

Роль магния в развитии сердечно-сосудистой патологии и возможности ее предотвращения и коррекции препаратами магния (Часть 1)

Ануш Сергеевна Сафарян*, Вардуи Дмитриевна Саргсян,
Татьяна Валентиновна Камышова, Надир Мигдатович Ахмеджанов,
Давид Васильевич Небиеридзе, Елена Александровна Поддубская

Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины
Россия, 101990, Москва, Петроверигский пер., 10

Статья посвящена влиянию магния на гомеостаз организма и, в частности, на сердечно-сосудистую систему. В ней описывается важность присутствия и воздействия магния на различные ключевые процессы и функции, происходящие в организме. Отмечаются причины нехватки магния и пути восполнения его как естественным путем (прием пищи, определенных продуктов питания), так и препаратами магния. В статье приведены примеры больших рандомизированных исследований, доказывающих важность влияния нормальных уровней магния на здоровье человека в целом и на состояние сердечно-сосудистой системы. Эти исследования показывают, насколько нехватка магния повышает риск заболеваний сердечно-сосудистой системы, и как можно его уменьшить. Так же показано, какие микроэлементы и витамины тесно связаны с магниевым обменом и насколько улучшается и облегчается нормализация уровня магния в присутствии этих микроэлементов и витаминов (в частности, калия и витамина B₆). Отмечается, как уменьшается коморбидность при нормализации уровня магния – чем выше уровень магния в плазме крови (ближе к верхней границе и больше), тем меньше коморбидность и больше продолжительность жизни. Магний является абсолютно необходимым ионом и хорошим лекарством. Дефицит магния и гипомагнеземия встречаются часто, трудно диагностируются (в связи с недооценкой и редким контролем уровня) и сопровождают многие заболевания сердечно-сосудистой системы, и не только. Широкое применение органических солей магния улучшило бы ситуацию в целом в связи с их универсальным множественным влиянием на многие процессы в организме. Это составляет неотъемлемую часть терапевтических и профилактических мероприятий как у пациентов с уже возникшей патологией, так и у людей, не имеющих заболеваний, но входящих в группу риска в связи с имеющейся гипомагнеземией.

Ключевые слова: сердечно-сосудистая патология, магний, калий, витамин B₆, артериальная гипертония, ишемическая болезнь сердца, нарушения ритма сердца, органические соли магния.

Для цитирования: Сафарян А.С., Саргсян В.Д., Камышова Т.В., Ахмеджанов Н.М., Небиеридзе Д.В., Поддубская Е.А. Роль магния в развитии сердечно-сосудистой патологии и возможности ее предотвращения и коррекции препаратами магния (Часть 1). *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2019;15(5):725-735. DOI:10.20996/1819-6446-2019-15-5-725-735

The Role of Magnesium in the Development of Cardiovascular Diseases and the Possibility of their Prevention and Correction with Magnesium Preparations (Part 1)

Anush S. Safaryan*, Vardui S. Sargsyan, Tatiana V. Kamyshova, Nadyr M. Akhmedzhanov, David V. Nebieridze, Elena A. Poddubskaya
National Medical Research Center for Preventive Medicine
Petroverigsky per. 10, Moscow, 101990 Russia

The article is devoted to the influence of magnesium on the homeostasis of the body and, in particular, on the cardiovascular system. It describes the importance of the presence and effects of magnesium on various key processes and functions occurring in the body. The reasons for the lack of magnesium and ways to replenish it both in the natural way (eating, certain foods) and magnesium preparations are considered. The article provides examples of large randomized studies that prove the importance of the influence of normal magnesium levels on human health in general and on the state of the cardiovascular system. These studies show how magnesium deficiency increases the risk of cardiovascular diseases and how it can be reduced. It is also shown which trace elements and vitamins are closely related to magnesium metabolism, and how they (in particular, potassium and vitamin B₆) improve and facilitate the normalization of magnesium levels. It is noted how comorbidity decreases with the normalization of magnesium level – the higher the magnesium level in the blood plasma (closer to the upper limit and more), the less comorbidity and longer life expectancy. Magnesium is an absolutely essential ion and a good medicine. Magnesium deficiency and hypomagnesemia are quite common, difficult to diagnose (due to underestimation and rare level control) and accompany many diseases of the cardiovascular system and beyond. The widespread use of organic magnesium salts would improve the situation as a whole, due to their universal multiple effect on many processes in the body. This is an integral part of therapeutic and preventive measures in patients with already existing diseases and in people who do not have diseases, but who are at risk due to existing hypomagnesemia.

Keywords: cardiovascular diseases, magnesium, potassium, vitamin B₆, arterial hypertension, ischemic heart disease, heart rhythm disorders, organic salts of magnesium.

For citation: Safaryan A.S., Sargsyan V.D., Kamyshova T.V., Akhmedzhanov N.M., Nebieridze D.V., Poddubskaya E.A. The Role of Magnesium in the Development of Cardiovascular Diseases and the Possibility of their Prevention and Correction with Magnesium Preparations (Part 1). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2019;15(5):725-735. DOI:10.20996/1819-6446-2019-15-5-725-735

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): ASafaryan@gnicpm.ru

Received / Поступила: 09.07.2019

Accepted / Принята в печать: 09.09.2019

Введение

Заболевания сердечно-сосудистой системы до сих пор являются одними из самых распространенных и часто приводящих к смерти и инвалидизации. Это определяет важность выяснения факторов их возникновения и возможностей коррекции и профилактики. Поэтому одной из главных задач современной фармакотерапии является эффективное патогенетическое лечение. В частности, особое внимание необходимо уделить изучению биологической роли макро- и микроэлементов, которые имеют важное значение в нормальном функционировании организма, в том числе, в работе сердечно-сосудистой системы. Одним из факторов, приводящих к заболеваниям сердечно-сосудистой системы, является уровень магния в клетках и межклеточной жидкости. Все больше внимание уделяется проблеме дефицита магния – снижения его концентрации внутри клетки, и его роли при различных патологических состояниях органов и систем [1,2].

Магний является жизненно необходимым микроэлементом, который влияет на жизнедеятельность организма человека, оказывает нормализующее влияние на функциональное состояние практически всех органов и систем [3,4]. Внутриклеточная концентрация магния более чем в 10 раз превышает содержание его в периферической крови, поскольку магний – внутриклеточный ион [5,6]. Большое количество магния находят в митохондриях клеток в комплексе с адено-зинтрифосфатом (АТФ). Он отвечает за большое количество внутриклеточных процессов: синтез энергии, стабилизацию клеточной мембранны, активность белкового обмена, в том числе, и активность ДНК и РНК.

Нормальный уровень магния в организме признан основополагающей константой, контролирующей здоровье человека [7,8]. С 1995 г. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) классифицировало патологическое состояние «недостаточность магния» как заболевание, имеющее свой код. По Международной классификации болезней (МКБ-10) диагноз недостаточность магния кодируется как E61.2 [9].

Дефицит магния и сердечно-сосудистые заболевания

Дефицит магния в организме может сопровождаться повышенным риском сердечно-сосудистой патологии. Имеются эпидемиологические данные, указывающие на взаимосвязь между содержанием магния в питьевой воде и смертностью от инфаркта миокарда (ИМ). По данным масштабных биогеохимических исследований кардиоваскулярные заболевания (в частности, ИМ) и в самом деле встречаются чаще в географических зонах, характеризующихся более низким содержанием магния в питьевой воде. При этом содержание магния в сердечной мышце лю-

дей, живущих в магний-дефицитных провинциях, также оказывается сниженным, а при снижении уровня магния возрастает тонус коронарных сосудов, что способствует их повреждению [9].

В терапии сердечно-сосудистых заболеваний и не только, магнийсодержащие препараты, обладающие разнообразными патофизиологическими эффектами, занимают особое место, что подтверждается во многих исследованиях, нацеленных на совершенно разные аспекты проблемы – географические, биохимические и клинические. Они указывают на целый ряд позитивных эффектов терапии препаратами магния. По данным патологоанатомических исследований при изучении содержание магния в гистологических препаратах сердечной мышцы, оказалось, что концентрация магния у людей, умерших от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), в два раза меньше, чем пациентов, умерших от других причин [9].

