

## Место солей магния в терапии сердечно-сосудистых заболеваний

И.В. СТАРОСТИН

ФГБУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс Минздравсоцразвития РФ, 121552, Москва, ул. 3-я Черепковская, 15а

## Place of Magnesium Salts in the Treatment of Cardiovascular Disease

I.V. STAROSTIN

Russian Cardiology Research and Production Complex, Russian Ministry of Health, ul. Tretiya Cherepkovskaya 15a, 121552 Moscow, Russia

**В статье рассматривается роль магния в обмене веществ и в патогенезе распространенных сердечно-сосудистых заболеваний, а также приводятся данные исследований по применению солей магния в качестве дополнительной терапии этих заболеваний.**

*Ключевые слова:* соли магния, артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность, стресс.

**The article examines the role of magnesium in the metabolism and the pathogenesis of common cardiovascular diseases, and provides research data on the use of magnesium salts as adjunctive therapy of these diseases.**

*Key words:* magnesium salt; hypertension; coronary heart disease; chronic heart failure; stress.

Магний — весьма распространенный микроэлемент. Его содержание в земной коре составляет около 2%, а в организме человека по своему абсолютному массовому количеству он находится на 8-м месте (от 12 до 28 г). Около 60% магния приходится на костную ткань, 20% — на мышечную, 19% — на остальные клетки и лишь 1% магния содержится во внеклеточной среде. В плазме 55% содержания магния составляет ионизированный, или «свободный», магний, 15% связано с анионами и около 30% — с белками, преимущественно с альбумином [1–7].

Содержание магния в клетках и тканях зависит от интенсивности протекающих в них метаболических процессов. Это обусловлено тем, что в качестве кофактора магний участвует более чем в 300 метаболических реакциях, наиболее известные среди которых — реакции цикла трикарбоновых кислот (Кребса), синтеза АТФ, обмена лактата, окисления жирных кислот и др. [8]. Все ферменты, в работе которых используется АТФ, нуждаются в магнии. Его участие в энергетическом обеспечении организма подтверждается регуляторной функцией инсулина в отношении внутриклеточных концентраций магния в миокарде, мышечной ткани, эритроцитах, тромбоцитах и лимфоцитах [9, 10]. Для транспорта калия и кальция через трансмембранные насосы также требуется участие магния. Некоторые авторы называют магний «естественным антагонистом кальция» [11, 12]. Дефицит магния ведет к увеличению содержания кальция и натрия в клетке, а также к уменьшению внутриклеточного содержания калия. Последнее бывает причиной клинических симптомов гипокалиемии, которые не устраняются или плохо устраняются введением препаратов калия и хорошо реагируют на дополнительное введение магния [13, 14].

Суточная норма потребления магния составляет 350 мг для мужчин и 300 мг для женщин. При состояниях, связанных с усилением обменных процессов, — физической нагрузке, беременности, стрессе, болезнях — суточная

потребность в магнии возрастает. Кроме того, у пожилых людей отмечается нарушение функции желудочно-кишечного тракта и почек по поддержанию постоянства содержания магния [15–17].

Измерение концентрации общего магния в плазме — стандартный метод выявления его дефицита. Однако полученный результат не всегда отражает истинное содержание магния в организме [18, 19]. Иными словами, низкое внутриклеточное содержание магния возможно при нормальной и даже повышенной концентрации магния в плазме [20–24]. Более точные результаты можно получить при прямом определении внутриклеточного магния, однако данные методики трудны в применении и не подходят для широкого применения [20–24]). Пациентам с нормальной концентрацией магния в плазме, но относящимся к группе риска его дефицита, резонно проводить специальную пробу с нагрузкой магнием [17, 25, 26]. Перед тестом определяют соотношение магния и креатинина в суточной моче, затем внутривенно вводят 2,4 мг магния на 1 кг массы тела в 50 мл 5% раствора глюкозы и с этого момента начинают повторный 24-часовой сбор мочи. За 1 сут в норме с мочой выводится не менее 80% введенного магния. Следует учитывать, что результаты теста с нагрузкой магнием у больных с нарушением функции почек могут быть ложноположительными [17]. Неверные результаты также могут быть получены у больных сахарным диабетом и у пожилых людей [27].

Ряд исследований свидетельствует о наличии обратной зависимости между потреблением и содержанием магния в организме человека и риском развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и их осложнений [28, 29]. В исследовании W. Zhang и соавт. (2012), проведенном более чем у 58 000 японцев, выявлена связь между уровнем потребления магния и сердечно-сосудистой смертностью за 14,7 года [28].

