

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ

ДЕФИЦИТ МАГНИЯ И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ: ВРЕМЯ ДЕЙСТВОВАТЬ

Е.Л. Трисветова*

Белорусский государственный медицинский университет
Республика Беларусь, Минск, 220116, пр. Дзержинского, 83

Ухудшение течения сердечно-сосудистых заболеваний нередко обусловлено дефицитом магния в организме человека. Магний относится к необходимым жизненно важным макроэлементам, обеспечивающим многие физиологические и патологические реакции, участвует в пластическом, энергетическом, электролитном обмене. Коррекцию дефицита магния проводят магнийсодержащими препаратами, например, оротатом магния, обладающим плейотропными эффектами за счет самостоятельного метаболического действия оротовой кислоты.

Ключевые слова: сердечно-сосудистые заболевания, дефицит магния, оротат магния

Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2014;10(1):99-105

Magnesium deficiency and cardiovascular diseases: time to act

E.L. Trisvetova*

Belarusian State Medical University, Dzerzhinsky prosp. 83, Minsk, 220116, Republic of Belarus

Progression of cardiovascular disease is often caused by a deficiency of magnesium in the human body. Magnesium belongs to the necessary vital macronutrients providing many physiological and pathological reactions and is involved in the constructive, energy, electrolyte metabolism. Correction of magnesium deficiency is realized using magnesium-containing drugs, for example magnesium orotate, having pleiotropic effects due to independent metabolic activity of orotic acid.

Key words: cardiovascular diseases, deficiency of magnesium, magnesium orotate.

Ration Pharmacother Cardiol 2014;10(1):99-105

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): trisvet-47@mail.ru

Для нормальной жизнедеятельности организма человека необходимы минеральные вещества, поскольку они участвуют во многих физиологических процессах и поддерживают постоянство внутренней среды организма. Минеральные вещества не синтезируются в организме, а в виде химических элементов поступают с продуктами питания. Физиологические (беременность, лактация, период роста, значительные физические нагрузки) и патологические (условия жизни, географический регион с недостатком минералов в воде и почве, пищевые привычки, болезни) состояния вызывают дефицит химических элементов в организме человека.

Нарушение баланса химических элементов приводит к появлению патологических симптомов, нередко маскирующихся под известные болезни и/или усугубляющих их течение. Изучение патогенеза и факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, являющихся основной причиной смертности во многих странах мира, показало важную роль в механизмах развития патологических проявлений недостатка макроэлемента магния.

Эпидемиологические исследования свидетельствуют о распространенности гипомagneмии: в России у 47,8% пациентов, обратившихся в лечебные учреждения [1], в Польше – у 46% населения [2]. В США,

распространенность недостаточного потребления магния у взрослых составляет 64% среди мужчин и 67% среди женщин, а среди лиц в возрасте более 71 года этот показатель возрастает до 81% и 82% у мужчин и женщин, соответственно [3]. По мнению Шилова А.М. и соавт., в России дефицит магния определяют в 90% случаев у больных с острым коронарным синдромом, в 70% – у пациентов блока интенсивной терапии, в 63% – у лиц с избыточной массой тела и ожирением (ИМТ ≥ 25 кг/м²) и в 40% – среди госпитализированных пациентов [4].

Дефицит магния наблюдают при артериальной гипертензии (АГ), ишемической болезни сердца (ИБС), сахарном диабете, инсульте, дислипидемии, сердечной недостаточности.

Существующие термины «гипомagneмия», т.е., снижение концентрации сывороточного магния, и «дефицит магния», при котором снижается уровень внутриклеточного магния, отражают разные патологические процессы. В клинической практике, как правило, определяют содержание сывороточного магния, но этот показатель меняется редко и не отражает тканевого дефицита. Тканевой дефицит магния (наибольшая концентрация иона в тканях с интенсивным обменом – миокард, нервная ткань) является более важным признаком нарушения метаболизма и часто проявляется патологическими симптомами. Вместе с тем снижение сывороточного магния ниже 0,7-0,8 ммоль/л, как правило, сопутствует тканевому дефициту элемента, и в этом случае следует прибегнуть к лечебным мероприятиям по

Сведения об авторе:

Трисветова Евгения Леонидовна – д.м.н., профессор,
профессор 2-й кафедры внутренних болезней БГМУ

восполнению недостатка магния. В других случаях при трудности определения внутриклеточного магния ориентируются на основное заболевание, дефицит магния при котором подтвержден результатами клинических и экспериментальных исследований.

