуляции многих процессов, включая клеточную адгезию, рост и пролиферацию клеток и т.д. Кроме того, белки TRPM 6/7 ответственны за возникновение дефицита магния на фоне стресса, когда под влиянием катехоламинов происходит цАМФ-зависимая активация обменных процессов и магний высвобождается из комплексов с внутриклеточными лигандами, в результате чего уровень свободного магния в клетке повышается. Это приводит к ограничению входа магния через ионные каналы (TRPM7). В то же время, под влиянием цАМФ и протеинкиназы А, активируемых катехоламинами, чувствительность TRPM7 к ионам магния возрастает, что в ещё большей степени препятствует входу магния в клетку и приводит к повышению уровня внеклеточного магния. Гипермагниемия, встречающаяся на фоне острого стресса, вызывает снижение активности TRPM6; что снижает реабсорбцию магния и его всасывание в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ). Хронический стресс ведет к существенным потерям магния с мочой на фоне сниженной абсорбции в ЖКТ. В свою очередь, длительное снижение уровня магния в клетке приводит к неконтролируемому повышению активности TRPM7, за счет чего кальциевый ток значительно превышает магниевый и в конечном итоге вызывает срыв компенсаторных реакций [2].

В современном мире недостаток магния в организме является одним из наиболее распространенных дефицитных состояний человека. По данным исследования Н.Ф. Schimatschek, проведенного в Германии, распространённость дефицита магния в общей популяции составляет 14,5%, а субоптимальный уровень наблюдается у 33,7% [3]. По другим данным, в стационарах общего профиля 40% больных имеют клинические признаки гипомagneмиемии, в блоках интенсивной терапии – 70%, у больных с острым коронарным синдромом дефицит магния имеет место в 90% случаев [4].

Потребность в магнии

В норме за сутки в организм должно поступать около 300 мг магния для женщин и 350 мг – для мужчин. По данным российских эпидемиологических исследований, около 30% жителей ежедневно с пищей получают менее 70% суточной дозы магния [5]. Магний занимает четвертое место по распространенности в организме человека после натрия, калия и кальция. Общее количество составляет около 24 г, причем около 40% распределено внутриклеточно. Около 60% магния на-

ходится в костной и около 20% в мышечной тканях. Приблизительно 40% от общего количества содержится в клетках головного мозга, сердца, почек, из них 20–30% может быть быстро мобилизовано в условиях его повышенного потребления. В ионизированном состоянии находится около 60% сывороточного магния, остальная часть связана с протеинами, фосфатами, цитратами. Менее 1% от общего количества магния содержится в плазме крови и эритроцитах.

Потребность в магнии возрастает в среднем на 150 мг в сутки при физических нагрузках, стрессе, в период беременности и лактации, при злоупотреблении алкоголем, несбалансированных ограничительных диетах и синдроме хронической усталости [6]. Гомеостаз Mg^{2+} также зависит от возраста (пожилые люди склонны к гипомagneмиемии, а у молодых среднесуточная потребность на 150 мг больше) и состояния кишечной абсорбции (например, уровень магния резко снижен при синдроме мальабсорбции и диарее) [7] в двенадцатиперстной кишке и проксимальном отделе тощей кишки. Снижают всасывание магния железо, кальций, фосфор, щавелевая кислота, фитаты и танин, содержащиеся в крепко заваренном чае. Нехватка магния влечет за собой дефицит цинка, меди, кальция, калия, кремния и дальнейшее их замещение токсичными тяжелыми металлами: свинцом, кадмием, алюминием. Для повышения усвояемости магния необходимо поступление в организм в достаточном количестве кофакторов: оротовой, молочной, аспарагиновой кислот и витамина B6 [8]. До 30% магния, получаемого с пищей, выводится через почки и через кожу при усиленном потоотделении. Экскреция магния значительно возрастает при повышении уровня катехоламинов и глюкокортикостероидов. В условиях дефицита магния снижается его выведение через почки.

Наиболее богатыми источниками магния являются бобовые, злаковые, шпинат, салаты, брокколи, орехи и шоколад. Если учесть, что усваивается не более 40% магния поступающего с пищей, станет понятно, что потребление этих продуктов в достаточном для профилактики его недостатка количестве может привести к прибавке в весе.