Взаимосвязь между дефицитом магния (снижение уровня магния в плазме крови и в эритроцитах) и хроническими ССЗ подтверждают результаты крупных клинико-эпидемиологических исследований [10,11], которые показывают, что гипомагнеземия повышает риск развития ишемической болезни сердца (ИБС), нестабильной стенокардии и сердечно-сосудистой смертности вследствие нарушений функционирования миокарда, митохондриальной недостаточности и коморбидных ИБС заболеваний [12]. В исследованиях показаны и кардиопротекторные эффекты магния (в частности, за счет поддержки функции митохондрий) [13], улучшение показателей липидного профиля и снижение интенсивности атеросклеротического процесса [14,15]. Показана принципиально важная роль магния в профилактике аритмий, атеросклероза, инфаркта миокарда в составе специальных магний-связывающих молекул белков, участвующих в поддержании функции сердечной мышцы, соединительной ткани сердца, энергетическом метаболизме, в цикле клеточного деления и репарации ДНК кардиомиоцитов. [16]. Дефицит магния также ассоциирован с наличием кальцификаторов в сосудах (магний предотвращает кальцификацию сосудов и способствует тому, чтобы сосуды были гибкими и эластичными) [17] и с повышенным риском развития состояний, коморбидных ССЗ: избыточной массы тела [18], сахарного диабета [19], хронического воспаления [20,21], депрессии [22] и др.

Артериальная гипертония, ожирение и атеросклероз являются патофизиологическими компонентами ИБС. Гипомагниемия приводит к снижению активности белков энергетического метаболизма и, в частности, метаболизма жирных кислот, в связи с чем недостаток магния неразрывно связан с соответствующими метаболическими нарушениями. В большом проспектив-

ном когортном исследовании ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities, n=15248; возраст 45-64 года) установлен ряд ассоциаций недостаточности магния с атеросклерозом. Суточное потребление магния было обратно пропорционально уровням инсулина в сыворотке крови натощак, липопротеинов высокой плотности, систолическому и диастолическому артериальному давлению. Более низкие уровни магния соответствовали более быстрому прогрессированию атеросклероза. Повышение концентрации магния в сыворотке на каждые 0,1 ммоль/л соответствовало уменьшению толщины сосудистой стенки сонной артерии на 0,012 мм ($p=0,006$) после поправок на возраст, индекс массы тела, курение, артериальную гипертонию и др. [23].

Взаимосвязь между дефицитом магния и атеросклерозом обусловлена тем, что ионы магния необходимы, в частности, для активации митохондриальных ферментов метаболизма жирных кислот. Данные ферменты осуществляют липогенез в печени. По данным того же наблюдательного исследования ARIC дефицит магния также был ассоциирован с частотой возникновения фибрилляции предсердий. В течение 21 года наблюдений были выявлены 1755 случаев этой аритмии. При этом более низкие уровни магния в сыворотке были ассоциированы с более высоким риском развития фибрилляции предсердий. По сравнению со средним квинтилем концентрация магния в сыворотке ($\geq 0,80-0,83$ ммоль/л) риск фибрилляции предсердий у пациентов в самом низком квинтиле ($\leq 0,78$ ммоль/л) был повышен на 34% (отношение рисков [ОР] 1,34; 95% доверительный интервал [ДИ] 1,16-1,54) [24].

В проспективном исследовании Framingham Heart Study (n=2695; возраст 53 ± 11 лет) было показано, что потребление магния обратно пропорционально степени кальцификации артерий. Потребление магния оценивалось по опроснику диеты, кальцификация артерий – по данным компьютерной томографии. Повышение употребления магния на каждые 50 мг/сут ассоциировалось со снижением кальцификации коронарных артерий на 22% ($p<0,001$), абдоминальной аорты на 12% ($p=0,07$). Снижение риска наличия кальцификаторов атеросклеротических бляшек коронарных артерий составило 58% ($p<0,001$), абдоминальной аорты – 34% ($p=0,01$) при сравнении квартиля с самым высоким потреблением магния по сравнению с самым низким. Более выраженные ассоциации между кальцификацией артерий и дефицитом магния были установлены у женщин [25].

Обеспеченность организма магнием влияет на продолжительность жизни. Например, в проспективном исследовании Nurses' Heals Study (n=88375) дефицит магния был ассоциирован с повышенным риском вне-

запной сердечной смерти (ВСС). За 26 лет наблюдений было зарегистрировано 505 случаев ВСС от аритмии. Относительный риск был снижен на 37% у участниц в квартиле с самым высоким потреблением магния (≥ 345 мг/сут) по сравнению с самым низким квартилем суточного потребления магния (<261 мг/сут). У пациенток в квартиле с самыми высокими уровнями магния в плазме (более 0,8 ммоль/л) по сравнению с квартилем низких уровней магния в плазме (менее 0,79 ммоль/л) риск ВСС снижался почти в 5 раз. Риск ВСС снижался на 41% при увеличении уровней магния в плазме на 0,1 ммоль/л [26].

Мета-анализ 7 рандомизированных исследований (n=135) показал, что прием магния способствует более выраженному снижению повышенного артериального давления (АД) (системическое артериальное давление [$САД$] > 155 мм рт.ст.) у больных артериальной гипертензией (АГ), принимающих антигипертензивные препараты (в среднем дополнительно на 19 мм рт.ст. ($p<0,0001$) [27].

Основные причины изменения метаболизма магния при АГ неясны, вероятнее всего, не последнюю роль играют генетические, диетические и гормональные факторы, а также проводимая лекарственная терапия. Не все клинические исследования подтверждают снижение уровня магния при АГ, в некоторых исследованиях у пациентов с АГ по сравнению с лицами с нормальным АД не выявлены изменения уровня магния [28], в то время как другие даже указывают на повышение концентрации магния в эритроцитах у пациентов с эссенциальной АГ [29]. Более того, в нескольких эпидемиологических исследованиях не удалось выявить связь между приемом магния и уровнем АД [30]. Из этого следует, что не у всех больных АГ имеется дефицит магния, равно как и не все люди с дефицитом магния являются больными АГ. Несмотря на противоречивые взгляды на роль магния в развитии АГ, существуют подгруппы больных АГ, у которых всегда наблюдается нарушение метаболизма магния. К ним относят афроамериканцев, пациентов с избыточной массой тела, больных с инсулинерезистентностью, гипертриглицеридемией, а также пациентов с тяжелыми и злокачественными формами АГ [31].

Проведенные экспериментальные и клинические работы показали, что без нормализации баланса макро- и микроэлементов целевые курсы препаратами стандартного лечения могут быть недостаточны либо вообще безуспешны, ведь нарушенный минеральный обмен не только вносит свой вклад в патогенез заболеваний, но и изменяет фармакокинетический и фармакодинамический ответ на лекарственное воздействие.

Несмотря на важную роль магния, его уровень определяют достаточно редко. При этом уровень маг-

ния, как и калия в сыворотке крови часто остается нормальным, несмотря на снижение его содержания в организме (клетках организма). В целом ни сывороточный уровень, ни определение внутриклеточного содержания магния не дает верного представления о его физиологической активности. В клинической практике наиболее доступным является определение сывороточного уровня магния. Несмотря на то, что почти весь магний находится в организме внутриклеточно, низкий уровень его содержания в сыворотке коррелирует с общим дефицитом магния [32].

К большой потере магния приводит хронический стресс. Кроме того, в состав пищевых продуктов входят вещества, которые приводят к чрезмерному выведению магния из организма или нарушению его усвоемости (это сладкая или пересоленая пища; пищевые добавки – пищевые красители, глутамат, аспартат, усилители вкуса; алкоголь, психостимуляторы и др. психоактивные вещества, присутствующие в энергетических напитках; ортофосфорная кислота в газированных напитках и т.д.), которые желательно вывести из рациона питания, или сократить до минимума. Для увеличения продолжительности и повышения качества жизни людей необходимо повышать диетологическую грамотность населения: следует употреблять воду, обогащенную ионами кальция и магния, включать в диету большое количество зеленолистных овощей [9]. Наряду с этими мерами можно рекомендовать регулярное использование современных фармацевтических препаратов для коррекции недостаточности магния на основе органических солей магния (магния лактат, магния цитрат, магния пироглутамат, магния аспарагинат, магния оротат, магния глицинат и т.д.) [9].