Артериальная гипертензия

Низкий уровень магния в организме человека обратно пропорционален уровню артериального давления (АД) [5]. В популяциях людей, проживающих в географических регионах с низким содержанием ионов магния в питьевой воде и почве (Беларусь, Германия, Прикарпатье, Япония, Багамские острова и др.) чаще, чем в других частях земного шара, регистрируют заболевания, в развитии которых участвуют электролитные нарушения [6, 7]. В Японии в связи с потреблением населением страны питьевой воды с низким содержанием магния АГ регистрируют в три раза чаще, чем в других странах и отмечают высокую летальность от сердечно-сосудистых заболеваний [8].

Магний участвует в активации Na-K-АТФ насоса и регулирует поступление кальция в клетку. Дефицит магния может приводить к снижению внутриклеточной концентрации натрия и кальция, повышению сосудистого тонуса и вазоспазму. Неблагоприятные эффекты дефицита магния при АГ обусловлены повышением активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, повышением системного и легочного сосудистого сопротивления, чувствительности к эндогенным вазоконстрикторам (серотонин, норадреналин, ангиотензин, ацетилхолин), что сопровождается повышением АД и снижением сердечного индекса. При восполнении дефицита иона повышение концентрации магния в тканях приводит к снижению тонуса артериол и давления в артериях, а также усилению эффектов эндогенных (адеозин, калий и др.) и экзогенных (изопроterenол, нитропруссид натрия) вазодилатирующих веществ.

В мета-анализе 22 клинических исследований с продолжительностью наблюдения 3-24 нед (n=1173) выявлено влияние препаратов магния в различных дозах (120-973 мг, средняя доза 410 мг) на АД. Показано снижение систолического АД на 3-4 мм, диастолического – на 2-3 мм рт.ст. при потреблении более 370 мг магния в/д. Таким образом, применение препаратов магния вызывает клинически значимое снижение систолического и диастолического АД [9].

Ишемическая болезнь сердца

Особенности дефицита магния изучены при разных клинических формах ИБС.

Стабильная стенокардия

При стабильной стенокардии у 37,5% исследованных пациентов (регион Предуралья, Российская

Федерация) диагностирован дефицит магния [10]. Автор отметил, что степень дефицита магния коррелировала с длительностью заболевания, перенесенным инфарктом миокарда (в анамнезе), глубиной ишемии миокарда по результатам теста с физической нагрузкой, нарушением эндотелий-зависимой функции эндотелия, диастолической дисфункцией миокарда левого желудочка. Терапия магнийсодержащими препаратами, в том числе оротатом магния, в сочетании с традиционным лечением в течение 12 нед способствовала улучшению функции миокарда, уменьшению приступов стенокардии и повышению толерантности к физической нагрузке, улучшению вазодилатирующей функции эндотелия и снижению электрической нестабильности миокарда [10].

В исследовании Pokan R. и соавт. показано повышение фракции выброса левого желудочка, повышение толерантности к физической нагрузке, снижение частоты сердечных сокращений и снижение потребности миокарда в кислороде, улучшение функции эндотелия у пациентов с ИБС под влиянием пероральных препаратов магния [11]. В это рандомизированное проспективное двойное слепое исследование включили пациентов с ИБС, старше 40 лет, имевших в анамнезе инфаркт миокарда, коронарное шунтирование или ангиопластику, коронарную ангиографию. В течение 6 мес пациенты получали препарат с 365 мг магния 2 р/д (n=28) или плацебо (n=25). Наряду с традиционными методами исследования оценивали концентрацию внутриклеточного магния (методом рентгеновского дисперсионного микроанализа подъязычных эпителиальных клеток). Исходные эхокардиографические показатели не различались в группах исследованных. Через 6 мес у пациентов, получавших магний, наблюдали уменьшение диастолической и систолической дисфункции левого желудочка, увеличение фракции выброса, подобные изменения не выявили в группе плацебо. У большинства пациентов уровень внутриклеточного магния при исходном определении был ниже нормальных значений, после шестимесячного лечения препаратами магния внутриклеточная концентрация иона значительно повысилась.