Роль магния в клинической практике

В настоящее время магний считается одним из основных регуляторов обменных процессов и его физиологические эффекты в организме человека хорошо изучены. Магний влияет на энергетический обмен, окислительное фосфорилирование, синтез белка, липидов, нуклеиновых кислот, предопределяет влияние на пластические процессы [9]. Магний участвует в формировании более 300 ферментов, в том числе ферментов, регулирующих каскад синтеза АТФ [10]. Магний-содержащие ферменты и свободные ионы Mg^{2+} обес-

печивают фазу покоя при проведении нервно-мышечных импульсов [11], участвуют в регулировании осмотического баланса, синтеза нейропептидов в головном мозге, синтеза и деградации норадреналина и ацетилхолина, баланса фракций липопротеидов высокой и низкой плотности и триглицеридов, восстанавливают чувствительность к инсулину [12].

Дефицит магния может иметь различные клинические проявления:

- сердечно-сосудистые [кардиалгии, сердцебиение, колебания артериального давления (АД), удлинение интервала QT];
- психосоматические (ухудшение когнитивных функций, снижение работоспособности, повышение тревожности, раздражительности, вегетативный дисбаланс, склонность к депрессии, инсомнические расстройства, головокружение);
- бронхолегочные (бронхоспазм и ларингоспазм);
- гастроэнтерологические (запоры или диарея, пилороспазм, тошнота, рвота, абдоминальные боли);
- неврологические (парестезии, спазмы гладких мышц).

Также дефицит магния негативно сказывается на течении беременности, провоцируя преждевременные роды и повышая сократимость матки.

В настоящее время известно, что дефицит магния играет важную роль в возникновении целого спектра сердечно-сосудистых заболеваний: ИБС, АГ, атеросклероза, сердечной недостаточности.

Связь между гипомagneзиемией и развитием ишемической болезни сердца показана в крупном проспективном исследовании ARIC-study, NHANES I-study [4, 13]. С одной стороны, дефицит ионов Mg^{2+} ведет к тромбообразованию [9] — наибольшему риску подвержены больные с инфарктом миокарда (ИМ) и тромбоэмболией [14]. С другой стороны, острая фаза ишемического ИМ характеризуется падением уровня магния в сыворотке крови до 55% от нормы. Особенностью ИМ, протекающих на фоне дефицита магния, является безболевого течение [15]. На фоне развития клиники ИМ нарастает дефицит магния. Уже в первые часы отмечается удлинение интервала QT — предиктора фатальных аритмий. В последующем возможно затруднение диастолы, так как этот активный, энергоёмкий процесс требует участия магния и АТФ. А ишемический синдром реперфузии определяется дефицитом Mg^{2+} и повышением содержания тканевого Ca^{2+} , который, нарастая, ведет к гибели и кальцификации кардиомиоцитов.

Несмотря на то, что дезагрегационные свойства сульфата магния и ацетилсалициловой кислоты в сравнительном исследовании у здоровых были сопоставимы, эффективность магниальной терапии в острый период ИМ неоднозначна. В ряде рандомизи-

рованных клинических исследований на фоне магниальной терапии было отмечено снижение летальности при ИМ [16], но последующие крупные исследования (the Fourth International Study of Infarct Survival and Magnesium in Coronaries) не показали преимуществ этого метода лечения по сравнению с плацебо [17]. Тем не менее, применение сернокислой магнезии рекомендовано при ИМ, осложненном сердечной недостаточностью, лабораторно верифицированной гипомagneзиемией и у пожилых пациентов [18].

Хорошо известно антиаритмогенное действие препаратов магния [15]. Это позволяет использовать оротат или лактат магния и пиридоксин как в качестве монотерапии суправентрикулярных и желудочковых аритмий, так и в комбинации с антиаритмическими препаратами 3 класса для профилактики ятрогенных аритмогенных эффектов [5]. Работы К.Н. Polderman и соавт. показали высокую частоту развития нарушений сердечного ритма в условиях искусственной гипотермии, что объясняется развитием критической гипомagneзиемией. Это определило необходимость частого (1 раз в 2-3 ч) измерения уровня магния при проведении подобных оперативных вмешательств и дополнительно его введения при развитии дефицита [19].