В данном обзоре мы постараемся раскрыть основные патогенетические связи, определяющие подобные корреляции, а также рассмотреть исследования по применению препаратов магния в качестве дополнительной терапии ССЗ.

© И.В. Старостин, 2012

© Кардиология, 2012

Kardiologija 2012; 8: 93—97

## Артериальная гипертензия

При проведении популяционного скринингового тестирования Национальным институтом общественного здоровья и защиты окружающей среды Нидерландов была выявлена обратная зависимость между потреблением магния с пищей и уровнем артериального давления (АД) [30]. Различия по уровням АД для лиц, относящихся к квартилю с минимальным потреблением магния, в сравнении с лицами, относящимися к квартилю с максимальным потреблением магния, составила у мужчин: систолическое АД (САД) =  $-1,3$  (при 95% доверительном интервале - ДИ от  $-2,6$  до  $-0,1$ ), диастолическое АД (ДАД) =  $-1,9$  (при 95% ДИ от  $-2,7$  до  $-1,0$ ), для женщин: САД =  $-1,8$  (при 95% ДИ от  $-3,1$  до  $-0,5$ ), ДАД =  $-1,5$  (при 95% ДИ от  $-2,4$  до  $-0,7$ ). А. Ascherio и соавт. (1998) также выявили связь между уровнем потребления магния и уровнем АД [31].

Связь между уровнем магния и АГ подтверждается и обнаружением у пациентов с АГ более низких концентраций ионов магния в плазме [32]. Возможно, дефицит магния сопровождается дополнительной активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы [33], что ведет к системной вазоконстрикции [34]. Магний участвует в релаксации гладкой мускулатуры, так что при его низком уровне закономерно повышаются общее периферическое сосудистое сопротивление и АД [35]. Понижение уровня магния ведет к нарушению опосредованной кальцием вазодилатации [14]. Кроме того, снижение уровня магния в клетке ведет к нарушению функционирования натрий-калиевого и кальциевого насосов, что также ведет к повышению АД [36].

В целом ряде рандомизированных контролируемых исследований показано снижение уровней АД при приеме солей магния. Так, в исследовании J.M. Geleijnse и соавт. (1994) выявлено снижение САД на  $7,6$  мм рт.ст., а ДАД на  $3,3$  мм рт.ст. по сравнению с группой контроля (при 95% ДИ от  $4,0$  до  $11,2$  и от  $0,8$  до  $5,8$  соответственно) [37]. При амбулаторном 24-часовом мониторинге АД также выявлен эффект от приема препаратов магния (САД =  $-5,6 \pm 2,7$  по сравнению с  $-1,3 \pm 2,4$  мм рт.ст.;  $p < 0,001$  и ДАД =  $-2,8 \pm 1,8$  по сравнению с  $-1 \pm 1,2$  мм рт.ст.;  $p = 0,002$ ) в сравнении с плацебо [38]. По данным мета-анализа 12 РКИ, проведенного в 2006 г. в рамках Кохрановской группы и включившего информацию по 545 пациентам, применение препаратов магния не сопровождается статистически значимым снижением САД ( $-1,3$  мм рт.ст. при 95% ДИ от  $-4,0$  до  $1,5$ ;  $I^2 = 67\%$ ), но статистически значимо снижает ДАД ( $-2,2$  мм рт.ст. при 95% ДИ от  $-3,4$  до  $-0,9$ ;  $I^2 = 47\%$ ) [39]. Тем не менее все РКИ, вошедшие в этот мета-анализ, имели методологические недостатки (малое число наблюдений, короткий период наблюдения и отсутствие твердых конечных точек).

## Ишемическая болезнь сердца

В ряде экспериментальных работ показано защитное действие высокого содержания магния по отношению к ишемии миокарда и действию некоторых кардиотоксичных веществ [40–42]. Магний снижает концентрацию кальция в клетках миокарда, влияя, таким образом, на один из основных механизмов ишемического поврежде-

ния миокарда [43, 44], расширяет просвет коронарных артерий [45, 46], снижает общее периферическое сосудистое сопротивление [47, 48] и угнетает функцию тромбоцитов [49, 50].

Взаимосвязь между ИБС и уровнем потребления магния изучалась в нескольких эпидемиологических исследованиях. Так, Н. Karppanen и соавт. (1973) показали связь между содержанием магния в почве различных областей Финляндии и уровнем смертности от ИБС в соответствующих районах [51]. Н. J. Holtmeier (1969) выявил связь между снижением потребления магния с пищей и ростом распространенности и тяжести ИБС [53]. Обратная связь между потреблением солей магния и частотой летального исхода при развитии инфаркта миокарда в популяции показана Е. Rubenowitz и соавт. (1996, 1999, 2000) [53–55]. Обратная корреляция между потреблением солей магния и частотой летальных исходов при ИБС показана и на популяции шведов [56].