Функция эндотелия

Shechter M. и соавт. показали, что применение препаратов магния позволяет улучшить функцию эндотелия плечевой артерии. Внеклеточный кальций регулирует тонус гладкомышечных клеток сосудов эндотелием. Повышение концентрации внеклеточного кальция инициирует выработку оксида азота в ответ на действие большого количества эндотелий-зависимых вазодилататоров. В рандомизированном двойном слепом исследовании была изучена эндотелий-зависимая ди-

латация плечевой артерии на фоне приема препарата магния и без применения магния в группе контроля. Исследователи показали, что через 6 мес приема препаратов магния показатель увеличился на $15,5 \pm 12,0\%$ ($p < 0,01$), в то же время у лиц группы контроля прирост составил $4,4 \pm 2,5\%$ в сравнении с исходным уровнем. Между степенью эндотелий-зависимой вазодилатации и концентрацией внутриклеточного магния продемонстрирована линейная корреляция [12].

Внезапная сердечная смерть

Внезапная сердечная смерть встречается в 0,5% случаев всех смертей при ИБС [13]. У большинства пациентов не диагностируют высокий риск внезапной сердечной смерти, более того, у 55% мужчин и 68% женщин отсутствует клиническая манифестация заболевания сердца [14, 15]. Одним из факторов высокого риска внезапной сердечной смерти является дефицит магния.

В клиническом рандомизированном исследовании NHS (Nurses' Health Study) участвовали 121 700 женщин (медицинские сестры) в возрасте 35-55 лет [16]. Проанализирована подробная информация о жизни, пищевых привычках, истории болезни и вновь выявленных заболеваниях. Наблюдение продолжалось с 1986 по 2002 г. с повторяющимися исследованиями через каждые четыре года. С 1989 по 1990 г. дополнительно к основным участникам были получены образцы крови у 32826 мужчин – контрольная группа.

За время наблюдения (14 лет) произошло 394 случая смерти от ишемической болезни сердца. У всех участников исследования рассчитали совокупную концентрацию потребления магния, поступающего в организм с пищевыми продуктами, а также плазменного магния, и сопоставили результаты с риском внезапной сердечной смерти. С поправками на возраст пациентов, применение лекарственных средств, возникших заболеваний выявили обратно пропорциональную зависимость между диетическим и плазменным магнием и относительным риском внезапной сердечной смерти, фатальной ишемической болезнью сердца [16].

Подобные данные получены в многоцентровом клиническом проспективном исследовании ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities) у 14232 лиц 45-64 лет. При наблюдении в течение 12 лет выявлено 264 случая внезапной сердечной смерти у лиц с низким содержанием сывороточного магния. Анализ результатов исследования показал, что низкий уровень магния связан с высоким риском развития внезапной сердечной смерти. В отличие от результатов исследования NHS исследователи не обнаружили влияния потребляемого с пищевыми продуктами магния на риск внезапной смерти [17].

Инфаркт миокарда

Более 30 лет в рандомизированных клинических исследованиях изучают влияние препаратов магния при остром инфаркте миокарда. Основанием для изучения послужили данные, свидетельствующие о значительном снижении концентрации магния в сыворотке крови, выявляемые в ранние сроки (через 12-20 ч) после события [18].

Предложено теоретическое обоснование механизма дефицита магния при инфаркте миокарда, включающее влияние катехоламинов на липолиз и быстрое образование избыточного количества свободных жирных кислот, которые связываются с ионом магния, образуя нерастворимые соли, тем самым увеличивая пул внеклеточного магния и снижая концентрацию внутриклеточного иона. Как известно, ионы магния регулируют ток ионов кальция, в связи с чем снижение уровня ионов магния в клетке оказывает отрицательное воздействие на L-кальциевые каналы, стимулируя попадание кальция внутрь клетки и усугубляя ишемию или метаболические нарушения. После длительно текущей ишемии или реперфузии, прогрессирующая перегрузка клетки кальцием приводит к последующему ее повреждению [19].

В исследовании LIMIT-2 (Second Leicester Intravenous Magnesium Intervention Trial), выполненном в 1987-1992 г.г. с участием 2316 пациентов, внутривенное введение сульфата магния в течение 24-х час при остром инфаркте миокарда (без тромболизиса) приводило к снижению смертности от инфаркта миокарда на 24% в течение ближайшего месяца и к снижению на 25% частоты сердечной недостаточности [20].

В последующие годы изучения влияния магния при инфаркте миокарда результаты клинических исследований свидетельствовали о том, что на фоне современной комбинированной терапии эффекты сульфата магния не столь заметны, в связи с этим отсутствуют показания для его рутинного назначения при инфаркте миокарда [21]. В опубликованном в 2009 г. мета-анализе исследований по применению магния при остром инфаркте миокарда отмечено значительное снижение ранней смертности у пациентов без тромболизиса, получавших препараты магния и пациентов, получавших < 75 ммоль магния в/д [22].