Магний и обмен калия

При недостаточности магния возникает гипокалиемия, снижение содержания калия в миокарде, скелетных мышцах, почках, костях, сопровождающееся компенсаторным увеличением уровней натрия в этих тканях. И наоборот, пищевой дефицит калия нарушает гомеостаз магния, приводя к усилинию стресса и потерям микроэлемента организмом. В сыворотке концентрация калия и магния – это баланс между поступлением, выделением и распределением ионов между вне- и внутриклеточным пространством. Дефицит магния усугубляет гипокалиемию и делает ее более резистентной к лечению препаратами калия. При дефиците магния снижается и уровень калия, и, чтобы восстановить дефицит калия, надо сначала сбалансировать уровень магния, т.к. он удерживает калий в организме. В принципе, если восполнить дефицит магния, то калий восстанавливается автоматически в течении 2-3 нед [9]. В клинической практике гипокалиемия и гипомагниемия встречаются часто, клинические проявления

низкой обеспеченности калием и магнием включают как сходные симптомы (мышечная слабость, утомляемость, снижение работоспособности; бессонница, судороги, болезненные сокращения и спазмы икроножных мышц, особенно, в ночное время или при физической нагрузке, депрессия), так и симптомы, характерные именно для дефицита калия (артериальная гипотония; нарушения ритма сердца; запоры; язвенно-эррозивные поражения слизистых оболочек, угревая сыпь, замедление заживления ран, сухость кожи).

Ключевым фактором патогенеза фибрилляции желудочков, ассоциированной с ИМ, электрошоком и интоксикацией гликозидами является отток ионов калия из клеток, происходящий в ответ на адренергическую или холинергическую стимуляцию кардиомицитов. Отток ионов калия препятствует магний, что тормозит развитие желудочковых аритмий [33].

Магний и калий занимают немаловажное место в гомеостазе организма. Они оказывают синергический эффект в поддержании ритма сердца и кардиопroteкции, также они необходимы для регуляции тонуса сосудов. Эпидемиологические исследования показали взаимосвязь между обеспеченностью натрием, калием, кальцием, магнием и уровнями АД. Пациенты с АГ имеют значительно более высокий уровень натрия и более низкие уровни кальция, магния и калия в крови и волосах [34]. Известно, что избыточное употребление поваренной соли ассоциировано с повышенным риском развития АГ. Избыточное потребление поваренной соли – модифицируемый фактор риска АГ, заболеваний почек, сахарного диабета 2-го типа. В эксперименте у крыс соблюдение диеты с высоким содержанием натрия и с низким содержанием калия было ассоциировано с повышенным АД на фоне избыточной активации дофаминовых путей симпатической части вегетативной нервной системы [35].

В регуляции АД играет важную роль обеспеченность организма магнием и его взаимодействия с кальцием, натрием и калием. Сравнение пациентов-нормотоников ($n=214$) и пациентов с АГ ($n=82$) показало значительное снижение уровней магния, кальция и калия в сыворотке крови у больных с АГ и более низкие уровни магния в эритроцитах [36].

Низкие уровни калия и магния в питательной среде нарушили регуляцию сосудистого тонуса, приводя к резким изменениям диаметра сосуда: сначала просвет сосуда сужался, затем избыточно расширялся. Это было показано при экспериментальном исследовании артериол крыс в культуре. При этом дефицит магния дозозависимо усиливал вазоконстрикцию [37].

Известно, что вторичным эффектом дефицита магния являются многие изменения, связанные с дефицитом калия (гипокалиемия, снижение содержания калия в миокарде, скелетных мышцах, почках) и со-

проводящиеся компенсаторным увеличением уровней натрия [38]. Поэтому дефицит магния неизбежно не только приводит к обострению потерь калия, но и усугубляет клинические признаки гипокалиемии и способствует нарушениям регуляции тонуса сосудов.

Более высокое потребление калия с пищей и препаратами ассоциировано с более низким нормальным АД. У пациентов с АГ установлен дозозависимый эффект: снижение САД в среднем на 1,0 мм рт.ст. и диастолического артериального давления (ДАД) на 0,52 мм рт.ст. при увеличении потребления калия на каждые 600 мг/сут. Необходимо отметить, что эти эффекты наблюдались вне зависимости от наличия дефицита калия. Среднее снижение АД при потреблении 4,7 г/сут калия составляет 8 ± 4 мм рт.ст., в зависимости от уровней потребления натрия, магния и кальция [39]. К продуктам-концентратам калия относятся курага (более 1700 мг/100 г), фасоль (>1100 мг/100 г), морская капуста (около 1000 мг/100 г), чернослив (>800 мг/100 г), изюм (>860 мг/100 г) [40].

Калий и магний модулируют ответ сосудов на вазопрессорные и вазодилататорные стимулы. Более высокое потребление калия, магния и кальция нормализует АД, снижая риск ИБС и инсульта [41]. Увеличение диетарного потребления калия и магния ослабляет «объем-зависимую» гипертонию, связанную с повышением уровней эндогенного ингибитора натрий-калиевых насосов.

Ионы калия и магния вносят важный вклад в снижение повышенного САД и ДАД, а также в повышение избыточно сниженного САД и ДАД при АГ [26]. Модулирующие эффекты калия и магния при АГ и гипотонии развиваются при использовании именно небольших доз калия и магния, способствующих компенсации дефицита этих электролитов.

Магний и витамин В₆

Существенный вклад в поддержание нормального функционирования сердечно-сосудистой системы вносит витамин В₆, который является фармакокинетическим и фармакодинамическим синергистом магния. Около 80% витамина В₆ в теле человека содержатся в мышцах, в печени, миокарде и почках. Он улучшает использование организмом ненасыщенных жирных кислот, благотворно влияет на функции нервной системы, печени, кроветворение и функцию сердечно-сосудистой системы [11].

Витамин В₆ является эссенциальным микронутриентом, и для него установлены нормы потребления. В России рекомендуемое суточное потребление витамина В₆ в расчете на пиридоксин составляет 2-2,5 мг/сут для мужчин, 1,8-2 мг/сут для женщин (беременные – 2,3 мг/сут, кормящие – 2,5 мг/сут). Хочется

отметить, что данные нормы рассчитаны на здоровых людей, рацион которых сбалансирован по макро- и микронутриентам, а при нарушениях диеты, стрессе, различных заболеваниях потребность организма в пиридоксине возрастает.

Важно отметить, что длительный прием витамина В₆ в дозе 4,6 мг/сут ассоциирован с статистически значимым снижением риска развития ССЗ на 33% (данные проспективного когортного исследования продолжительностью 14 лет) [42]. Таким образом, основные патогенетические звенья развития ИБС, так или иначе, связаны с обеспеченностью организма магнием и пиридоксином. Недостаточная обеспеченность витамином В₆, приводящая к гипергомоцистеинемии [43], стимулирует дисфункцию эндотелия [44,45].

В крупном популяционном исследовании (n=2686) NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey; исследовательский обзор здоровья и питания, проводимый Центром контроля заболеваний США) подтверждена взаимосвязь между низким потреблением витамина В₆ и провоспалительным статусом пациентов. Более высокое потребление витамина В₆ являлось противовоспалительным защитным фактором, и статистически значимо ассоциировалось с концентрациями С-реактивного белка (СРБ) в сыворотке крови менее 10 мг/л ($p<0,001$). Недостаточное потребление витамина В₆ было установлено менее чем у 10% пациентов с низкими уровнями СРБ (менее 3 мг/л) и более чем у 50% пациентов с высокими уровнями СРБ (более 10 мг/л; $p<0,001$) [46].

Наибольшее количество митохондрий среди различных типов клеток содержат кардиомиоциты. На сегодняшний день выделено 70 магний зависимых митохондриальных белков, что указывает на фундаментальное значение обеспеченности магнием для физиологического функционирования митохондрий. Поэтому недостаточность магния и пиридоксина (который является фармакокинетическим и фармакодинамическим синергистом магния) провоцируют астению кардиомиоцитов, что существенно утяжеляет течение ИБС [11]. Патофизиология ИБС тесно связана с наличием у пациента хронического дефицита магния и витамина В₆.

Учитывая полученные данные, становится очевидным использование магний- и пиридоксинсодержащих препаратов для снижения уровней системного воспаления, гомоцистеина, оптимизации энергообеспечения сердечной мышцы.