В мета-анализе 7 РКИ ( $n = 1301$ ) по внутривенному применению магния или плацебо при остром инфаркте миокарда (ОИМ) показано снижение риска смерти от ОИМ на 55% в пределах 1 мес от события (70 событий в группе из 648 человек, получавших соли магния, и 109 событий в группе контроля из 641 пациента;  $p < 0,001$ ) [57]. С учетом этих данных было проведено двойное слепое плацебо-контролируемое рандомизированное исследование LIMIT-2 (Leicester Intravenous Magnesium Intervention Trial-2, Лейстерское исследование по внутривенному введению магния-2), в котором было показано влияние внутривенного введения сульфата магния на смертность от ОИМ [58]. В исследование вошли 2316 пациентов с подозрением на ОИМ, смертность оценивалась через 28 дней от включения в исследование. Общая смертность составила 7,8% в группе магния и 10,3% в группе плацебо ( $p = 0,04$ ). Таким образом, снижение относительного риска смерти оставило 24% (при 95% ДИ от 1,0 до 43%). В рандомизированное исследование с факторным протоколом  $2 \times 2 \times 2$  по пероральному применению каптоприла и мононитрата, а также внутривенному введению сульфата магния ISIS-4 (Fourth International Study of Infarct Survival — Четвертое международное исследование по оценке выживаемости после инфаркта миокарда) были включены 58 050 пациентов с подозрением на ОИМ [59]. Пациенты были рандомизированы в соответствии с факторным протоколом  $2 \times 2 \times 2$  для приема каптоприла или плацебо, мононитрата или плацебо и соли магния или плацебо. Его результаты не подтвердили влияние сульфата магния на 30-дневную смертность больных с ОИМ. Однако было высказано предположение о том, что причиной отрицательного результата стали особенности дизайна исследования: неверно выбранное время введения сульфата магния (препарат вводили слишком поздно, уже после достигнутой реперфузии), отсутствием достаточного числа пациентов из группы высокого риска больничной смерти [60]. Этот недостаток был устранен в исследовании MAGIC (Magnesium in Coronaries trial — Исследование по раннему применению магния при ОИМ), специально спланированном с учетом замечаний к дизайну ISIS-4 [61]. В исследование включили 6213 пациентов с ОИМ с подъемом сегмента ST. Однако

и в этом исследовании введение препаратов магния не влияло на раннюю постинфарктную смертность: к 30-му дню в терапевтической группе магния умерли 475 (15,3%) пациентов, в группе плацебо — 472 (15,2%), отношение шансов 1,0 (при 95% ДИ от 0,9 до 1,2, различия статистически незначимы) [62].

Учитывая важную каузальную роль дислипидемии в патогенезе атеросклероза в целом и ИБС в частности, в ряде работ изучали и выявили ассоциацию дефицита магния с нарушениями липидного обмена. Y. Rayssiguier и соавт. (1981) показали связь дефицита магния с низкой концентрацией липопротеидов высокой плотности у мышей [63]. Следует отметить, что липопротеиды мышей, страдающих от недостатка магния, оказываются более склонными к окислению [64–67]. Кроме того, в исследованиях на животных обнаружилось снижение уровня общего холестерина (ХС) и уменьшение депонирования липидов в атеросклеротических бляшках при длительном применении солей магния [68–72]. В двойном слепом плацебо-контролируемом рандомизированном исследовании влияния препарата магния на липидный обмен у лиц в возрасте 25–66 лет с уровнем общего ХС от 7,0 до 9,9 ммоль/л значимое снижение удалось показать только для уровня ХС липопротеидов низкой плотности ( $p=0,04$ ) [73]. Длительное применение соли магния у больных сахарным диабетом 2-го типа с дислипидемией привело к статистически значимому снижению уровней общего ХС и ХС липопротеидов низкой плотности, а также к повышению концентрации ХС липопротеидов высокой плотности [74]. Предварительные данные о возможном положительном влиянии препаратов магния на липидный обмен нуждаются в подтверждении в длительных исследованиях с клиническими конечными точками.