Важная роль гипомagneзиемией в развитии АГ показана в целом ряде исследований [20-22]. Магний влияет на АД, поскольку является естественным антагонистом кальция. В отличие от блокаторов медленных кальциевых каналов он конкурирует с ними не только в структуре мембранных каналов, но и на всех уровнях клеточной системы. При преобладании внутриклеточного Ca^{2+} происходит активация Ca^{2+} -чувствительных протеаз и липаз, приводящая к повреждению мембран; благодаря антагонизму с Ca^{2+} , Mg^{2+} выступает как мембрано- и цитопротектор. За счёт антагонизма с ионами кальция магний стимулирует продукцию простагландинов, оксида азота, изменяет сосудистую реактивность к действию вазоконстрикторов [23]. Описанная вазодилатирующая активность магния, возможно, опосредуется также через синтез ц-АМФ — мощный вазодилатирующий фактор, через подавляющее влияние на РААС и симпатическую иннервацию, а также через усиление натрийуреза [24]. Опыт магниальной терапии АГ свидетельствуют о том, что пероральный прием Магнерота® по 2 таблетки 3 раза в день эффективно снижает АД в виде монотерапии (у молодых больных АГ низкого риска) и повышает эффективность стандартной гипотензивной терапии при назначении в комбинации (у пожилых пациентов с АГ) [25]. При этом на фоне лечения препаратами магния отмечается повышение активности лецитин-холестерин-ацилтрансферазы, увеличение содержания в сыворотке крови липопротеидов высокой плотности и аполипопротеина А-I [26].

Последнее объясняется влиянием недостатка магния на состав липидов, снижение активности ферментов системы элонгации и десатурации жирных кислот, блокирование синтеза арахидоновой кислоты. При дефиците магния в крови повышено содержание триглицеридов, хиломикрон, липопротеидов очень низкой плотности и низкой плотности, снижен уровень липопротеидов высокой плотности. Показано, что нутрициологическая коррекция дефицита магния у пациентов с гиперхолестеринемией приводит к улучшению липидного профиля [27].

Последние годы изучается значение дефицита магния в патогенезе хронической сердечной недостаточности [1]. Известно, что гипомagneмия высоко распространена у пациентов с сердечной недостаточностью. При этом, как показали исследования К. Witte и соавт., дополнительное включение в диету этих больных высоких доз микронутриентов, включая магний, приводит к значительному улучшению качества жизни [28].

Установлено, что дефицит магния вызывает фиброз и нарушение синтеза коллагена клапанов, нарушение сократительной функции кардиомиоцитов, что в итоге приводит к дискинезии клапанного аппарата и возникновению идиопатического пролапса митрального клапана. Отмечен положительный терапевтический эффект от перорального приёма препаратов магния (5 мг/кг/сутки), также рекомендован приём магнийсберегающих диуретиков или физиологических доз витамина D [29].

Целый ряд крупных исследований доказал важное патогенетическое значение дефицита магния в формировании глюкозотолерантности и сахарного диабета [30-32]. Данные Фремингемского исследования (the Framingham Offspring cohort) свидетельствуют о том, что повышение содержания магния в пище повышает чувствительность к инсулину у больных диабетом 2 типа [32]. Гипомagneмия встречается у большинства больных в состоянии диабетического кетоацидоза [33]. Это объясняет необходимость контроля и обязательной коррекции уровня магния у пациентов с нарушениями углеводного обмена. Кроме того, доказана важная роль дефицита магния в возникновении метаболического синдрома, а высокое содержание магния в диете существенно снижает риск его развития [34]. Основным механизмом является активация каскада воспалительных реакций, приводящих к снижению чувствительности к инсулину, возникновению эндотелиальной дисфункции, развитию оксидативного стресса.