Коррекция нарушений обмена магния и калия

Для коррекции низких уровней магния и/или калия более эффективно сочетанное использование калия и магния, чем использование только препаратов

калия. Было проведено рандомизированное двойное слепое перекрестное исследование, где пациентам с умеренной АГ и желудочковой экстрасистолией на фоне диуретической терапии гидрохлоротиазидом были добавлены препараты калия или калия/магния в течение 8 нед. Добавление калия или калия/магния привело к статистически значимому подавлению эктопической активности в желудочках. Однако только сочетанное применение солей калия и магния приводило к статистически значимому увеличению содержания калия в сыворотке крови ($p<0,01$) [47].

У пациентов с ИМ (45-60 лет; $n=232$) было выявлено, что средние уровни калия и магния в плазме крови были значительно снижены на фоне повышения уровня ионов натрия ($p<0,05$). Уровни экскреции ионов калия и магния с мочой были выше у пациентов с ИМ, чем в контрольной группе без ИМ ($n=103$) [48]. У пациентов, перенесших ИМ и не получивших коррекции калия и магния, отмечается задержка жидкости в тканях вследствие задержки натрия в организме. Более того, чрезмерное увеличение внутриклеточного иона натрия приводит к изменению мембранныго потенциала и способствует развитию магний-дефицитных аритмий.

Введение внутривенно растворов солей калия и магния позволяет быстро достичь нормальных показателей этих электролитов в крови. Так, аспарагинаты калия и магния используются уже более 30 лет для поддержания электролитного баланса во время кардиохирургических вмешательств в условиях искусственного кровообращения. Раствор аспарагинатов калия/магния (450-1000 мл) позволяет при введении пациентам всего лишь в течение 5-7 ч достичь целевых концентраций калия и магния и полностью избежать формирования гипомагниемии и гипокалиемии. При искусственном кровообращении измерения указали на существенное увеличение потребности пациентов в калии и магнии – без использования аспартатов калия/магния гипомагниемия развивалась у 50% пациентов [49]. Наличие у пациентов послеоперационной гипомагниемии повышает риск развития желудочковой тахикардии и тромбоэмболии.

В эксперименте на крысах показано, что содержание магния в рационе определяет активность натрий/калиевых насосов желудочков, регулирующих уровни ионов натрия. Экспериментальные диеты, содержащие 80, 200, 350, 500 или 650 мг/кг магния, при приеме в течение 6 нед приводили к дозозависимому увеличению активности Na^+/K^+ -АТФазы [50].

Магний влияет на ритм сердца, изменяя как сократимость миокарда, так и его электрическую активность. Воздействие магния на сократимость миокарда связано с тем, что ион магния является: 1) неотъемлемым компонентом выпрямительных калиевых каналов,

блокирующих выход ионов калия из клетки; 2) необходимым для поддержания активности Na^+/K^+ -АТФазы; 3) естественным блокатором кальциевых каналов. Все эти роли магния поддерживают стабильный мембранный потенциал кардиомиоцита, поэтому на фоне гипомагниемии происходит усиление нервно-мышечной возбудимости миокарда, отмечаются хаотичные скачки потенциала действия, что и стимулирует развитие аритмий [51]. Эти неблагоприятные изменения в активности миокарда происходят за счет нарушения токов ионов через различные калиевые и кальциевые каналы кардиомиоцитов. Влияя на эти токи, ионы магния влияют на форму и на продолжительность потенциала действия и, следовательно, на ритм сердца.

Данные исследования показывают, что гипомагниемия особенно аритмогенна в сочетании с гипокалиемией и с брадикардией, которые ведут к удлинению фазы плато потенциала действия и, соответственно, к удлинению интервала QT. Введение магния восстанавливает нормальный ритм работы миокарда [52]. В исследовании 52 пациентов с удлиненным интервалом QT и аритмией «пируэт» структурные пороки сердца обнаружены у 67%, нарушения электролитного баланса (гипомагниемия, гипокалиемия) у 60%, 37% пациентов получали диуретики, 29% – антиаритмические препараты. Прием препаратов калия и магния приводил к укорочению интервала QTc с 571 ± 93 до 456 ± 50 мс [53]. Сочетанный прием органических солей калия и магния (аспартатов, в концентрации 2,42 мг/л, соотношение калий-магний равно 27:10) существенно снижает проявления желудочковой аритмии в экспериментальной модели ишемии-реперфузии сердца у кроликов по сравнению с неорганическими солями. В контрольной группе использовался раствор Тироде, включающий неорганические соли (129 ммоль/л NaCl ; 4 ммоль/л KCl ; 0,9 ммоль/л NaH_2PO_4 ; 20 ммоль/л NaHCO_3 ; 1,8 ммоль/л CaCl_2 ; 0,5 ммоль/л MgSO_4 ; 5,5 ммоль/л глюкозы). По сравнению с контролем отмечено статистически значимое снижение разброса значений трансмуральной реполяризации, частоты развития желудочковой аритмии ($p<0,05$) [54].

Аномально пролонгированный интервал QTc (>500 мс), индуцируемый антиаритмическими препаратами и ассоциированный с отрицательными зубцами T, может быть быстро нормализован посредством внутривенных вливаний сульфата магния даже в отсутствие нарушений электролитного баланса. Одним из механизмов воздействия иона магния является блокирование саркоплазматической сети, что нормализует интервал QTc [55]. Прием препаратов магния нормализует удлиненный интервал QT [56]. При parenteralном введении магния антиаритмический

эффект на желудочковую тахикардию вследствие продолженного QT был очевиден даже у пациентов без гипомагниемии [57].

Мета-анализ 17 рандомизированных контролируемых испытаний ($n=2069$), (где первичный исход включал частоту возникновения наджелудочных и желудочных аритмий, а вторичные исходы – концентрацию магния в сыворотке крови, длительность пребывания в стационаре, инфаркт миокарда и смертность) показал эффективность препаратов магния для перорального приема в профилактике послеоперационных аритмий. Прием препаратов магния статистически значимо снижал риск развития наджелудочной аритмии (ОР 0,77; 95%ДИ 0,63-0,93; $p=0,002$) и желудочной аритмии (ОР 0,52; 95%ДИ 0,31-0,87; $p<0,0001$) [58].

Прием препарата органической соли магния в обсервационном исследовании способствовал улучшению состояния в группе пациентов с аритмией ($n=1160$). Цитрат магния (не менее 300 мг/сут магния, длительность курса не менее 6 нед) приводил к статистически значимому улучшению состояния у 82% пациентов. При этом более тяжелые формы аритмии проявляли более выраженный отклик на терапию [59].

Важной формой для терапии аритмий является использование сочетанных препаратов аспарагинатов калия и магния. Клиническое рандомизированное исследование показало антиаритмический эффект магния/калия у пациентов с ИБС с выраженной стенокардией и аритмией ($n=98$). В группе лечения ($n=65$) пациенты получали калий/магниевую и стандартную терапию, в контрольной группе – только стандартное лечение ($n=33$). В группе лечения экстрасистолия уменьшилась на 87%, а в контрольной группе – только на 47% ($p<0,01$) [60].

Изучение клинической эффективности комбинированных препаратов аспарагинатов калия и магния у детей с синдромом дисплазии соединительной ткани сердца ($n=45$; 4-17 лет) в сравнительном наблюдательном исследовании (группу сравнения составили дети; $n=23$, которые не получали препаратов магния) показало, что после курса лечения отмечалось статистически значимое снижение частоты клинических проявлений нейровегетативных нарушений ($p<0,05$) [61].

Гипомагниемия и низкое потребление магния с пищей, как показал мета-анализ 16 проспективных исследований, статистически значимо ассоциированы с повышенным риском ИБС. Был проведен систематический обзор и мета-анализ для изучения проспективных ассоциаций циркулирующего и диетического магния с частотой ССЗ, ИБС и фатальной ИБС. Линейные ассоциации «доза-реакция» оценивались с помощью метода случайной регрессии. Потенциальные нелинейные ассоциации оценивались с помощью

ограниченных кубических сплайнов. Из 2303 статей 16 исследований соответствовали критериям отбора; эти исследования включали 313041 участника (11995 случаев ССЗ, в том числе, 7534 случая ИБС и 2686 случаев ИБС с летальным исходом). Повышение уровня магния в плазме на каждые 0,2 ммоль/л было связано с 30% снижением риска развития ССЗ, с 17% снижением риска ИБС и с 39% снижением риска смертности от ИБС. Повышение суточного потребления магния на каждые 200 мг/сут было связано со снижением риска ИБС на 22% [62].

