

Применение препарата Магнерот® в детской кардиологической практике

М.А. Школьников, Е.К. Ерастова,
Н.И. Клейменова, Е.П. Дикевич

Институт педиатрии и детской хирургии,
Москва

В настоящее время магний относится к числу важнейших внутриклеточных макроэлементов, универсальных регуляторов биохимических и физиологических процессов, непосредственно участвующий в качестве кофермента в энергетическом, пластическом и электролитном обменах.

Среди всех катионов магний занимает второе место после калия по содержанию в клетке. До 53 % магния находится в костной ткани, дентине и эмали зубов, около 20 % – в тканях с высокой метаболической активностью (мозг, сердце, мышцы, надпочечники, почки, печень), остальное количество распределяется между кровью и другими тканями, причём в плазме содержание магния составляет всего 0,3 % [1, 2].

Магний, участвуя в формировании более 300 ферментов, является активным катализатором ферментативных процессов, в т. ч. регулирующих каскад синтеза АТФ [3]. Магнийсодержащие ферменты и свободные ионы магния участвуют в регулировании осмотического баланса, синтеза всех нейропептидов в головном мозге, синтеза катехоламинов (норадреналина) и ацетилхолина, баланса фракций липопротеидов высокой и низкой плотности и триглицеридов [4].

В организм человека магний поступает с пищей и водой. Всасывание магния осуществляется в желудочно-кишечном тракте на всём протяжении, при этом основная его часть абсорбируется в двенадцатиперстной кишке [5]. Из продуктов питания усваивается только 35 % магния. Более быстрой всасыванию магния способствуют органические кислоты: оротовая, молочная, аспарагиновая. Снижение всасывания магния в желудочно-кишечном тракте происходит при наличии большого количества жира и белка в питании, а также при избытке кальция и фосфатов. Общее содержание магния в организме взрослого человека составляет около 25 г [1, 5].

Потребность в магнии колеблется от 5 до 15 мг/кг (максимально до 20 мг/кг), в среднем 6–8 мг/кг. Суточная норма потребления магния для лиц мужского пола 15–18 лет – 400 мг, 19 и старше – 350 мг, для лиц женского пола – 280 мг, максимально – 350 мг, для женщин в период беременности – 350 мг, кормящим – 390 мг [1, 2].

Для диагностики дефицита магния определяют его содержание в различных биологических средах организма. По рекомендациям ВОЗ (2002), норма содержания магния в сыворотке крови у детей расположена в диапазоне 0,74–1,15 ммоль/л, у взрослых – 0,75–1,26 ммоль/л, у беременных женщин – 0,8–1,05 ммоль/л [6]. Для больных с аритмией, судорогами и т. п. представляется дополнительной оценка ионизированного магния в сыворотке кро-

ви (норма 0,46–0,6 ммоль/л) [1]. Кроме того, выделяют возрастные нормы магния в сыворотке крови: новорождённые – 0,62–0,91 ммоль/л, 5 мес–6 лет – 0,70–0,95 ммоль/л, 6–12 лет – 0,70–0,86 ммоль/л, 12–20 лет – 0,70–0,91 ммоль/л, 20–60 лет – 0,66–1,07 ммоль/л; в эритроцитах – 1,65–2,65 ммоль/л, в слюне – 0,08–0,53 ммоль/л, в суточной моче – 2,5–8,5 ммоль/л, в спинномозговой жидкости – 1,1–1,5 ммоль/л, в конденсате выдыхаемого воздуха – 0,0094 ммоль/л [1, 2]. Уровень магния в сыворотке крови 0,5–0,7 ммоль/л соответствует умеренной недостаточности магния в организме. Уровень магния ниже 0,5 ммоль/л указывает на выраженную недостаточность ионов магния.

Препараты магния в педиатрической практике

В детской кардиологической практике активно применяется препарат Магнерот® (магниева соль оротовой кислоты) (таблица). В одной таблетке препарата содержится 500 мг оротата магния или 32,8 мг чистого магния. Оротовая кислота, входящая в состав препарата, необходима для фиксации магния на АТФ в клетке. Повышение внутриклеточного депонирования АТФ посредством оротовой кислоты улучшает фиксацию магния в клетках, так как 90 % внутриклеточного магния связано с АТФ.