### Хроническая сердечная недостаточность

Причин возможного развития дефицита магния при хронической сердечной недостаточности (ХСН) несколько: использование препаратов, снижающих уровень магния в организме (петлевые и тиазидные диуретики, дигоксин), активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и системы аргинин—вазопрессин, нарушение функции кишечных ворсинок и всасывания [75]. Распространенность гипомагниемии у больных с ХСН варьирует от 10 до 52,7% [76–79]. Следует еще раз подчеркнуть, что нормальное содержание магния в плазме крови не всегда соответствует нормальному содержанию магния в клетках, где содержится основная его часть [80, 81].

Кроме упомянутых ранее вазоконстрикторного действия дефицита магния и действия на ионные насосы, недостаток магния влияет на прогрессирование СН посредством повышения чувствительности кардиомиоцитов к действию катехоламинов и усиления активности симпатической части вегетативной нервной системы [82, 83].

Нарушения электролитного состава, в том числе гипомагниемия, оказывают неблагоприятное влияние на прогноз у пациентов с тяжелой СН [84]. В этом исследовании главная комбинированная конечная точка (необходимость трансплантации, смерти и необходимость осуществления механической поддержки кровообращения) была достиг-

нута у 89,8% больных с множественными электролитными нарушениями и всего у 3,8% пациентов без электролитных нарушений. Вероятность трансплантации/смерти/необходимости осуществления механической поддержки кровообращения у пациентов с уровнем магния в плазме менее 0,87 ммоль/л повышалась в 3,228 раза (относительный риск 3,228 при 95% ДИ от 1,951 до 5,341;  $p=0,003$ ).

Дефицит магния, наблюдаемый при ХСН, ведет к росту вариабельности потенциала действия [85, 86], что является важным механизмом развития внезапной сердечной смерти. Установлено, что назначение солей магния даже в условиях нормальной концентрации ионов магния в плазме (но при их внутриклеточном дефиците) ведет к уменьшению вариабельности потенциала действия и уменьшению частоты желудочковых нарушений ритма [77, 79]. Так, в исследовании у 78 больных с ХСН внутривенное введение солей магния значимо уменьшало частоту желудочковых аритмий, в том числе желудочковых экстрасистол ( $p<0,0001$ ), куплетов ( $p<0,003$ ) и эпизодов неустойчивой желудочковой тахикардии ( $p<0,01$ ) [77]. В то же время вопрос о тактике отбора пациентов с ХСН, которым показана длительная терапия солями магния, остается пока нерешенным.

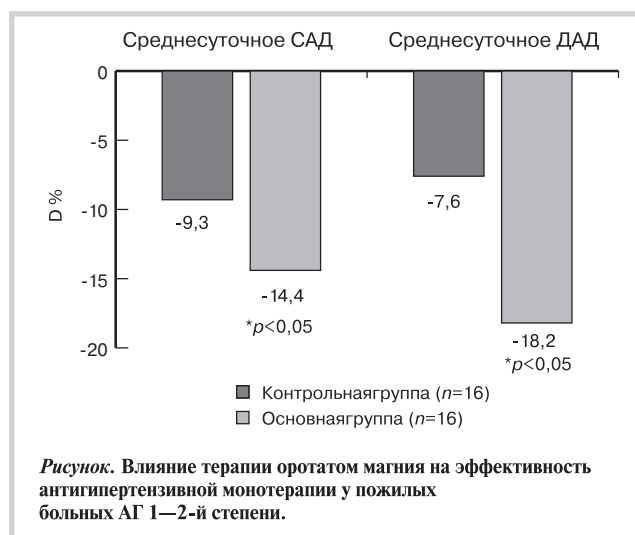
### Магния оротат

Одна из имеющихся на фармацевтическом рынке солей магния — магния оротат, помимо возможности восполнения дефицита магния, обладает рядом достоинств, связанных с ее вторым компонентом — остатком оротовой кислоты, которая активно участвует в обмене веществ, будучи предшественником пиримидиновых нуклеотидов.

Одно из преимуществ использования именно оротовой соли — ее слабая растворимость, а значит, уменьшение побочных эффектов терапии, присущих пероральным препаратам магния (послабляющего действия). Кроме того, наличие пероральной формы позволяет использовать препарат в амбулаторных условиях.