В рамках другого рандомизированного контролируемого исследования по изучению защитного действия препарата калия и магния аспарагината, применяемого для профилактики окислительного стресса у больных с ишемической болезнью сердца, стенокардией и аритмии, было показано, что калия и магния аспарагинат значимо улучшает оксидативный статус, снижает степень перекисного окисления липидов, а также оказывает благоприятный терапевтический эффект в отношении экстрасистолии (общее число экстрасистол у пациентов исследуемой группы уменьшилось на 86,5%, а у пациентов контрольной группы – лишь на 47,4%) [63].

После приема препарата в течение 1 нед у пациентов исследуемой группы концентрация восстановленного глутатиона (GSH) повысилась на 13,52%, концентрация окисленного глутатиона (GSSG) снизилась на 11,59%, отношение GSH/GSSG повысилось на 28,71%, концентрация маркеров перекисного окисления липидов – малонового диальдегида (МДА) и окисленных форм холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) понизилась на 19,69% и на 27,02% соответственно. При этом отмечались статистически значимые различия по сравнению с показателями до начала лечения ($p<0,01$). У пациентов контрольной группы концентрация GSH повысилась на 0,42%, концентрация GSSG снизилась на 1,93%, отношение GSH/GSSG повысилось на 2,56%, концентрация МДА понизилась на 5,02%, концентрация окисленных форм ХС ЛПНП понизилась на 6,47%. Динамика улучшения каждого показателя в контрольной группе была значимо менее выражена, чем в исследуемой группе с применением калия и магния аспарагината ($p<0,01$) [63].

Корреляционный анализ показателей терапевтического воздействия калия и магния аспарагината на частоту возникновения экстрасистол и состояние окислительного стресса показал, что, исходя из тенденции изменения вышеуказанных данных, между показателями терапевтического влияния калия и магния аспарагината на частоту возникновения экстрасистол и состояние окислительного стресса отмечается высокая согласованность ($p<0,01$), в особенности, на взаимо-

связи между отношением GSH/GSSG, концентрацией окисленных ХС ЛПНП и снижением числа экстрасистол, что указывает на то, что окислительный стресс может играть важную роль в развитии аритмии [63].

Отдельного упоминания заслуживает проспективное, открытое, многоцентровое, рандомизированное, контролируемое клиническое исследование с участием 3179 пациентов с острым инфарктом миокарда. В исследуемой группе ($n=1691$), помимо стандартных препаратов для лечения острого инфаркта миокарда (ОИМ), дополнительно назначали калия и магния аспарагинат, в контрольной группе ($n=1488$) данный препарат не назначали. Оценивали влияние препарата на смертность в острой стадии инфаркта миокарда на фоне тромболитической терапии и воздействие на реперфузионную аритмию. В результате общая смертность в исследуемой группе была ниже, чем в контрольной группе (6,0% против 9,0%, $p=0,001$). В исследуемой группе смертность среди пациентов, которым не проводилась тромболитическая терапия, или пациентов, у которых процедура тромболизиса не была успешной, была ниже, чем в контрольной группе (6,5% против 10,0%, $p<0,005$). Частота реперфузионной аритмии у пациентов исследуемой группы была ниже, чем у пациентов контрольной группы (46,8 % против 53,5 %, $p=0,026$). Значимых различий по частоте нежелательных явлений не отмечено ($p>0,05$). Авторами был сделан вывод, что раннее применение калия и магния аспарагината для лечения ОИМ может значимо улучшить состояние пациентов с ОИМ, может снизить смертность на 33%, а также дополнительно защитить миокард от реперфузионных повреждений [64].

Дополнительный прием препаратов калия и магния аспарагината для приема внутрь приводит к улучшению функции эндотелия и повышению податливости стенки мелких артерий. Так, в рандомизированном контролируемом исследовании G. Wu и соавт. применение калия и магния аспарагината у пациентов с АГ в дозировке 2 таб 3 р/д (70,8 мг магния в сут; 217,2 мг калия в сут) на протяжении четырех нед приводило к снижению систолического и диастолического АД на $7,83\pm1,87$ мм рт. ст. и $3,67\pm1,03$ мм рт. ст., а также общего периферического сопротивления сосудов (отношение среднего артериального давления к сердечному выбросу) на 16,6% ($p<0,01$). В группе калия и магния аспарагината было зарегистрировано увеличение показателей податливости крупных и мелких артерий на $12,44\%\pm4,43\%$ и $45,25\%\pm6,67\%$, соответственно ($p<0,05$).

Авторы работы указывают на то, что дополнительный прием калия способствует усилинию натрийуреза при отсутствии изменений активности ренина в плазме

крови, снижению симпатической активности, улучшению эндотелий-зависимой вазодилатации, активации Na^+/K^+ -АТФ-азы в адренергических нервных окончаниях и гладкой мускулатуры сосудов, усилиению синтеза простациклинов и повышения податливости артериальной стенки. Магний также является физиологическим антагонистом кальция, поэтому внеклеточные ионы магния способствуют ингибированию поступления ионов кальция в клетки гладкой мускулатуры сосудов. Увеличение внеклеточного содержания ионов магния потенцирует действие некоторых эндогенных (аденозин, калий и ряд простагландинов) и экзогенных (изопротеренол и нитропруссид) вазодилататоров. С другой стороны, дополнительный прием препаратов магния также способствует существенному улучшению функции эндотелия [65].

Прием препаратов органического магния в течение 6 мес и более способствовал снижению АД при АГ в группе пациентов, получавших антигипертензивную терапию на начало исследования (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента [иАПФ], бета-адреноблокаторы, блокаторы кальциевых каналов, диуретики). Дополнение курса лечения приемом препаратов магния (320 мг/сут, не менее 2 мес) было ассоциировано с дополнительным снижением систолического АД на 15-20 мм рт.ст. и диастолического АД на 5-9 мм рт.ст. Более того, на фоне приема препаратов магния была статистически значимо снижена частота жалоб пациентов на перебои, боли в области сердца, нарушение сна, раздражительность [66].

Эффективность включения пероральных препаратов магния в стандартные схемы лечения больных АГ была подтверждена в ряде мета-анализов. Мета-анализ 9 рандомизированных исследований показал, что прием препаратов магния потенцирует действие антигипертензивных препаратов. Долговременный прием (6 мес и более) антигипертензивных средств в сочетании с препаратами магния (не менее 230 мг/сут) приводил к статистически значимому снижению АД. При использовании магния в более высоких дозах (>460 мг/сут) эффект нормализации АД был еще более выражен [67].

Мета-анализ 22 рандомизированных исследований ($n=1173$) показал, что прием препаратов магния (средняя доза 410 мг/сут) ассоциирован со статистически значимым снижением систолического АД на 3-4 мм рт. ст. и диастолического АД на 2-3 мм рт. ст., причем, эффект усиливался при потреблении магния более 370 мг/сут [68].

Пероральный прием препаратов магния снижал повышенное АД у пациентов с АГ на фоне сахарного диабета (СД) 2-го типа в рамках рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования ($n=82$, 40-75 лет). Пациенты в испытуемой

группе принимали 450 мг/сут элементного магния (2,5 г/сут хлорида магния) в течение 4 мес, в контрольной группе – только стандартную терапию. При приеме магния установлено статистически значимое снижение АД (на $20,4 \pm 15,9$ мм рт.ст., в контроле на $4,7 \pm 12,7$ мм рт.ст.; $p=0,03$) и ДАД (на $8,7 \pm 16,3$ мм рт.ст., а в контроле – на $1,2 \pm 12,6$ мм рт.ст.; $p=0,02$).

Мета-анализ 20 рандомизированных клинических исследований ($n=1220$) подтвердил эффективность воздействия препаратов магния для перорального приема (в дозировке 400 мг/сут, 95%ДИ 240–960 мг/сут) в снижении повышенного АД. Мета-анализ позволил установить дозозависимый эффект магния: при увеличении потребления магния на каждые 240 мг/сут САД снижалось на 4,3 мм рт.ст. (95%ДИ 6,3–2,2; $p<0,001$), ДАД – на 2,3 мм рт.ст. (95%ДИ 4,9–0,1; $p=0,08$) [69].

В рандомизированном исследовании прием пациентами с АГ ($n=35$) калий-магниевых препаратов (4 нед) в сравнительно невысоких дозах (магний 71 мг/сут, калий 217 мг/сут) приводил к статистически значимому снижению жесткости стенок артериол (на $45 \pm 7\%$) и способствовал нормализации повышенного АД [70].