Применение магния при лечении нарушений сердечного ритма

Магний играет важную роль в нормальной сердечной электрофизиологии, неадекватное содержание этого иона в организме способствует развитию множества аритмий. Антиаритмическая способность магния обусловлена его свойствами, влияющими на электрическую стабилизацию мембраны кардиомиоцитов. Магний способствует возвращению калия в клетку путём воздействия на калиевые каналы или активизации мембранной K^+-Na^+-ATP -азы. В то же время магний блокирует поступление кальция в клетку. Влияя на транспорт ионов через клеточные мембраны, магний способен существенно изменять потенциал действия. При этом увеличивается мембранный потенциал покоя, изменяются процессы деполяризации, снижается возбудимость клетки. При дефиците магния замедляется проводимость электрического импульса, что способствует развитию аритмии (брадикардия) [8, 9].

Основные электрокардиографические признаки гипомagneмии: повышение ЧСС, расширение комплекса QRS, удлинение интервала QT, депрессия сегмента ST, инверсия или уплощение зубца T, более выраженная волна U.

Препараты магния применяются для купирования желудочковых и наджелудочковых аритмий, особенно при отсутствии эффекта от других антиаритмических препаратов. Аритмии, связанные с недостатком магния, могут уменьшаться или полностью устраняться введением препаратов магния. Некоторые исследователи, оценивая эффекты фармакологических доз магния на сердечный ритм, предполагают, что частота внезапной аритмической смерти могла бы быть снижена при поддержании адекватного уровня магния в крови [10].

Магний успешно применяется при лечении:

1. жизнеугрожаемых желудочковых тахикардий и фибрилляции желудочков;

Таблица. Рекомендуемые дозы препарата Магнерот® в зависимости от возраста [5, 7]

Возраст, лет	Схема приёма	Суточная доза магния, мг
1–4	1/4 табл. 2–3 раза в день	16,4–24,6
5–7	1/2 табл. 2–3 раза в день	32,8–49,2
8–10	1 табл. 2 раза в день	65,6
Старше 10	1 табл. 3 раза в день	98,4

2. тахикардии по типу «пируэт» при наследственном синдроме удлинённого интервала QT;
3. желудочковых тахиаритмиях, обусловленных дигиталисной интоксикацией;
4. многофокусной предсердной тахикардии, фибрилляции-трепетания предсердий [11].

Магний при лечении желудочковых тахикардий. В качестве антиаритмического средства магний преимущественно используется при лечении желудочковых нарушений ритма, включая полиморфную желудочковую тахикардию и тахикардию по типу «пируэт» при синдроме удлинённого интервала QT. Благодаря эффективности магния, скорости действия и относительной безопасности внутривенное введение магния стало методом выбора для купирования данной жизнеугрожаемой аритмии. Вероятно антиаритмический эффект магния в этих случаях обусловлен как положительным влиянием на транспорт калия через клеточные мембраны, так и супрессивным эффектом на развитие следовых деполяризаций. Внутривенное введение магния обычно подавляет полиморфную желудочковую тахикардию даже при нормальном уровне иона в сыворотке [12, 13].

К. Hoshino и соавт. исследовали эффективность применения магния сульфата для купирования полиморфной желудочковой тахикардии при наследственном синдроме удлинённого интервала QT у детей. Магний купирует полиморфную желудочковую тахикардию, не сокращая при этом длительность скорректированного интервала QT. Оптимальная доза препарата – 3–12 мг/кг (0,5–1,0 мг/кг в час) [13].

Учитывая патогенез наследственного синдрома удлинённого интервала QT, участие магния в нормальном функционировании Na^+/K^+ -насоса, а также возможность оказания магнием супрессивного эффекта на развитие следовых деполяризаций, в МНИИ педиатрии и детской хирургии было проведено исследование по оценке эффективности препарата Магнерот® в комплексном лечении детей с наследственным синдромом удлинённого интервала QT. На фоне терапии получены данные о достоверном снижении разницы между скорректированным интервалом QT до и после нагрузочной пробы, что при отсутствии выраженной брадикардии позволяет рекомендовать Магнерот® в комплексной терапии детей с синдромом удлинённого интервала QT [12].

В литературе описаны случаи успешного купирования магнием желудочковой тахикардии, вызванной передозировкой различными препаратами [14, 15].