Не меньшее значение играет магний в терапии болезней органов дыхания. Показано, что у пациентов с бронхиальной астмой отмечается снижение уровня магния в межприступный период. Доказана эффективность как внутривенного, так и ингаляционного применения

сернокислой магнезии через небулайзер в сочетании с β_2 -агонистом при тяжёлом приступе астмы [35]. Исследуется применение магния и у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. В исследовании J.A. González и соавт. показано, что болюсное введение сульфата магния в дозе 1,5 г на фоне применения β_2 -агонистов и стероидов повышает эффективность терапии, приводит к увеличению объема форсированного выдоха (ОФВ1) на 17% ($p=0,008$) [36].

Изучаются возможности применения препаратов магния в нефрологии. Гипомagneмия, участвующая в возникновении нефролитиаза у части больных, определяет показания для применения оксида магния в сочетании с цитратом калия при мочекаменной болезни [37].

Терапия препаратами не только кальция, но и магния применяется как патогенетическое лечение остеопороза, а также в ходе реабилитации при переломах костей. Длительный дефицит магния снижает чувствительность костной ткани к паратгормону, что снижает усвоение кальция. В ответ на магниевую диету увеличивается абсорбция кальция, уровень остеокальцина в крови. На фоне менопаузальной гипоэстрогении дополнительный приём магния поддерживает остеогенез, предотвращает резорбцию кости и увеличивает её динамическую силу. Таким образом, обогащение диеты магнием – один из методов профилактики остеопороза [38].

Особую роль магний играет в возникновении, профилактике и лечении неврологических и психических заболеваний. Уровень магния в крови ниже 0,76 ммоль/л является предиктором инсульта при выраженном атеросклерозе. По данным исследования Images, у больных с некортикальным инсультом эффективно применение магнезии. Отмечено снижение внутриклеточной концентрации магния в нейронах при психических и неврологических состояниях (шизофрении, эпилепсии, тике и др.) [39,40]. В настоящее время возможности использования препаратов магния в психиатрии изучаются.

Заключение

Таким образом, очевидна существенная роль магния в метаболических процессах различных органов и систем. Накопленный опыт диктует необходимость широкого, обоснованного назначения препаратов магния с учетом преимуществ его органических солей. Одним из таких препаратов является магниевая соль оротовой кислоты, которая абсорбируется из ЖКТ, обладает незначительным послабляющим эффектом. Препарат выпускается в таблетках по 500 мг под названием Магнерот® (Worwag Pharma GmbH & Co, KG, Германия). Преимущества данного препарата в том, что оротовая кислота не только принимает участие в маг-

ниевом обмене, но и обладает самостоятельным метаболическим действием, являясь непосредственным предшественником пиримидиновых оснований — одного из составляющих нуклеиновых кислот (ДНК и РНК). Известны кардиопротективные свойства оротовой кислоты: она ускоряет регенерацию миокарда, увеличивает устойчивость к ишемии и выживаемость при инфаркте. При гипоксии, травмах, интоксикациях, в условиях

интенсивного обучения и на фоне хронического стресса магниевая соль оротовой кислоты оказывает нейрорпротективный эффект восстанавливая нормальный ответ на допамин. На фоне терапии Магнеротом® улучшается метаболический профиль, что приобретает особое значение у пациентов с ишемической болезнью сердца, артериальной гипертензией, ожирением, сахарным диабетом 2 типа.