Отечественные авторы показали эффективность применения магния оротата у молодых (18–35 лет) больных АГ 1–2-й степени. Снижение среднесуточного САД и ДАД в группе магния оротата составило  $10,1\pm 2,6$  и  $4,8\pm 1,7$  мм рт.ст. соответственно и было статистически достоверно. В контрольной группе, не получавшей активного лечения, АД снизилось на  $3,2\pm 2,4$  и  $1,4\pm 0,9$  мм рт.ст. соответственно [87]. Эти же авторы оценили эффект магния оротата у пожилых пациентов с АГ 1–2-й степени высокого и очень высокого риска. Пациенты были разделены на 2 группы: получавшие стандартную антигипертензивную монотерапию и стандартную антигипертензивную монотерапию в комбинации с магния оротатом. Период наблюдения составил 24 нед. Исходное определение уровня внутриклеточного магния позволило выявить обратную корреляцию между этим уровнем и уровнем САД ( $r=-0,45$ ) и ДАД ( $r=-0,38$ ). Через 24 нед уровни АД в обеих группах снизились, причем в группе магния оротата снижение оказалось достоверно больше (см. рисунок).

Применение магния оротата у пациентов с ИБС и ХСН IV функционального класса сопровождалось достоверным уменьшением частоты жалоб на сердцебиение и



головную боль (на 25 и 17% соответственно), а также снижением АД (–7%) по сравнению с группой, получавшей плацебо [87]. Кроме того, в группе магния оротата отме-

чено достоверное уменьшение variability интервала QT в 2 раза. Терапия магния оротатом у больных с тяжелой ХСН на протяжении 6 мес привела к росту толерантности к физическим нагрузкам. Более того, применение магния оротата у больных с ХСН IV функционального класса ишемической этиологии показало достоверное снижение относительного риска смерти: для предотвращения в течение года одного смертельного исхода необходимо назначение магния оротата 5 пациентам.

### Заключение

Таким образом, существует достаточно данных, указывающих на важную роль нормальных вне- и внутриклеточных концентраций магния в физиологии и патофизиологии сердечно-сосудистой деятельности и на возможное терапевтическое применение препаратов магния у кардиологических больных. Будущие исследования с клиническими конечными точками позволят более точно определить место и роль дополнительной терапии солями магния при наиболее распространенных сердечно-сосудистых заболеваниях.

### Сведения об авторе:

ФГБУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс Минздрава России

Старостин И.В.

E.mail: ivs\_01@bk.ru

### ЛИТЕРАТУРА

1. *Walser M.* Magnesium metabolism. *Rev Physiol Biochem Exp Pharmacol* 1967;59:185–341.
2. *Wacker W.E.C.* Magnesium and man. Cambridge, MA: Harvard University Press 1980.
3. *Aikawa J.K.* Magnesium: its biological significance. Boca Raton, FL: CRC Press 1981.
4. *Lentner C., et al.* Geigy scientific tables. Vol. 1. Basle, Switzerland: Ciba-Geigy Ltd. 1981:217–220.
5. *Минделл Э.* Справочник по витаминам и минеральным веществам. М: Медицина и питание 2000:83–85.
6. *Elin R.* Assessment of magnesium status. *Clin Chem* 1987;33:1965–1970.
7. *Wallach S.* Availability of body magnesium during magnesium deficiency. *Magnesium* 1988;7:262–270.
8. *Ребров В.Г., Громова О.А.* Витамины и микроэлементы. М: Алев-В 2003.
9. *Hwang D.L., Yen C.F., Nadler J.L.* Insulin increases intracellular magnesium transport in human platelets. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;76:549–553.
10. *Hua H., Gonzales J., Rude R.K.* Magnesium transport induced ex vivo by a pharmacological dose of insulin is impaired in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Magnesium* 1995;8:359–366.
11. *Iseri L.T., French J.H.* Magnesium: Nature's physiologic calcium blocker. *Am Heart J* 1984;108:188–193.
12. *White R.E., Hartzell H.C.* Magnesium ions in cardiac function. *Biochem Pharmacol* 1989;38:859–867.
13. *Dorup I., Clausen T.* Correlation between magnesium and potassium contents in muscle: role of NaI-KI pump. *Am J Physiol* 1993;264:C457–C463.
14. *Whang R., Flink E.B., Dyckner T.* et al. Magnesium depletion as a cause of refractory potassium repletion. *Arch Intern Med* 1985;145:1686–1689.
15. *Mountokalakis T., Singhellakis P., Alevizaki C.* et al. Relationship between degree of renal failure and impairment of intestinal magnesium absorption. In: *Magnesium in Health and Disease Seelig MS (ed.)* Spectrum Publications, Inc., New York, NY, U.S.A. 1980:453–458.
16. *Lowik M.R.H., van Dokkum W., Kistemaker C.* et al. Body composition, health status and urinary magnesium excretion among elderly people (Dutch nutrition surveillance system). *Magnesium* 1993;6:223–232.
17. *Martin B.J.* The magnesium load test: Experience in elderly subjects. *Aging* 1990;2:291–296.
18. *Wong E.T., Rude R.K., Singer F.R.* et al. A high prevalence of hypomagnesemia and hypermagnesemia in hospitalized patients. *Am J Clin Pathol* 1983;79:348–352.
19. *Quamme G.A.* Laboratory evaluation of magnesium status. *Clin Lab Med* 1993;13:209–223.
20. *Dyckner T., Wester P.O.* The relation between extra- and intracellular electrolytes in patients with hypokalemia and/or diuretic treatment. *Acta Med Scand* 1978;204:269–282.
21. *Ryan M.P., Ryan M.F., Counihan T.B.* The effect of diuretics on lymphocyte magnesium and potassium. *Acta Med Scand* 1981;647:153–161.
22. *Ryzen E., Wagers P.W., Singer F.R.* et al. Magnesium deficiency in a medical ICU population. *Crit Care Med* 1985;13:19–21.
23. *Ryzen E., Elkayam U., Rude R.K.* Low blood mononuclear cell magnesium in intensive cardiac care unit patients. *Am Heart J* 1986;111:475–480.
24. *Rude R.K., Stephen A., Nadler J.* Determination of red blood cell intracellular free magnesium by nuclear magnetic resonance as an assessment of magnesium depletion. *Magnesium Trace Elem* 1991;10:117–121.