В случае возникновения при остром инфаркте миокарда аритмии (желудочковой тахикардии типа «пирует») при дисбалансе электролитов со снижением концентрации калия и магния восполнение дефицита магния необходимо.

Аритмии сердца

Магний является естественным антагонистом кальция и, конкурируя с ним, регулирует функции клетки на разных уровнях: цитоплазма, цитоплазматический ре-

тикулум, митохондрии, сократительные элементы. Внутри клетки магний контролирует два вида калиевых и три вида кальциевых мембранных каналов, обеспечивая, таким образом, нормальную деятельность проводящей системы сердца и стабилизируя сердечный ритм. В случае дефицита магния клетки становятся избыточно возбудимыми: повышается активность синусового узла, удлиняется интервал QT, снижается абсолютная и удлиняется относительная рефрактерность, снижается энергетическое обеспечение клеток за счет уменьшения концентрации Mg^{++} -зависимой АТФ-азы, на ЭКГ появляется депрессия сегмента ST и низкоамплитудный зубец T.

Недостаток внутриклеточного магния может проявляться аритмиями, в том числе с гемодинамическими расстройствами. К наиболее типичным нарушениям ритма сердца при дефиците магния относятся синусовая тахикардия, пароксизмальная желудочковая тахикардия, мономорфная желудочковая тахикардия и желудочковая тахикардия типа «пируэт». По результатам Framingham Heart Study установлено, что у лиц с длительной гипомagneмией чаще возникают желудочковая экстрасистолия и фибрилляция желудочков [23].

Широкий антиаритмический спектр препаратов магния обусловлен уникальными свойствами элемента – мембраностабилизирующим, антагонизмом с кальцием и калийсберегающим.

При врожденном и приобретенном синдроме QT препараты магния, предотвращая внутриклеточное поступление избытка кальция и потерю калия, уменьшают вариабельность длительности интервала QT, тем самым предупреждают развитие аритмий [24].

Купирование наджелудочковой тахикардии обусловлено влиянием магния на удлинение времени проведения импульса через атриовентрикулярный узел и угнетение проведения в дополнительных проводящих путях со свойствами, подобными атриовентрикулярному узлу или без таковых [25].

Применение препаратов магния после электрической кардиоверсии позволяет снизить частоту наджелудочковых и желудочковых экстрасистол, эпизодов фибрилляции предсердий [26].

Результаты многоцентрового рандомизированного плацебо-контролируемого двойного слепого исследования MAGIC (The Magnesium in Coronaries) продемонстрировали эффективность применения препаратов магния и калия для лечения аритмий у пациентов, получающих сердечные гликозиды, диуретики и антиаритмические средства. В исследовании участвовали 6213 пациентов старше 65 лет с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST, развившимся не менее 6 ч назад. На фоне лечения препаратами магния в течение 3-х нед снизилось число желудочковых экс-

трасистол на 12% и общее число экстрасистол – на 60-70% [27].

Результаты исследований послужили основанием для Американской ассоциации сердца рекомендовать в качестве третьего препарата выбора (после амиодарона и лидокаина) введение магния для реанимации больных с желудочковой тахикардией или фибрилляцией желудочков [28].

Сердечная недостаточность

При хронической сердечной недостаточности среди причин дефицита магния рассматривают повышение активности симпатoadреналовой и ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, застойные явления в желудочно-кишечном тракте и недостаточную абсорбцию иона, влияние лекарственных препаратов (сердечных гликозидов и диуретиков), способствующих экскреции магния. По результатам эпидемиологических исследований дефицит магния у пациентов с сердечной недостаточностью наблюдают в 7-37% случаев. Применение на фоне традиционной терапии препаратов магния (магнерот 1000 мг 2 р/сут в течение мес, далее – 1000 мг в/сут в течение 2-12 мес) в группе наиболее тяжелых пациентов с сердечной недостаточностью IV функционального класса (ФК), развившейся в результате ИБС, АГ и дилатационной кардиомиопатии привело к достоверному повышению частоты выживаемости, клиническому улучшению состояния и снижению класса тяжести заболевания [29].

Возрастание частоты осложнений наблюдают в связи с гипомagneмией, появляющейся или усугубляющейся во время подключения и после отключения аппарата искусственного кровообращения (АИК). К причинам недостатка магния в случаях кардиохирургических вмешательств относят исходное нарушение баланса магния в результате основного заболевания (ИБС, сердечная недостаточность, аритмии сердца и др.); гемодилюцию растворами, не содержащими магний, и связывание иона магния с альбумином, которым заполнена система АИК; перераспределение магния вследствие гиперкатехоламинемии и повышения уровня свободных жирных кислот в крови [28].