Литература

- Gromova O.A., Gogoleva I.V. The use of magnesium in the mirror of evidence-based medicine and basic research into therapies. *Farmateka* 2007; 146(12):104-110. Russian (Громова О.А., Гоголева И.В. Применение магния в зеркале доказательной медицины и фундаментальных исследований в терапии. *Фарматека* 2007; 146(12):104-110).
- Schlingmann K.P., Gudermann T. A critical role of TRPM channel-kinase for human magnesium transport. *J Physiol* 2005; 566 (Pt 2): 301–308.
- Schmatschek H.F., Rempis R. Prevalence of hypomagnesaemia in an unselected German population of 16,000 individuals. *Magnes Res* 2001;14(4):283-90.
- Gartside P.S., Glueck C.J. The important role of modifiable dietary and behavioral characteristics in the causation and prevention of coronary heart disease hospitalization and mortality: the prospective NHANES I follow-up study. *J Am Coll Nutr* 1995;14(1):71-9.
- Gorodeckij V.V., Talibov O.B. Preparations of magnesium in clinical practice. Small encyclopedia of magnesium. Moscow: Medpraktika; 2006. Russian (Городецкий В.В., Талибов О.Б. Препараты магния в медицинской практике. Малая энциклопедия магния. М.: Медпрактика; 2006).
- Nedogoda S.V. The role of magnesium products in the management of patients of therapeutic profile. *Lechawij vrach* 2009; 6: 61-66. Russian (Недогода С.В. Роль препаратов магния в ведении пациентов терапевтического профиля. *Лечащий врач* 2009; 6: 61-66).
- Ezhov A.V., Pimenov L.T., Zamost'janov M.V. Clinical efficacy in the treatment of magnerotha stable angina in combination with hypertension in the elderly. *Rossijskie medicinskie vesti* 2001; 1: 71–74. Russian (Ежов А.В., Пименов Л.Т., Замостьянов М.В. Клиническая эффективность магнерота в лечении стабильной стенокардии напряжения в сочетании с артериальной гипертензией у лиц пожилого возраста. *Российские медицинские вести* 2001; 1: 71–74).
- Sidorenko, G.I. Magnesium salts and their importance in the pathogenesis and treatment of cardiovascular diseases. *Medicinskie novosti* 1997; 8: 3-8. Russian (Сидоренко, Г.И. Соли магния и их значение в патогенезе и лечении сердечно-сосудистых заболеваний. *Медицинские новости* 1997; 8: 3-8).
- Spasov A.A. Magnesium in clinical practice. Volgograd: OOO "Otrok"; 2000. Russian (Спасов А.А. Магний в медицинской практике. Волгоград: ООО "Отрок"; 2000).
- Rebrov V.G., Gromova O.A. Vitamins and minerals. Moscow: Alev-V; 2003. Russian (Ребров В.Г., Громова О.А. Витамины и микроэлементы. М.: Алев-В; 2003).
- Ershov Ju.A. Chemistry of nutrients.. Moscow: Vysshaja shkola; 2000. Russian (Ершов Ю.А. Химия биогенных элементов. М.: Высшая школа; 2000).
- Ma B., Lawson A.B., Liese A.D., Bell R.A., Mayer-Davis E.J. Dairy, magnesium, and calcium intake in relation to insulin sensitivity: approaches to modeling a dose-dependent association. *Am J Epidemiol* 2006; 164(5): 449–458.
- 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: (3): 480–490.
- Kumari K.T., Augustine J., Leelamma S. et al. Elevated serum glycosaminoglycans with hypomagnesaemia in patients with coronary artery disease & thrombotic stroke. *Indian J Med Res* 1995; 101: 115–129.
- Shilov A.M., Martynov A.I., Sviatov I.S. The influence of magnesium-containing agents on blood rheology and hemocoagulation in patients with heart ischemia. *Klin Med (Mosk)*. 1999;77(10):39-41. Russian (Шилов А.И., Мартынов А.И., Святлов И.С. и др. Влияние препаратов магния на реологические свойства крови и систему гемостаза у больных ИБС. *Клин медицина* 1999;10:39-41).
- Horner S.M. Efficacy of intravenous magnesium in acute myocardial infarction in reducing arrhythmias and mortality. Meta-analysis of magnesium in acute myocardial infarction. *Circulation* 1992; 86: 774–779.
- ISIS-4: a randomised factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate, and intravenous magnesium sulphate in 58,050 patients with suspected acute myocardial infarction. ISIS-4 (Fourth International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. *Lancet* 1995;345(8951):669-85.