Магний при лечении суправентрикулярных тахиаритмий. Эффективность терапии солями магния значительно выше при лечении желудочковых тахиаритмий по сравнению с наджелудочковыми. Однако если наджелудочковые аритмии обусловлены дефицитом магния, эти препараты также могут оказывать положительный эффект. Электрофизиологические исследования показали, что внутривенное введение сульфата магния вызывает замедление проведения через АВ-узел и увеличивает его рефрактерность, посредством доминирующего влияния на медленные АВ-узловые пути. Магний также может вызвать блокирование ретроградного проведения по дополнительному предсердно-желудочковому соединению и увеличивает длину цикла тахикардии. Это свойство даёт возможность купирования пароксизмальных суправентрикулярных тахиаритмий [16–18]. Следует отметить, что эффективность внутривенного введения магния при купировании суправентрикулярных тахиаритмий сравнима с введением верапамила [19, 20].

В проведённых исследованиях выявлена прямая корреляция между появлением узловой эктопической тахикардии в послеоперационном периоде и недостатком магния у детей, подвергшихся хирургическому лечению врождённых пороков сердца [21, 22].

В литературе имеются многочисленные работы по применению препаратов магния при лечении фибрилляции-трепетания предсердий в комбинации с различными антиаритмическими препаратами с целью контроля за частотой сердечного ритма, купирования тахиаритмии и профилактики рецидивов. Например, по данным I. Craig, внутривенное введение магния в комбинации с дофетилидом существенно увеличивает вероятность восстановления синусового ритма при фибрилляции и трепетании предсердий [23]. Доказана большая эффективность внутривенного введения магния в сочетании с дигоксином с целью контроля за частотой сердечных сокращений при фибрилляции предсердий [24]. J.A. Chiladakis показал, что нет существенных различий при применении препаратов магния в сравнении с дилтиаземом при купировании пароксизмальной формы фибрилляции предсердий [25]. Получены данные об эффективности применения магния для профилактики возникновения фибрилляции предсердий у пациентов, подвергшихся хирургическому лечению на сердце [26]. Применение препаратов магния для лечения фибрилляции-трепетания предсердий в педиатрической практике требует дальнейшего изучения.

Таким образом, препараты магния (Магнерот®) активно применяются в качестве базисной терапии при лечении аритмий, сочетающихся с гипомагниемией, а также для экстренного купирования жизнеугрожаемых желудочковых тахиаритмий, в т. ч. тахикардии по типу «пируэт» при наследственном синдроме удлинённого интервала QT. Однако следует обращать внимание на наличие у больного брадикардии и нарушения проводимости.

Магний при лечении сердечной недостаточности

У больных с застойной сердечной недостаточностью очень высока склонность к проявлению желудочковых аритмий, которые могут являться причиной смерти. Большинство желудочковых аритмий у больных с сердечной недостаточностью связано с гипомагниемией. Дефицит магния у данных пациентов может развиваться вследствие повышенного его выведения с мочой, обусловленное приёмом мочегонной и дигиталисной терапии, и увеличенной циркуляции уровня катехоламинов, альдостерона и вазопрессина в крови. Приём мочегонной терапии увеличивает экскрецию магния от 20 до 400 %. Недостаточный уровень магния в крови уменьшает терапевтический эффект дигиталиса в два раза и требует большей его дозировки для адекватного контроля за частотой желудочкового ритма при фибрилляции предсердий. Таким образом, применение препаратов магния при длительном лечении сердечной недостаточности, может уменьшить дозу дигиталиса и как следствие уменьшить риск его токсичности [10, 27–29].

В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании O.V. Stepura в 2009 году оценивалось применение препарата Магнерот® (орота магния) у больных с тяжёлой сердечной недостаточностью, получавших комплексную кардиоваскулярную терапию. Через год применения препарата Магнерот® выживаемость в группе, получавших магний, составила 75,7 % в сравнении с 51,6 %, получавших плацебо ($p < 0,05$). Клиническая симптоматика улучшилась у 38,5 % пациентов получавших Магнерот®, тогда как у 56,3 %, получавших плацебо,

ПОКАЗАНИЯ

Инфаркт миокарда (профилактика и комплексное лечение), стенокардия, хроническая сердечная недостаточность; магнийзависимые аритмии, спастические состояния (в т. ч. ангиоспазм), атеросклероз, гиперлипидемия.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Нарушения функции почек, мочекаменная болезнь (фосфатные и магниевые-кальциевые конкременты). Возможно применение Магнерота при беременности и в период лактации, поскольку в эти периоды потребность в магнии значительно увеличивается.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Внутрь, с небольшим количеством жидкости. Первую неделю: по 2 таблетки 3 раза в сутки, затем по 1 таблетке 2–3 раза в сутки в течение 4–6 недель (не менее). Повторные курсы – после консультации врача. При ночных судорогах икроножных мышц – 2–3 таблетки вечером.