Прием препаратов магния эффективен для предотвращения высокого АД и во время беременности. В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании (исследуемая группа $n=17$; группа плацебо $n=24$) прием женщинами с первой беременностью по 300 мг/сут магния (цитрат) с 25-й нед беременности был ассоциирован с более низким ДАД на 37-й нед (72 мм рт.ст. в группе магния, 77 мм рт.ст. в контроле $p=0,031$), что происходило за счет снижения АД не у всех участниц, а только у лиц с исходно повышенным АД [71].

Магний положительно влияет на процессы воспаления, в том числе, ассоциированные с гипергомоцистеинемией. В обсервационном исследовании WHI (Women's Health Initiative), в котором участвовали 3713 женщин в возрасте 50–79 лет, более высокое суточное потребление магния (с пищей, водой или добавками органического магния) было связано со снижением концентраций маркеров системного воспаления (С-реактивный белок [СРБ], фактор некроза опухоли- α , интерлейкин-6) и снижением дисфункции эндотелия [72]. В большом популяционном одномоментном исследовании по изучению атеросклероза (MESA) ($n=5181$; возраст 45–84 года) установлено, что потребление магния обратно пропорционально концентрациям гомоцистеина: при переходе от высшего к низшему квинтилию потребления магния уровни гомоцистеина статистически значимо снижались с 9,2 до 8,33 мкмоль/л ($p<0,001$) [73].

Заключение

Наиболее перспективны хорошо изученные и безопасные фармакологические вмешательства, действие которых максимально близко к естественным биологическим механизмам. Широкое применение органических солей магния обусловлено их универсальным множественным влиянием на процессы нейропротекции, нейропластичности и вазопротекции, что в целом и составляет неотъемлемую часть терапевтических и профилактических мероприятий. Наши узкие специализации важны, но они лишают нас возможности более целостного видения пациента, и, если объединить усилия кардиологов, акушеров, педиатров, неврологов, фармакологов – это даст положительный результат в уменьшении патологии в целом.

Современное питание способствует недостаточному поступлению магния с пищей, так как предпочтение отдается бедной микроэлементами высококалорийной еде, а из воды удаляются соли магния, являющиеся причиной повышенной «жесткости» воды. Пероральный прием препаратов магния для восполнения его дефицита может быть полезным при целом ряде патологических состояний, включая АГ, ИБС, нарушения ритма сердца, а также синдром хронической усталости, многие виды скелетно-мышечных расстройств, эпилепсию, бронхиальную астму, панические расстройства и многие другие органические и психические патологии [9]. Однако на практике магний-содержащие препараты крайне редко назначаются врачами, что свидетельствует о недооценке важности этого элемента. До недавнего времени интерес к магнию в традиционной медицине наблюдался только среди акушеров, которые использовали сульфат магния для купирования АГ, преэклампсии и эклампсии беременных. В последнее время интерес к поведению магния распространяется и на врачей других специальностей. Безусловно, нельзя относиться к магнию как к чудодейственному средству, способному решить сразу все проблемы в современной медицине, но он может внести существенный вклад в терапию сердечно-сосудистой патологии и не только, и занять свою нишу в комплексном лечении больных.

Магний является необходимым ионом и хорошим лекарством. Дефицит магния и гипомагниемия встречаются достаточно часто, трудно диагностируются и сопровождают многие ССЗ. В применяемых дозах магний оказывает эффективное антиишемическое и антиаритмическое действие. В настоящее время магний все чаще применяют в периоперационном периоде, особенно, в кардиоторакальной хирургии он остается основным средством лечения преэклампсии и эклампсии.

Целью данного обзора была попытка представить исследования, изучавшие связь магния с патологией

сердечно-сосудистой системы. И, хотя ряд исследований выявили такую связь, на сегодняшний день не существует абсолютной доказательной базы, указывающей на независимую роль магния в развитии ССЗ, не существует и специальных клинических рекомендаций. Тем не менее, хотелось обратить внимание врачей на эту проблему, и для окончательного решения данного вопроса необходимо провести крупномасштабные исследования по изучению независимого вклада магния в развитие ССЗ. Возможно, роль магния в профилактике и лечении ССЗ несколько недооценена,

и он займет свою нишу в комплексном лечении кардиологических больных.

Конфликт интересов. Помощь в публикации статьи оказана компанией Гедеон Рихтер, что никоим образом не повлияло на собственное мнение авторов.

Disclosures. Assistance in publishing the article was provided by Gedeon Richter, but it did not affect the authors' own opinion.