25. *Ryzen E., Elbaum N., Singer F.R.* et al. Parenteral magnesium tolerance testing in the evaluation of magnesium deficiency. *Magnesium* 1985;4:137–147.
26. *Gullestad L., Dolva L.O., Waage A.* et al. Magnesium deficiency diagnosis by an intravenous loading test. *Scan J Clin Lab Invest* 1992;52:245–253.
27. *Gullestad L., Nes M., Ronnenberg R.* et al. Magnesium status in healthy free-living elderly Norwegians. *J Am Nutr* 1994;13:45–50.
28. *Zhang W., Iso H., Ohira T.* et al. JACC Study Group. Associations of dietary magnesium intake with mortality from cardiovascular disease: the JACC study. *Atherosclerosis* 2012;221:587–595.
29. *Reffelmann T., Ittermann T., Dörr M.* et al. Low serum magnesium concentrations predict cardiovascular and all-cause mortality. *Atherosclerosis* 2011;219:280–284.
30. *Van Leer E.M., Seidell J.C., Kromhout D.* Dietary calcium, potassium, magnesium and blood pressure in the Netherlands. *Int J Epidemiol* 1995;24:1117–1123.
31. *Ascherio A., Rimm E.B., Hernán M.A.* et al. Intake of potassium, magnesium, calcium, and fiber and risk of stroke among US men. *Circulation* 1998;98:1198–1204.
32. *Лебедева М.* Дополнительная терапия при сердечно-сосудистой патологии. *Врач* 2011;2:44–47
33. *García Zozaya J.L., Padilla Vilorio M.* Alterations of calcium, magnesium, and zinc in essential hypertension: their relation to the renin-angiotensin-aldosterone system. *Invest Clin* 1997;38:27–40.
34. *Ueshima K.* Magnesium and ischemic heart disease: a review of epidemiological, experimental, and clinical evidences. *Magnes Res* 2005;18:275–284.
35. *Altura B.M., Altura B.T.* Magnesium and vascular tone and reactivity. *Blood Vessels* 1978;15:5–16.
36. *Rosano A.* Magnesium and hypertension. *Clin Calcium* 2005;15:255–260.
37. *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;309:436–440.
38. *Hatzistavri L.S., Sarafidis P.A., Georgianos P.I.* et al. Oral magnesium supplementation reduces ambulatory blood pressure in patients with mild hypertension. *Am J Hypertens* 2009;22:1070–1075.
39. *Dickinson H.O., Nicolson D.J., Campbell F.* et al. Magnesium supplementation for the management of essential hypertension in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;19:CD004640.
40. *Neal J.B., Neal M.* Effect of hard water and MgSO<sub>4</sub> on rabbit atherosclerosis. *Arch Path* 1962;73:400–403.
41. *Mailer J.R., Rose D., Belanger L.F.* Hard waters and heart disease. *BMJ* 1963;2:686–687.
42. *Seelig M.S., Heggveit H.A.* Magnesium interrelationships in ischemic heart disease: A review. *Am J Clin Nutr* 1974;27:59–79.
43. *White R.E., Hartzell H.C.* Effect of intracellular free magnesium on calcium current in isolated cardiac myocytes. *Science* 1988;239:778–780.
44. *Ferrari R., Albertini A., Curello S.* et al. Myocardial recovery during post-ischemic reperfusion: effects of nifedipine, calcium and magnesium. *J Moll Cell Cardiol* 1986;18:487–498.
45. *Kimura T., Yasue H., Sakaino N.* et al. Effects of magnesium on the tone of isolated human coronary arteries. *Circulation* 1989;79:1118–1124.
46. *Vigorito C., Giordano A., Ferraro P.* et al. Hemodynamic effects of magnesium sulfate on the normal human heart. *Am J Cardiol* 1991;67:1435–1437.
47. *Boschat J., Gilard M., Etienne Y.* et al. Hemodynamic effects of intravenous magnesium sulfate in man. *Arch Mal Coeur Vaiss* 1989;82:361–364.
48. *Rasmussen H.S., Larsen O.G., Meier K., Larsen J.* Hemodynamic effects of intravenously administered magnesium on patients with ischemic heart disease. *Clin Cardiol* 1988;11:824–828.