Реперфузионный синдром

Реперфузионный синдром при остром инфаркте миокарда нередко сопровождается появлением фатальных аритмий, распространением зоны инфаркта миокарда, развитием острой сердечной недостаточности и неблагоприятным прогнозом. Фактором, провоцирующим синдром реперфузии, является внутриклеточный дефицит магния и значительное (постишемическое) повышение концентрации ионов кальция внутри клетки, обуславливающих электрическую нестабильность миокарда, укорочение диастолического

расслабления и механического повреждения кардиомиоцитов. По мнению Шилова А.М. и соавт., введение препаратов магния в первые 6 ч после развития инфаркта миокарда в сочетании с традиционной терапией и тромболизисом способствует снижению частоты осложнений, в том числе – аритмий сердца, острой сердечной недостаточности и улучшению прогноза жизни пациентов [30].

Кальцификация коронарных артерий

По мнению многих авторов, нормальное содержание магния в тканях способствует снижению риска развития кальцификации сосудов крупного и среднего калибра [31,32]. В исследовании у здоровых людей, не страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями, изучено влияние уровня потребления магния на кальцификацию коронарных артерий и брюшной аорты (методом компьютерной томографии) [33]. Сопоставление результатов исследования проводили с поправкой на возраст, пол, индекс массы тела, курение, систолическое АД, уровень инсулина натощак, уровень липопротеидов высокой плотности, климактерический статус и использование заместительной гормональной терапии у женщин, лечение АГ, дислипидемии, сахарного диабета, пищевого режима, потребления алкоголя и физических нагрузок. Полученные результаты свидетельствовали о том, что при высоком уровне потребления магния кальцификация коронарных артерий встречалась на 22%, а брюшной аорты – на 12% реже по сравнению с людьми с низким уровнем потребления магния. Соответственно этому, при высоком уровне магния риск развития кальцификации коронарных артерий был на 58%, а брюшной аорты – на 34% ниже. Более сильная обратная связь уровня потребляемого магния и кальцификации сосудов наблюдалась у женщин по сравнению с мужчинами [33].

Атеросклероз

Влияние магния на липиды не полностью изучено, вместе с тем, известно, что дефицит иона в организме человека способствует прогрессированию атеросклероза. Магний является кофактором двух ферментов, участвующих в метаболизме липидов – лецитина и липопротеинлипазы. В случае применения препаратов магния в течение 3 мес снижается уровень триглицеридов, липопротеидов низкой плотности, повышается уровень липопротеидов высокой плотности [34].

Дефицит ионов магния увеличивает активность тромбосана A_2 и вызывает повреждение сосудистой стенки. Применение препаратов магния задерживает образование артериальных тромбов путем ингибирования активности тромбоцитов. Торможение тромбообразования является дозозависимым, ингибирующее действие наблюдают в случае применения препаратов

магния в эффективных клинических дозах. Известно, что магний потенцирует дезагрегационные свойства ацетилсалициловой кислоты, трентала.

Сахарный диабет

Низкое содержание магния в сыворотке крови наблюдают у 25-38% больных сахарным диабетом. Причиной дефицита магния считают нарушение всасывания иона в кишечнике и в почечных канальцах. Известно, что при сахарном диабете почками экскретируется в 1,5 раза больше магния, чем у здоровых людей. Для восполнения дефицита иона внутри клетки магний поступает из депо, однако концентрация его недостаточна для нормального физиологического состояния. В результате нарушается вязкость клеточных мембран и ослабевает связь инсулина с рецепторами, тем самым усиливая резистентность тканей к инсулину. Внутриклеточная концентрация магния оказывает регулирующее влияние на инсулин, преимущественно на окислительный метаболизм глюкозы, кальцийзависимый механизм нейромышечного возбуждения и сокращения, снижает реактивность гладкомышечных клеток в ответ на деполяризующее воздействие путем стимуляции Ca^{++} -зависимых калиевых каналов. Установлено, что степень контроля сахарного диабета зависит от степени дефицита магния, наряду с другими факторами, и применение препаратов магния улучшает течение заболевания [35].