References / Литература

1. Kudrin A.V., Gromova O. A. Trace elements in neurology. Moscow: GEOTAR-Media; 2006 (In Russ.) [Кудрин А.В., Громова О.А. Микроэлементы в неврологии. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2006].
2. White R.E., Hurtle H.C. Magnesium ions in cardiac function: Regulator of ion channels and second messengers. *Biochem Pharmacol.* 1989;38: 859-67. DOI:10.1016/0006-2952 (89) 90272-4.
3. Shkolnikova M. A. magnesium Metabolism and therapeutic value of its preparations. Manual for doctors. Moscow: Medpraktika; 2002 (In Russ.) [Школьникова М.А. Метаболизм магния и терапевтическое значение его препаратов. Пособие для врачей. М.: Медпрактика; 2002].
4. Altura B.M. Basic biochemistry and physiology of magnesium: a brief review. *Magnesium Trace Element.* 1991;10:167-71.
5. Khaletskaya O.V., Troshin V.M. Minimal brain dysfunction in childhood: a handbook for medical students and doctors. Nizhny Novgorod: NGMA; 1995 (In Russ.) [Халецкая О.В., Трошин В.М. Минимальные дисфункции мозга в детском возрасте: методическое пособие для студентов медицинских вузов и врачей. Нижний Новгород: НГМА; 1995].
6. Yulish E.I. The role of magnesium in health and disease. *Child health.* 2007;5(8):1-5. (In Russ.) [Юлиш Е.И. Роль магния в норме и патологии. Здоровье Ребенка. 2007;5(8):1-5].
7. Troshin I.Y., Gromova O.A. Magnesium and pyridoxine: fundamental studies and clinical practice. New York: Nova Science Publishers Inc.; 2009.
8. Lynn E.G., Vazhappilly R., Au-Yeung K.K., et al. Magnesium tanshinoate B (MTB) inhibits low density lipoprotein oxidation. *Life Sci.* 2001;68(8):903-12. DOI:10.1016/s0024-3205(00)00989-9.
9. Gromova O.A., Troshin I.Y. Magnesium and "diseases of civilization": practical guide. Moscow: GEOTAR-Media;2018 (In Russ.) [Громова О.А., Трошин И.Ю. Магний и «болезни цивилизации»: практическое руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2018].
10. Gromova O.A., Kalacheva A.G., Troshin I.Y., et al. Deficiency of magnesium - a significant risk factor for the manifestations of comorbid conditions: results of a large-scale screening of magnesium status in the regions of Russia. *Pharmateca.* 2013;6:116-29 (In Russ.) [Громова О.А., Калачева А.Г., Трошин И.Ю., и др. Недостаточность магния – достоверный фактор риска проявлений коморбидных состояний: результаты крупномасштабного скрининга магниевого статуса в регионах России. Фарматека. 2013;6:116-29].
11. Troshin I.Y., Gromova O. A. Magnesium: fundamental studies and clinical practice. New York: Nova Biomedical Publishers; 2011.
12. Gromova O.A., Troshin I.Y., Kalacheva A.G., Gromov A.N. Clinical and epidemiological studies of coronary heart disease: magnesium deficiency. *Pharmateca.* 2014;18(291):48-59 (In Russ.) [Громова О.А., Трошин И.Ю., Калачева А.Г., Громов А.Н. Клинико-эпидемиологические исследования ишемической болезни сердца: недостаточность магния. Фарматека. 2014;18(291):48-59].
13. Gromova O.A., Troshin I.Y., Rudakov K.V., et al. Systematic analysis of magnesium-dependent mitochondrial proteins. *Kardiologija.* 2014;9:86-92 (In Russ.) [Громова О.А., Трошин И.Ю., Рудаков К.В., Громов А.Н., Калачева А.Г. Систематический анализ магнийзависимых митохондриальных белков. Кардиология. 2014;9:86-92].
14. Jellinek H., Takacs E. Course of the progression of experimentally induced arteriosclerotic vessel wall changes after treatment with magnesium orotate. *Arzneimittelforschung.* 2000;50(12):1071-7. DOI:10.1055/s-0031-1300345.
15. Jellinek H., Takacs E. Morphological aspects of the effect of magnesium orotate therapy on changes in the vascular walls induced by cholesterol-rich diet. *Orv Hetil.* 1997;138(36 Suppl 2):2276-80.
16. Gromova O.A., Troshin I.Y., Sardaryan I.S., et al. Prospects of application of preparations on the basis of magnesium orotate in patients with cardiovascular diseases. *Effective Pharmacotherapy.* 2013;33:52-63 (In Russ.) [Громова О.А., Трошин И.Ю., Сардарян И.С., и др. Перспективы применения препаратов на основе оротата магния у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Эффективная Фармакотерапия. 2013;33:52-63].
17. Silva A.P., Gundlach K., Büchel J., et al. Low Magnesium Levels and FGF-23 Dysregulation Predict Mitral Valve Calcification as well as Intima Media Thickness in Predialysis Diabetic Patients. *Int J Endocrinol.* 2015;2015:308190. DOI:10.1155/2015/308190.
18. Guerrero-Romero F., Flores-García A., Saldaña-Guerrero S., et al. Obesity and hypomagnesemia. *Eur J Intern Med.* 2016;34:29-33. DOI:10.1016/j.ejim.2016.06.015.
19. Barbagallo M., Dominguez L.J. Magnesium and type 2 diabetes. *World J Diabetes.* 2015;6(10):1152-7. DOI:10.4239/wjd.v6.i10.1152.
20. Thongprayoon C., Cheungpasitporn W., Erickson S.B. Admission hypomagnesemia linked to septic shock in patients with systemic inflammatory response syndrome. *Ren Fail.* 2015;37 (9):1518-21. DOI:10.3109/0886022X.2015.1074519.
21. Nielsen F.H. Effects of magnesium depletion on inflammation in chronic disease. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2014;17(6):525-30. DOI:10.1097/MCO.0000000000000093.
22. Cheungpasitporn W., Thongprayoon C., Mao M.A., et al. Hypomagnesaemia linked to depression: a systematic review and meta-analysis. *Intern Med J.* 2015;45(4):436-40. DOI:10.1111/imj.12682.
23. 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(7):927-40. DOI:10.1016/0895-4356(94)00200-a.
24. Misialek J.R., Lopez F.L., Lutsey P.L., et al. Serum and dietary magnesium and incidence of atrial fibrillation in whites and in African Americans - Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Circ J.* 2013;77(2):323-9. DOI:10.1253/circj.cj-12-0886.
25. 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. DOI:10.1016/j.jcmg.2013.10.006
26. Chiue S.E., Korngold E.C., Januzzi J.L. Jr., et al. Plasma and dietary magnesium and risk of sudden cardiac death in women. *Am J Clin Nutr.* 2011;93(2):253-60. DOI:10.3945/ajcn.110.002253
27. Rosanoff A., Plesset M.R. Oral magnesium supplements decrease high blood pressure (SBP>155 mmHg) in hypertensive subjects on anti-hypertensive medications: a targeted meta-analysis. *Magnes Res.* 2013;26 (3):93-9. DOI:10.1684/mrh.2013.0343
28. Ferrara L.A., Iannuzzi R., Castaldo A., et al. Long-term magnesium supplementation in essential hypertension. *Cardiology.* 1992;81:25-33. DOI:10.1159/000175772.
29. 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 (2 pt 2):574-9. DOI:10.1152/ajpregu.1998.275.2.R574.
30. Whelton P.K., Klag M.J. Magnesium and blood pressure: review of the epidemiologic and clinical trial experience. *Am J Cardiol.* 1989;63:26-30. DOI:10.1016/0002-9149(89)90215-4.
31. Touyz R.M. Role of magnesium in the pathogenesis of hypertension. *Mol Aspects Med.* 2003; 24: 107-36. DOI:10.1016/S0098-2997(02)00094-8.
32. Elin R.J. Magnesium metabolism in health and disease. In: Bone R.C., ed. Disease-a-Month. Chicago: Year Book Medical Publishers Inc; 1988.
33. Knopf M., Valcini A., Yang T.S., et al. Potassium flux in the heart and its relation to magnesium iron. *Bull NY Acad Med.* 1971;47(10):1228.
34. Panhwar A.H., Kazi T.G., Afridi H.I., et al. Distribution of potassium, calcium, magnesium, and sodium levels in biological samples of Pakistani hypertensive patients and control subjects. *Clin Lab.* 2014;60(3):463-74.
35. Wu X., Ackermann U., Sonnenberg H. Hypertension development in Dahl S and R rats on high salt-low potassium diet: calcium, magnesium and sympathetic nervous system. *Clin Exp Hypertens.* 1998;20(7):795-815.
36. Touyz R.M., Milne F.J., Seftel H.C., Reinach S.G. Magnesium, calcium, sodium and potassium status in normotensive and hypertensive Johannesburg residents. *S Afr Med J.* 1987;77(6):377-81.
37. Murata T., Horiuchi T., Goto T., et al. Vasomotor response induced by change of extracellular potassium and magnesium in cerebral penetrating arterioles. *Neurosci Res.* 2011;70(1):30-4. DOI:10.1016/j.neures.2011.01.017.
38. Gromova O.A., Kalacheva A.G., Troshin I.Y., Grishina T.R., Yudina N.V. Potassium-saving properties of magnesium. *Kardiologija.* 2013;10:38-48. (In Russ.) [Громова О.А., Калачева А.Г., Трошин И.Ю., Гришина Т.Р., Юдина Н.В., Калийсберегающие свойства магния. Кардиология. 2013;10:38-48].
39. Houston M.C. The importance of potassium in managing hypertension. *Curr Hypertens Rep.* 2011;13(4):309-17. DOI:10.1007/s11906-011-0197-8.
40. Rebrov V.G., Gromova O.A. Vitamins, macro- and micronutrients. Moscow: Geotar-Med; 2008 (In Russ.) [Ребров В.Г., Громова О.А. Витамины, макро- и микроэлементы. М.: Гэотар-Мед; 2008].