49. *Baudouin-Legros M., Dard B., Guicheney P.* Hyperreactivity of platelets from spontaneously hypertensive rats. Role of external magnesium. *Hypertension* 1986;8:695–699.
50. *Adams J.H., Mitchell J.R.A.* The effects of agents which modify platelet behaviour and of magnesium ions on thrombus formation in vivo. *Thrombos Haemostas* 1979;42:603–610.
51. *Karppanen H., Neuvonen P.J.* Ischaemic heart-disease and soil magnesium in Finland. *Lancet* 1973;2:1390.
52. *Holtmeier H.J.* Magnesiums-toffwechselsstoff und Herzinfarkt. In: Heilmeyer L, Holtmeier HJ, eds. *Herzinfarkt und Schoch*. Stuttgart: Georges Thiemes 1969:110.
53. *Rubenowitz E., Axelsson G., Rylander R.* Magnesium in drinking water and death from acute myocardial infarction. *Am J Epidemiol* 1996;143:456–462.
54. *Rubenowitz E., Axelsson G., Rylander R.* Magnesium and calcium in drinking water and death from acute myocardial infarction in women. *Epidemiology* 1999;10:31–36.
55. *Rubenowitz E., Molin I., Axelsson G., Rylander R.* Magnesium in drinking water in relation to morbidity and mortality from acute myocardial infarction. *Epidemiology* 2000;11:416–421.
56. *Rylander R., Bonevik H., Rubenowitz E.* Magnesium and calcium in drinking water and cardiovascular mortality. *Scand J Work Environ Health* 1991;17:91–94.
57. *Teo K.K., Yusuf S., Collins R.* et al. Effects of intravenous magnesium in suspected acute myocardial infarction: overview of randomised trials. *BMJ* 1991;303:1499–1503.
58. *Woods K.L., Fletcher S., Roffe C., Haider Y.* Intravenous magnesium sulfate in suspected acute myocardial infarction: result of the second Leicester Intravenous Magnesium Intervention Trial LIMIT-2. *Lancet* 1992;339:1553–1558.
59. *ISIS-4 Collaborative Group.* A randomized factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate, and intravenous magnesium sulfate in 58,050 patients with suspected acute myocardial infarction. *Lancet* 1995;345:669–685.
60. *Seelig M.S., Elin R.J., Antman E.M.* Magnesium in acute myocardial infarction: still an open question. *Can J Cardiol* 1998;14:745–749.
61. *Rationale and design of the magnesium in coronaries (MAGIC) study: A clinical trial to reevaluate the efficacy of early administration of magnesium in acute myocardial infarction. The MAGIC Steering Committee.* *Am Heart J* 2000;139:10–14.
62. *The Magnesium in Coronaries Trial. Early administration of intravenous magnesium to high-risk patients with acute myocardial infarction in the Magnesium in Coronaries MAGIC Trial: a randomised controlled trial.* *Lancet* 2002;360:1189–1196.
63. *Rayssiguier Y., Gueux E., Weiser D.* Effect of magnesium deficiency on lipid metabolism in rats fed a high carbohydrate diet. *J Nutr* 1981;111:1876–1883.
64. *Gueux E., Azais-Braesco V., Bussiere L.* et al. Effect of magnesium deficiency on triacylglycerol-rich lipoprotein and tissue susceptibility to peroxidation in relation to vitamin E content. *Br J Nutr* 1995;74:849–856.
65. *Gueux E., Cubizolles C., Bussiere L., et al.* Oxidative modification of triglyceride-rich lipoproteins in hypertriglyceridemic rats following magnesium deficiency. *Lipids* 1993;28:573–575.
66. *Rayssiguier Y., Gueux E.* Magnesium and lipids in cardiovascular disease. *J Am Coll Nutr* 1986;5:507–519.
67. *Bussiere L., Mazur A., Gueux E.* et al. Triglyceride-rich lipoproteins from magnesium-deficient rats are more susceptible to oxidation by cells and promote proliferation of cultured vascular smooth muscle cells. *Magnes Res* 1995;8:151–157.