В 2013 г. исследователи сообщили о снижении высокого риска развития диабета при нормальном содержании магния в организме. В исследовании участвовали 2582 пациента в возрасте 26-81 года на момент начала наблюдения, которое продолжалось в течение 7 лет. Анализировали связь между приемом магния и частотой возникновения преддиабета и/или инсулинорезистентности и прогрессирования этих состояний в диабет 2 типа. Сравнение результатов лиц с самым низким и самым высоким потреблением магния показало, что при потреблении наибольшего количества магния риск снизился на 37% ($p=0,02$). В случаях исходных метаболических нарушений риск развития сахарного диабета снизился на 32% ($p=0,05$). Потребление большого количества магния, как правило, сопровождалось более низкими значениями концентрации глюкозы натощак, инсулинорезистентностью, но не влияло на содержание инсулина натощак, значения показателя после нагрузки или чувствительность к инсулину [36].

Таким образом, магний обладает уникальными свойствами, необходимыми для многих метаболических процессов в организме, контролирующими обмен белков, углеводов, жиров, электролитов. Важной ролью магния является поддержание структуры клеточных элементов, адекватного запаса пуриновых и пиримидиновых нуклеотидов, необходимых для синте-

за белка, обеспечение гидролиза АТФ, уменьшение накопления лактата, участие в окислении жирных кислот и активации аминокислот, регуляции электролитного обмена.

У большинства пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями находят признаки дефицита магния, вследствие которого возникают или прогрессируют патологические клинические, лабораторные и/или функциональные проявления в виде повышения сосудистого тонуса, повышения агрегации тромбоцитов, дислипидемии, дисфункции эндотелия, аритмий сердца [37,38]. С профилактической и лечебной целью при сердечно-сосудистых заболеваниях применяют органические соли магния с высокой биодоступностью. К препаратам выбора может относиться магниевая соль оротовой кислоты (Магнерот, Worwag Pharma GmbH & Co, KG, Германия), которая участвует в стабилизации магниевых балансов в организме и обладает метаболическим действием.

Магнерот (500 мг оротата магния – 32,8 мг Mg) выпускают для перорального применения, абсорбция в желудочно-кишечном тракте составляет 38-40%. Оротовая кислота обеспечивает лучшее всасывание магния в кишечнике, доставку магния в клетку. Помимо действия самого магния, самостоятельные эффекты наблюдаются в связи с метаболическими свойствами оротовой кислоты. Эндогенная и поступающая извне оротовая кислота участвует в синтезе пиримидиновых оснований, являющихся основанием для нуклеиновых кислот – ДНК и РНК, обладает кардиопротективным действием – ускоряет регенерацию миокарда, повышает устойчивость к ишемии и выживаемость при некрозе миокарда. Оротовая кислота стимулирует синтез

АТФ, и поскольку 90% внутриклеточного магния связаны первично с АТФ, то повышение внутриклеточного депо АТФ посредством оротовой кислоты обеспечивает благоприятные условия для фиксации внутриклеточного магния.

В составе комплексной терапии оротат магния применяют при дефиците магния, ассоциированном со стенокардией, АГ, аритмиями сердца, дислипидемией, сахарным диабетом 2 типа, метаболическим синдромом, хронической сердечной недостаточностью. Рекомендованный режим приема Магнерота – по 2 таблетки 3 р/д в течение 1-й нед лечения, далее по 1 таблетке 3 р/д в течение 5 нед. Длительность приема данного препарата – не менее 6-8 нед, поскольку известно, что для насыщения депо магнием при пероральном приеме необходимо около 2 мес [39,40].

Заключение

Накопленный опыт по распространенности магниевых дефицитов у населения, убедительные доказательства ухудшения течения сердечно-сосудистых заболеваний в условиях нарушенного баланса магния в организме побуждают к своевременному назначению препаратов магния. Применение в комплексной терапии препаратов магния, благоприятно влияющих на клинические симптомы и проявляющих антиаритмический, вазоспастический, антиатерогенный эффекты, позволяет снизить риск сердечно-сосудистых заболеваний и осложнений.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература

- Gromov OA, Torshin IY, KV Rudakov, et al. Lack of magnesium - a significant risk factor comorbid conditions: results of a large-scale screening of magnesium status in the regions of Russia. *Farmateka* 2013; (6):116-29. Russian (Громова О.А., Торшин И.Ю., Рудаков К.В., и др. Недостаточность магния – достоверный фактор риска коморбидных состояний: результаты крупномасштабного скрининга магниевых статусов в регионах России. *Фарматека* 2013;(6):116-29).
- Ceremuzynski L., Gebalska J., Wolk R., Makowska E. Hypomagnesemia in heart failure with ventricular arrhythmias. Beneficial effects of magnesium supplementation. *J Intern Med* 2000;247:78-86.
- Moshfegh A., Goldman J., Cleveland L. What we eat in America, NHANES 2001-2002: Usual nutrient intakes from food compared to Dietary Reference Intakes. Washington: US Department of Agriculture, Agricultural Research Service; 2005.
- Shilov A.M., Hosea A.O. Magnesium preparations (Magnerot) and cardiovascular disease in the practice of primary care. *The Difficult Patient* 2013;(12):12-7. Russian (Шилов А.М., Осия А.О. Препараты магния (Магнерот) и сердечно-сосудистые заболевания в практике врача первичного звена здравоохранения. *Трудный Пациент* 2013;(12):12-7).
- Ma J., Folsom A.R., Melnick S.L., et al. Associations of serum and dietary magnesium with cardiovascular disease, hypertension, diabetes, insulin, and carotid arterial wall thickness: the ARIC study. *Atherosclerosis Risk in Communities Study*. *J Clin Epidemiol* 1995;48:927-40.
- Altura B.M. Basic biochemistry and physiology of magnesium; A brief review. *Magnesium and Farces Elements* 1991;10:167-71.
- Schimatckek H.F. Prevalence of hypomagnesaemia in an unselected German population of 16,000 individuals. *Magnes Res* 2001;14:283-90.
- Hiraga H., Oshima T., Yoshimura M., et al. Abnormal platelet Ca²⁺ handling accompanied by increased cytosolic free Mg²⁺ in essential hypertension. *Am J Physiol* 1998;275:R574-R579.
- Kass L., Weekes J., Carpenter L. Effect of magnesium supplementation on blood pressure: a meta-analysis. *European Journal of Clinical Nutrition* 2012;66(4):411-18.
- Yezhov A.V., Pimenov L.T., Makarova M.I. et al. Exchange and other magnesium and clinical and functional characteristics in patients with stable coronary heart disease. *Rational Pharmacother Card* 2010;6(4):461-68. Russian (Ежов А.В., Пименов Л.Т., Макарова М.И. и др. Обмен магния и клинико-функциональные характеристики у больных стабильной ишемической болезнью сердца. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2010;6(4):461-68).
- Pokan R., Hofmann P., von Duvillard S.P., et al. Oral magnesium therapy, exercise heart rate, exercise tolerance, and myocardial function in coronary artery disease patients. *Br J Sports Med* 2006;40(9):773-78.
- Shechter M., Sharif M., Labrador M.J. et al. Oral magnesium therapy improves endothelial function in patients with coronary artery disease. *Circulation* 2000;102: 2353-58.
- Goldberger J.J., Cain M.E., Hohnloser S.H., et al. American Heart Association/American College of Cardiology Foundation/Heart Rhythm Society scientific statement on noninvasive risk stratification techniques for identifying patients at risk for sudden cardiac death: a scientific statement from the American Heart Association Council on Clinical Cardiology Committee on Electrocardiography and Arrhythmias and Council on Epidemiology and Prevention. *Circulation* 2008;118:1497-518.
- Albert C.M., Chae C.U., Grodstein F., et al. Prospective study of sudden cardiac death among women in the United States. *Circulation* 2003;107:2096-101.
- Reffelmann T., Ittermann T., Dorr M., et al. Low serum magnesium concentrations predict cardiovascular and all-cause mortality. *Atherosclerosis* 2011;219:280-4.
- Hu F.B., Stampfer M.J., Rimm E.B., et al. Frequent nut consumption and risk of coronary heart disease in women: prospective cohort study. *BMJ* 1998;317:1341.
- Peacock J.M., Ohira T., Post W., et al. Serum magnesium and risk of sudden cardiac death in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Am Heart J* 2010;160:464-70.
- K TeoK., YusufS., CollinsR., et al. Effects of intravenous magnesium in suspected acute myocardial infarction: overview of randomised trials. *BMJ* 1991;303:1499.