Разделы: Фармакологическое действие, Побочные действия, Меры предосторожности – см. в инструкции по применению препарата.

было выявлено ухудшение состояния. Таким образом, применение препарата Магнерот® (оротата магния) в комплексной терапии сердечной недостаточности увеличивает выживаемость и улучшает клиническую симптоматику.

Магний при артериальной гипертензии

В исследовании G. Denise в 1997 году выявлена обратная связь между уровнем магния в крови и артериальным давлением у детей [31].

По результатам проведенного исследования Н.А. Коровиной (2004 г.), применение препарата Магнерот® у детей с артериальной гипертензией сопровождалось гипотензивным эффектом практически у всех больных. Полная нормализация АД имела место в 62,5 % случаев, в 33,3 % отмечена лишь тенденция к снижению АД (дети подросткового периода). Полученные данные показали, что магний оказывает отчетливое гипотензивное действие при повышении АД, обусловленное преобладающими симпатикотоническими влияниями у детей с вегетативной дистонией. Последнее согласуется с мнением авторов о депрессорном влиянии магния на активность и выделение катехоламинов, частичной блокаде рецепторов, чувствительных к адреналину. Не исключается также влияние магния на центральные механизмы регуляции АД [5].

В исследовании J.L. Garcia-Zozaya показана обратная связь между содержанием магния и альдостерона у больных с артериальной гипертензией. При увеличении уровня альдостерона в крови, количество магния уменьшается, что вероятно обусловлено его повышенным выделением [32].

Не менее важна коррекция электролитных нарушений, связанных с приемом петлевых и тиазидных диуретиков, в частности в лечении артериальной гипертензии [33, 34]. При дефиците ионов магния создаются более благоприятные условия для системной вазоконстрикции и повышения артериального давления, т. е. снижения эффективности антигипертензивных препаратов. В этом случае положительную роль играет угнетающее влияние магния на активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы [35].

Лекарственные взаимодействия магния

Магний может увеличить риск побочного действия блокаторов кальциевых каналов, таких как верапамил, амлодипин, при этом может усиливаться головокружение, тошнота. По данным литературы, нехватка магния сопряжена с нарушением толерантности к глюкозе [27], поэтому препараты магния способны улучшать и инсулинозависимую утилизацию глюкозы при сахарном диабете [36]. Он повышает абсорбцию противодиабетических препаратов (глипизид, глибенкламида), поэтому дозировка данных гипогликемических средств при приеме магния может быть снижена.

Магний действует как синергист с миорелаксантами, что важно учитывать при проведении наркоза [37]. Также, по данным O. Bede, длительный прием повышенных доз магния уменьшает потребность в бронходилататорах у детей, больных легкой и среднетяжелой бронхиальной астмой [38].

Эффекты магния могут быть заблокированы высокими дозами пеницилламина, принимаемого в течение длительного времени, поскольку они образуют хелатные комплексные соединения. В свою очередь, добавка магния уменьшает риск побочных эффектов пеницилламина [39]. Аналогично взаимодействуют с магнием антациды.

Магний снижает абсорбцию ряда антибиотиков, таких как фторхинолоны, тетрациклины, синтетические противомикробные средства, например нитрофураны, а также пероральные антикоагулянты, поэтому прием магния (препарата Магнерот®) рекомендуется за 1 час до или через 2 часа после приема этих лекарств [40].

Заключение

1. Магний является универсальным регулятором биохимических и физиологических процессов в организме, участвующий в энергетическом, пластическом и электролитном обмене. Суточная потребность магния в среднем 6–8 мг/кг.

2. Магний оказывает широкий спектр влияний на сердечно-сосудистую систему: контролирует нормальное функционирование кардиомиоцитов, обеспечивает цикл систола-диастола, оказывает антиаритмическое и гипотензивное действие.

3. В кардиологической практике препарат Магнерот® активно применяется в качестве базисной терапии при лечении аритмий, сочетающихся с гипомagneмией, артериальной гипертензией, а также для экстренного купирования жизнеугрожаемых желудочковых тахикардий, в т. ч. тахикардии по типу «пируэт» при наследственном синдроме удлинённого интервала QT.

4. В случаях комбинированной терапии с назначением препаратов магния необходимо учитывать взаимодействие магния с другими лекарственными средствами.