68. Bunce G.E., Jenkins K.J., Phillips P.H. The mineral requirements of the dog. III. The magnesium requirement. *J Nutr* 1962;76:17–22.
69. Bunce G.E., Chiemchaisri Y., Phillips P.H. The mineral requirements of the dog. IV. Effect of certain dietary and physiologic factors upon the magnesium deficiency syndrome. *J Nutr* 1962;76:23–29.
70. Nakamura M., Vitale J.J., Hegsted D.M., Hellerstein E.E. The effect of dietary magnesium and thyroxine on progression and regression of cardiovascular lipid deposition in the rat. *J Nutr* 1960;71:347–355.
71. Nakamura M., Ishihara Y., Sata T. et al. Effects of dietary magnesium and glycyrrhizin on experimental atheromatosis of rats. *Jap Heart J* 1966;7:474–486.
72. Booyens J., deWaal V.M., Rademeyer L.J. The effect of dietary maize meal supplementation on the levels of serum cholesterol and magnesium. *S Afr J Nut* 1966(Suppl):237–239.
73. Schuitemaker G.E., van der Pol G.A., Aretz C.P., Dinant G.J. A placebo-controlled, double-blind, randomised trial of magnesium-pyridoxal-5'-phosphate-glutamate for hypercholesterolaemia and other clinical-chemical risk factors of cardiovascular disease in a primary care setting. *Eur J Clin Pharmacol* 2001;56:857–863.
74. Corica F., Allegra A., Di Benedetto A. et al. Effects of oral magnesium supplementation on plasma lipid concentrations in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Magnes Res* 1994;7:43–47.
75. Ohtsuka S., Yamaguchi I. Magnesium in congestive heart failure. *Clin Calcium* 2005;15:181–186.
76. Milonis H.J., Alexandrides G.E., Liberopoulos E.N. et al. Hypomagnesemia and concurrent acid-base and electrolyte abnormalities in patients with congestive heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2002;4:167–173.
77. Ceremuzyński 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.
78. Alon I., Gorelik O., Berman S. et al. Intracellular magnesium in elderly patients with heart failure: effects of diabetes and renal dysfunction. *J Trace Elem Med Biol* 2006;20:221–226.
79. Adamopoulos C., Pitt B., Sui X. et al. Low serum magnesium and cardiovascular mortality in chronic heart failure: a propensity-matched study. *Int J Cardiol* 2009 21;136:270–277.
80. Douban S., Brodsky M.A., Whang D.D., Whang R. Significance of magnesium in congestive heart failure. *Am Heart J* 1996;132:664–671.
81. Almozino-Sarafian D., Sarafian G., Berman S. et al. Magnesium administration may improve heart rate variability in patients with heart failure. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2009;19:641–645.
82. Samejima H., Tanabe K., Suzuki N. et al. Magnesium dynamics and sympathetic nervous system activity in patients with chronic heart failure. *Jpn Circ J* 1999;63:267–273.
83. Efstratiadis G., Sarigianni M., Gougourelas I. Hypomagnesemia and cardiovascular system. *Hippokratia* 2006;10:147–152.
84. Zittermann A., Fuchs U., Kuhn J. et al. Parameters of mineral metabolism predict midterm clinical outcome in end-stage heart failure patients. *Scand Cardiovasc J* 2011;45:342–348.
85. Haigney M.C., Wei S., Käbb S. et al. Loss of cardiac magnesium in experimental heart failure prolongs and destabilizes repolarization in dogs. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:701–706.
86. Ince C., Schulman S.P., Quigley J.F. et al. Usefulness of magnesium sulfate in stabilizing cardiac repolarization in heart failure secondary to ischemic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2001;88:224–229.
87. Стенура О.Б., Остроумова О.Д. Применение пероральных препаратов магния для лечения сердечно-сосудистых заболеваний. *PMЖ* 2010;18(3):3–6.

Поступила 12.05.12