19. Woods K.L. Possible pharmacological actions of magnesium in acute myocardial infarction. *Br J Clin Pharmacol* 1991;32:3-10
20. Woods K.L., 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;339:1553-8.
21. Antman E.M. Magnesium in Acute Myocardial Infarction. Overview of Available Evidence. *Am Heart J* 1996;132: 487-95.
22. Adamopoulos C., Pitt B., Sui X., et al. Low serum magnesium and cardiovascular mortality in chronic heart failure: A propensity-matched study. *Intern J Cardio* 2009;136:270-7.
23. Keller P.K., Aronson R.S. The role of magnesium in cardiac arrhythmias. *Prog Cardiovasc Dis* 1990;32:433-48
24. Wang D.J., Yazawa K., Makita N., et al. Pharmacological targeting of the long QT mutant sodium channels. *J Clin Invest* 1997;99:1714-20.
25. Lloyd T., Iseri M.D., Fairshier R., et al. Magnesium and potassium therapy in multifocal atrial tachycardia. *Am Heart J* 1985;110:789-94.
26. Zehender M., Meinertz T., Just H. Magnesium deficiency and magnesium substitution. Effect on ventricular cardiac arrhythmias of various etiology. *Herz* 1997;22;Suppl 1:56-62.
27. Antman E.M. Early administration of intravenous magnesium to high-risk patients with acute myocardial infarction in the Magnesium in Coronaries (MAGIC) Trial: a randomized controlled trial. *Lancet* 2002;360:1189-96.
28. Shechter M. Magnesium and cardiovascular system. *Magnes Res* 2010;23:60-72.
29. Stepura O.B., Martynow A.I. Magnesium orotate in severe congestive heart failure (MACH). *Int J Cardiol* 2009;134:145-47.
30. Svyiatov I.S., Shilov A.M., Maksimova L.A., et al. The role of magnesium in preventing the syndrome of "reperfusion" in patients with AMI. *TOP-medicine* 1999;(3):29-30. Russian (Святых И.С., Шилов А.М., Максимова Л.А., и др. Роль препаратов магния в профилактике синдрома "реперфузии" у больных ОИМ. *ТОП-медицина* 1999;(3):29-30).
31. Louvet L., Büchel J., Steppan S. Magnesium prevents phosphate-induced calcification in human aortic vascular smooth muscle cells. *Nephrology Dialysis* 2013; 28(4): 869-78.
32. Afsar B., Elsurur R. The relationship between magnesium and ambulatory blood pressure, augmentation index, pulse wave velocity, total peripheral resistance, and cardiac output in essential hypertensive patients. *Journal of the American Society of Hypertension* 2014;1(8):28-35.
33. Hruby A., O'Donnell C.J., Jacques P.F., et al. Magnesium intake is inversely associated with coronary artery calcification: the framingham heart study. *JACC Cardiovasc Imaging* 2014; 7(1):59-69.
34. Rasmussen H.S., Aurup P., Goldstein K., et al. Influence of magnesium substitution therapy on blood lipid composition in patients with ischemic heart disease. *Arch Intern Med* 1989; 149:1050-3.
35. Kao W.H., Folsom A.R., Nieto F.J., et al. Serum and dietary magnesium and the risk for type 2 diabetes mellitus: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Arch Intern Med* 1999;159:2151-9.
36. Hruby A., Meigs J.B., O'Donnell C.J., et al. Higher magnesium intake reduces risk of impaired glucose and insulin metabolism, and progression from prediabetes to diabetes in middle-aged Americans. *Diabetes Care* 2014;37(2): 419-27.
37. Dzeranova K.M., Avtandilov A.G., Vertkina N.V. Influence of magnesium on physical performance in young people with mitral valve prolapse: results of comparative study. *Rational Pharmacother Card* 2012, 8 (6) :752-5. Russian (Дзеранова К.М., Автандилов А.Г., Верткина Н.В. Влияние препаратов магния на физическую работоспособность у молодых людей с пролапсом митрального клапана: результаты несравнительного исследования. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2012;8(6):752-5)
38. Nurtudinova E.G., Zakirova A.N., Khairetdinova T.B. Comparative effect of monotherapy and combination therapy with magnesium and β -blocker for a primary mitral valve prolapse with heart rhythm disorders. *Rational Pharmacother Card* 2007 (3) :22-6. Russian (Нуртудинова Э.Г., Закирова А.Н., Хайретдинова Т.Б. Сравнительное влияние монотерапии и комбинированной терапии препаратом магния и β -адреноблокатором на течение первичного пролапса митрального клапана с нарушениями ритма сердца. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2007;(3):22-6)
39. Rosenfeldt F.L. Metabolic supplementation with orotic acid and magnesium orotate. *Cardiovasc Drugs Ther* 1998;12;Suppl 2:147-52.
40. Classen H.G. Magnesium orotate--experimental and clinical evidence. *Rom J Intern Med* 2004; 42(3):491-501.

Поступила: 28.01.2014

Принята в печать: 31.01.2014