Литература

1. Громова О.А., Гоголева И.В. Применение магния в зеркале доказательной медицины и фундаментальных исследований в терапии. Дефицит магния и концепция стресса // Трудный пациент. 2007; 11; 29–38.
2. Верткин А.Л., Ткачева О.Н., Клеменов А.В. Обмен магния при патологии беременности и родов // Лечащий врач, 2004.
3. Спасов А.А. Магний в медицинской практике // Волгоград, 2000; 268.
4. Ребров В.Г., Громова О.А. Витамины и микроэлементы. М.: Алев-В, 2003.
5. Коровина Н.А., Творогова Т.М., Гаврюшова Л.П. Применение препаратов магния при сердечно-сосудистых заболеваниях у детей // Лечащий врач. 2006; 3.
6. Hazardous chemicals in human and environmental health, WHO, 2002; 312.
7. Altura B.M. Basic biochemistry and physiology of magnesium. A brief

review. *Magnesium and Trace Elements* 1991; 10: 167–171.

8. *Cardosi R.J., Chez R.A.* Magnesium sulfate, maternal hypothermia, and fetal bradycardia with loss of heart rate variability // *Obstet Gynecol.* 1998 Oct; 92: 4 Pt 2: 691–3.

9. *Berns A.S., Kollmeyer K.R.* Magnesium-Induced Bradycardia // *Ann Intern Med.* 1976; 85: 6: 760–761.

10. *Amsterdam E.A.* Oral Magnesium for Cardiac Arrhythmias: Current Clinical Perspective // *Clinical, Research, and Laboratory News for Cardiologists* December 1999.

11. *Iseri L.T., Allen B.J., Brodsky M.A.* Magnesium therapy of cardiac arrhythmias in critical-care medicine // *Magnesium.* 1989; 8: 5–6: 299–306.

12. *Школьников М.А.* Метаболизм магния и терапевтическое значение его препаратов // М.: ИД Медпрактика-М. 2002; 28.

13. *Hoshino K, Ogawa K, Hishitani T, Isobe T, Etoh Y.* Successful uses of magnesium sulfate for torsades de pointes in children with long QT syndrome // *Pediatr Int.* 2006; 48: 2: 112–7.

14. *Sarisoy O., Babaoglu K., Tugay S., Bann E., Gokalp A.* Efficacy of magnesium sulfate for treatment of ventricular tachycardia in amitriptyline intoxication // *Pediatric emergency care.* 2007; 23: 9: 646–648.

15. *Nakata K., Moriwaki R., Yamaguchi A., Takenouchi S., Mato T., Tsutsumi H.* Case in which magnesium sulfate effectively treated ventricular tachycardia due to overdose of pilsicainide hydrochloride // *Chudoku Kenkyu.* 2006; 19: 1: 49–53.

16. *Viskin S, Belhassen B, Sheps D, Laniado S.* Clinical and electrophysiologic effects of magnesium sulfate on paroxysmal supraventricular tachycardia and comparison with adenosine triphosphate // *The American Journal of Cardiology.* 1992; 70: 9: 879–885.

17. *Etienne Y., Blanc J.J., Boschat J., Le Potier J., Jobic Y., Le Grand O., Pen-ther P.* Anti-arrhythmic effects of intravenous magnesium sulfate in paroxysmal supraventricular tachycardia // *Ann Cardiol Angeiol (Paris).* 1988; 37: 9: 535–8.

18. *Stiles M.K., Sanders P., Disney P., Brooks A. et al.* Differential effects of intravenous magnesium on atrioventricular node conduction in supraventricular tachycardia // *The American Journal of Cardiology.* 2007; 100: 8: 1249–53.

19. *Gullestad L., Birheland K., Molstad P., Hoyer M.M., Vanberg P., Kjekshus J.* The effect of magnesium versus verapamil on supraventricular arrhythmias // *Clin Cardiol.* 1993; 16: 429–434.

20. *Todd J. LeDuc, John D. Carr.* Magnesium Sulfate For Conversion of Supraventricular Tachycardia Refractory to Intravenous Adenosine // *Annals of Emergency Medicine.* 1996; 27: 3: 375–378.

21. *Dorman B.H., Sade R.M., Burnette J.S. et al.* Magnesium supplementation in the prevention of arrhythmias in pediatric patients undergoing surgery for congenital heart defects. // *Am. Heart. J.* 2000; 139: 522–528.