- Ueshima K. Magnesium and ischemic heart disease: a review of epidemiological, experimental, and clinical evidences. *Magnes Res* 2005; 18(4): 275–284.
- Polderman K.H., Peerdeman SM, Girbes AR. Hypophosphatemia and hypomagnesaemia induced by cooling in patients with severe head injury. *J Neurosurg* 2001; 94(5): 697–705.
- Sontia B., Touyz R.M. Role of magnesium in hypertension. *Arch Biochem Biophys* 2007; 458(1): 33–39.
- Tubek S. Role of trace elements in primary arterial hypertension: is mineral water style or prophylaxis? *Biol Trace Elem Res* 2006; 1–3: 1–6.
- Wexler R., Aukerman G. Nonpharmacologic strategies for managing hypertension // *American Family Physician* 2006; 1: 73: 11.
- Shechter M. Walnuts and endothelial function in hypercholesterolemic subjects. *Circulation* 2004; 110: 58.
- Talibov, O.B., Gorodeckij V.V. Magnesium in cardiology practice. *Terapevt* 2006; 10: 46-55. Russian (Талибов, О.Б., Городецкий В.В. Магний в кардиологической практике. *Терапевт* 2006; 10: 46-55).
- Ostroumova O.D., Sharkova N.E. Diselectrolyte disorders and cardiovascular diseases. Magnesium deficiency in the pathogenesis of hypertension — a new target for therapy? *Russkij medicinskij zhurnal* 2003;15:856-859. Russian (Остроумова О.Д., Шаркова Н.Е. Дизэлектролитные расстройства и сердечно-сосудистые заболевания. Дефицит магния в патогенезе артериальной гипертензии — новая мишень для терапии? *Русский медицинский журнал* 2003;15:856-859).
- Itoh K., Kawasaka T., Nakamura M. The effects of high oral magnesium supplementation on blood pressure, serum lipids and related variables in apparently healthy Japanese subjects. *Lancet* 1995;345(8951):669-85.
- Ravn H.B., Korsholm T.L., Falk E. Oral magnesium supplementation induces favorable antiatherogenic changes in ApoE-deficient mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001;21(5):858-62.
- Witte K.K., Nikitin N.P., Parker A.C. et al. The effect of micronutrient supplementation on quality-of-life and left ventricular function in elderly patients with chronic heart failure. *Eur Heart J* 2005; 21: 2238–2244.
- Bobkowski W., Nowak A., Durlach J. The importance of magnesium status in the pathophysiology of mitral valve prolapsed. *Magnes Res* 2005; 1: 35–52.
- Lima Mde L., Pousada J., Barbosa C., Cruz T. Magnesium deficiency and insulin resistance in patients with type 2 diabetes mellitus. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2005; 6: 959–963.
- Lopez-Ridaura R., Willett W.C., Rimm E.B., et al. Magnesium intake and risk of type 2 diabetes in men and women. *Diabetes Care* 2004; 27: 134–140.
- Rumawas M.E., McKeown N.M., Rogers G. et al. Magnesium intake is related to improved insulin homeostasis in the framingham offspring cohort. *J Am Coll Nutr* 2006;25(6):486-92.
- Trachtenberg D.E. Diabetic Ketoacidosis. *Am Fam Physician* 2005;71(9):1705-14.
- He K., Liu K., Daviglus M.L. et al. Magnesium Intake and Incidence of Metabolic Syndrome Among Young Adults. *Circulation* 2006; 113: 1675–1682.
- Costello J., Howes M. Best evidence topic report. Nebulised magnesium in asthma. *Emerg Med J* 2004;21(5):586-7.
- González J.A., Garcia C.H., González P.A. et al. Effect of Intravenous Magnesium Sulfate on Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations Requiring Hospitalization: A Randomized Placebo-Controlled Trial. *Arch Bronconeumol* 2006;42(8):384-7.
- Massey L. Magnesium therapy for nephrolithiasis. *Magnes Res* 2005; 2: 123–126.
- Tucker K.L., Hannan M.T., Chen H. et al. Potassium, magnesium, and fruit and vegetable intakes are associated with greater bone mineral density in elderly men and women. *Am J Clin Nutr* 1999; 69: 727–736.
- Kanofsky J.D., Sandyk R. Magnesium deficiency in chronic schizophrenia. *Int J Neurosci* 1991;61(1-2):87-90.
- Gupta S.K., Manhas A.S., Gupta V.K., Bhatt R. Serum magnesium levels in idiopathic epilepsy. *J Assoc Physicians India* 1994;42(6):456-7.

Поступила 11.08.2011
Принята в печать 15.08.2011