41. Houston M.C., Harper K.J. Potassium, magnesium, and calcium: their role in both the cause and treatment of hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2008;10(7):3-11.
42. Rimm E.B., Willett W.C., Hu F.B., et al. Folate and vitamin B6 from diet and supplements in relation to risk of coronary heart disease among women. *JAMA*. 1998;279(5):359-64. DOI:10.1001/jama.279.5.359.
43. Molina-López J., Florea D., Quintero-Osso B., et al. Pyridoxal-5'-phosphate deficiency is associated with hyperhomocysteinemia regardless of antioxidant, thiamine, riboflavin, cobalamine, and folate status in critically ill patients. *Clin Nutr*. 2016;35(3):706-12. DOI:10.1016/j.clnu.2015.04.022.
44. Liu Z., Li P., Zhao Z.H., et al. Vitamin B6 Prevents Endothelial Dysfunction, Insulin Resistance, and Hepatic Lipid Accumulation in Apoe (-/-) Mice Fed with High-Fat Diet. *J Diabetes Res*. 2016;2016:1748065. DOI:10.1155/2016/1748065.
45. Ekim M., Ekim H., Yilmaz Y.K., et al. Study on relationships among deep vein thrombosis, homocysteine & related B group vitamins. *Pak J Med Sci*. 2015;31(2):398-402.
46. Morris M.S., Sakakeeny L., Jacques P.F., et al. Vitamin B-6 intake is inversely related to, and the requirement is affected by, inflammation status. *J Nutr*. 2010;140(1):103-10. DOI:10.3945/jn.109.114397.
47. Lumme J.A., Jounela A.J. The effect of potassium and potassium plus magnesium supplementation on ventricular extrasystoles in mild hypertensives treated with hydrochlorothiazide. *Int J Cardiol*. 1989;25(1):93-7. DOI:10.1016/0167-5273(89)90168-x.
48. Afzadi H.I., Kazi T.G., Kazi N., et al. Potassium, calcium, magnesium, and sodium levels in biological samples of Pakistani myocardial infarction patients at different stages as related to controls. *Clin Lab*. 2010;56(9-10):427-39.
49. Trekova N.A., Andrianova M.I., Tolstova I.A., et al. Use of a potassium and magnesium asparaginate solution to maintain the balance of potassium and magnesium during cardiosurgical interventions under extracorporeal circulation. *Anesteziol Reanimatol*. 2008;(5):17-21 (In Russ.) [Трекова Н.А., Андрианова М. Ю., Толстова И. А., и др. Использование раствора аспарагината калия и магния для поддержания баланса калия и магния при кардиохирургических вмешательствах в условиях экстракорпорального кровообращения. *Аnestезиология и Реаниматология*. 2008;(5):17-21].
50. Fischer P.W., Giroux A. Effects of dietary magnesium on sodium-potassium pump action in the heart of rats. *J Nutr*. 1987;117(12):2091-5. DOI:10.1093/jn/117.12.2091.
51. Vester E.G. Clinico-electrophysiologic effects of magnesium, especially in supraventricular tachycardia. *Herz*. 1997;22 Suppl 1:40-50.
52. Takanaka C., Ogunyankin K.O., Sarma J.S., Singh B.N. Antiarrhythmic and Arrhythmogenic Actions of Varying Levels of Extracellular Magnesium: Possible Cellular Basis for the Differences in the Efficacy of magnesium and Lidocaine in Torsade de Pointes. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 1997;2(2):125-34. DOI:10.1177/107424849700200206.
53. Song L., Yang Y.M., Zhu J. Clinical characteristics of 52 patients with torsade de points associated with acquired QT prolongation. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi*. 2011;39(4):293- 6. DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-3758.2011.04.002.
54. Pu J., Zhang C., Quan X., et al. Effects of potassium aspartate and magnesium on ventricular arrhythmia in ischemia-reperfusion rabbit heart. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci*. 2008;28(5):517-9. DOI:10.1007/s11596-008-0506-x.
55. Gurfinkel E., Pazos A.A., Mautner B. Abnormal QT intervals associated with negative T waves induced by antiarrhythmic drugs are rapidly reduced using magnesium sulfate as an antidote. *Clin Cardiol*. 1993;16(1):35-8. DOI:10.1002/clc.4960160108.
56. Bachman D.M. Oral magnesium ion shortens prolonged QTc interval. *J Clin Psychiatry*. 2003;64(6):733-4. DOI:10.4088/jcp.v64n0618d.
57. Kurita T. Antiarrhythmic effect of parenteral magnesium on ventricular tachycardia associated with long QT syndrome. *Magnes Res*. 1994;7(2):155-7.
58. Shiga T., Wajima Z., Inoue T., Ogawa R. Magnesium prophylaxis for arrhythmias after cardiac surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Med*. 2004;117(5):325-33. DOI:10.1016/j.amjmed.2004.03.030.
59. Holzgarter H., Maier E., Vierling W. High-dosage oral magnesium therapy in arrhythmias. Results of an observational study in 1.160 patients with arrhythmia. *Fortschr Med*. 1990;108(28):539-42.
60. Zhi Y.F., Huang Y.S., Xu B.S., Wang S.R. Clinical investigation of the protective effects of potassium magnesium aspartate against arrhythmia and its possible antioxidative mechanism. *Zhongguo Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue*. 2007;19(11):662-6.
61. Kryuchkova, T.A., Barzasekov S.A., Romanova T.A., et al. Clinical application value of Panangin in children with undifferentiated developmental connective tissue diseases. *Scientific statements Belgorod state University. Series: Medicine. Pharmacy*. 2013;21(4):77-82 (In Russ.) [Крючкова Т.А., Барзасекова С.А., Романова Т.А., и др. Клиническое значение применения панангина у детей с не-дифференцированными диспластическими заболеваниями соединительной ткани. Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. 2013;21(4):77-82].
62. Del Gobbo L.C., Imamura F., Wu J.H., et al. Circulating and dietary magnesium and risk of cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Am J Clin Nutr*. 2013;98(1):160-73. DOI:10.3945/ajcn.112.053132.
63. Zhi Y.F., Huang Y.S., Xu B.S., Wang S.R. Clinical investigation of the protective effects of potassium magnesium aspartate against arrhythmia and its possible anti-oxidative mechanism. *Zhongguo Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue*. 2007;19(11):662-6.
64. Zhu W.L. A multi-center randomized clinical trial to evaluate the efficacy of early administration of magnesium in acute myocardial infarction. *Chinese Journal of Cardiology*. 2002;30:82-5.
65. Wu G., Tian H., Han K., et al. Potassium magnesium supplementation for four weeks improves small distal artery compliance and reduces blood pressure in patients with essential hypertension. *Clin Exp Hypertens*. 2006;28(5):489-97. DOI:10.1080/10641960600798705.
66. Michon P. Level of total and ionized magnesium fraction based on biochemical analysis of blood and hair and effect of supplemented magnesium (Slow Mag B6) on selected parameters in hypertension of patients treated with various groups of drugs. *Ann Acad Med Stetin*. 2002;48:85-97.
67. Rosanoff A. Magnesium supplements may enhance the effect of antihypertensive medications in stage 1 hypertensive subjects. *Magnes Res*. 2010;23(1):27-40. DOI:10.1684/mrh.2010.0198.
68. Kass L., Weekes J., Carpenter L. Effect of magnesium supplementation on blood pressure: a meta-analysis. *Eur J Clin Nutr*. 2012;66(4):411-8. DOI:10.1038/ejcn.2012.4.
69. Jee S.H., Miller E.R. 3rd, Guallar E., et al. The effect of magnesium supplementation on blood pressure: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Am J Hypertens*. 2002;15(8):691-6. DOI:10.1016/s0895-7061(02)02964-3.
70. Wu G., Tian H., Han K., et al. Potassium magnesium supplementation for four weeks improves small distal artery compliance and reduces blood pressure in patients with essential hypertension. *Clin Exp Hypertens*. 2006;28(5):489-97. DOI:10.1080/10641960600798705.
71. Bullarbo M., Odman N., Nestler A., et al. Magnesium supplementation to prevent high blood pressure in pregnancy: a randomised placebo control trial. *Arch Gynecol Obstet*. 2013;288(6):1269-74. DOI:10.1007/s00404-013-2900-2.
72. Chacko S.A., Song Y., Nathan L., et al. Relations of dietary magnesium intake to biomarkers of inflammation and endothelial dysfunction in an ethnically diverse cohort of postmenopausal women. *Diabetes Care*. 2010;33(2):304-10. DOI:10.2337/dc09-1402.
73. de Oliveira Otto M.C., Alonso A., Lee D.H., et al. Dietary micronutrient intakes are associated with markers of inflammation but not with markers of subclinical atherosclerosis. *J Nutr*. 2011;141(8):1508-15. DOI:10.3945/jn.111.138115.

About the Authors:

- Anush S. Safaryan** – MD, PhD, Leading Researcher, Department of Metabolic Disorders Prevention, National Medical Research Center for Preventive Medicine
- Vardui S. Sargsyan** – MD, PhD, Senior Researcher, Department of Metabolic Disorders Prevention, National Medical Research Center for Preventive Medicine
- Tatiana V. Kamysheva** – MD, PhD, Senior Researcher, Department of Metabolic Disorders Prevention, National Medical Research Center for Preventive Medicine
- Nadyr M. Akhmedzhanov** – MD, PhD, Leading Researcher, Department of Metabolic Disorders Prevention, National Medical Research Center for Preventive Medicine
- David V. Nebieridze** – MD, PhD, Professor, Head of Department of Metabolic Disorders Prevention, National Medical Research Center for Preventive Medicine
- Elena A. Poddubskaya** – MD, PhD, Head of Scientific and Organizational Department, National Medical Research Center for Preventive Medicine

Сведения об авторах:

- Сафарян Ануш Сергеевна** – к.м.н., в.н.с., отдел профилактики метаболических нарушений, НМИЦ ПМ
- Саргсян Вардуи Димитриевна** – к.м.н., с.н.с., отдел профилактики метаболических нарушений, НМИЦ ПМ
- Камышева Татьяна Валентиновна** – к.м.н., с.н.с., отдел профилактики метаболических нарушений, НМИЦ ПМ
- Ахмеджанов Надир Мигдатович** – к.м.н., в.н.с., отдел профилактики метаболических нарушений, НМИЦ ПМ
- Небиридзе Давид Васильевич** – д.м.н., профессор, руководитель отдела профилактики метаболических нарушений, НМИЦ ПМ
- Поддубская Елена Александровна** – к.м.н., руководитель научно-организационного отдела, НМИЦ ПМ