22. *Manrique AM, Arroyo M et al.* Magnesium supplementation during cardiopulmonary bypass to prevent junctional ectopic tachycardia after pediatric cardiac surgery: A randomized controlled study // *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2010; 139: 162–169.

23. *Coleman C.I., Sood N. et al.* Intravenous magnesium sulfate enhances the ability of dofetilide to successfully cardiovert atrial fibrillation or flutter: results of the Dofetilide and Intravenous Magnesium Evaluation // *Europace.* 2009; 11: 892–895.

24. *Ho K.M., Sheridan D.J., Paterson T.* Heart rhythm disorders and pacemakers: Use of intravenous magnesium to treat acute onset atrial fibrillation: a meta-analysis // *Heart.* 2007; 93: 1433–1440.

25. *Chiladakis J.A., Stathopoulos C., Davlouros P., Manolis A.S.* Intravenous magnesium sulfate versus diltiazem in paroxysmal atrial fibrillation // *Int J Cardiol.* 2001; 79: 2–3: 287–91.

26. *Miller S., Crystal E., Garfinkle M., Lau C., Lashevsky I., and Connolly S.J.* Effects of magnesium on atrial fibrillation after cardiac surgery: a meta-analysis // *Heart.* 2005; 91: 5: 618–623.

27. *Lezhitsa I.N.* Potassium and magnesium depletions in congestive heart failure-pathophysiology, consequences and replenishment // *Clin. Calcium.* 2005; 15: 11: 123–33.

28. *Ueshima K.* Magnesium and ischemic heart disease: a review of epidemiological, experimental, and clinical evidences // *Magnes Res.* 2005; 18: 4: 275–84.

29. *Stepura O.B., Martynow A.I.* Magnesium orotate in severe congestive heart failure (MACH) // *International Journal of Cardiology.* January 2009; 293–295.

30. *Douban S., Brodsky M.A., Whang D.D., Whang R.* Significance of magnesium in congestive heart failure // *Am Heart J.* 1996; 132: 3: 664–71.

31. *Denise G. Simons-Morton, Sally A. Hunsberger, Linda Van Horn, Bruce A. Barton, Alan M. Robson, Robert P. McMahon, Linda E. Muhonen, Peter O. Kwitrovich, Norman L. Lasser, Sue Y. S. Kimm, Merwyn R. Greenlick* Nutrient Intake and Blood Pressure in the Dietary Intervention Study in Children // *Hypertension.* 1997; 29: 930–936.

32. *Garcia Zozaya J.L., Padilla Vilorio M, Castro A.* Aldosterone and magnesium in essential arterial hypertension // *Clin. Physiol Biochem.* 1988; 6: 6: 293–300.

33. *Handler C.C., Rovvike DR, eds.* PDR for nutritional supplements. Montvale: Medical Economics Company, Inc, 2001., Minerals. Drug facts and comparisons // St.Louis: facts and comparisons; 2000: 27–51.

34. *Witte K.K., Clark A.L.* Micronutrients and their supplementation in chronic cardiac failure. An update beyond theoretical perspectives // *Heart Fail Rev.* 2006; 11: 1: 65–74.

35. *Suter P.M.* The effects of potassium, magnesium, calcium and fiber on risk of stroke // *Nutr. Rev.* 1999; 57: 84–88.

36. *Sueta C.A., Clarke S.W., Dunlap S.H.* Effect of acute magnesium administration on the frequency of ventricular arrhythmia in patients with heart failure // *Circulation.* 1994; 89: 660–666.

37. *Ozard J., Mossdorf P., Doja A., Writer H., Doherty D.R.* Acute hypomagnesaemia causing intra-operative lower limb movements in a paraplegic patient, despite full neuromuscular blockade // *Acta Anaesthesiol Scand.* 2008; 52: 7: 1018–20.

38. *Bede O, Surányi A, Pintér K, Szilávik M, Gyurkovits K.* Urinary magnesium excretion in asthmatic children receiving magnesium supplementation: a randomized, placebo-controlled, double-blind study // *Magnes Res.* 2003; 16: 4: 262–70.

39. *Moezzi B., Khozein R., Pooymehr F., Shakibi J.G.* Reversal of digoxin-induced changes in erythrocyte electrolyte concentrations by penicillamine in children // *Jpn Heart J.* 1980; 21: 3: 335–9.

40. *Rusu G., Danila G.* Fluoroquinolones. Drug interactions // *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi.* 2000 Apr–Jun; 104: 2: 45–9.