

УДК 616.12:546.46-02.252 (574)

Г.А. ДЖУНУСБЕКОВА<sup>1</sup>, Л.Б. КУАНОВА<sup>2</sup><sup>1</sup>Научно-исследовательский институт кардиологии и внутренних болезней, г. Алматы, Республика Казахстан,<sup>2</sup>Корпоративный Фонд «University Medical Center», г. Астана, Республика Казахстан

## РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ДЕФИЦИТА МАГНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С КАРДИОЛОГИЧЕСКИМИ И НЕВРОЛОГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ В РЕСПУБЛИКЕ КАЗАХСТАН (результаты многоцентрового исследования MAGIC 2)



Джунусбекова Г.А.



Куанова Л.Б.

**Клиническое исследование проводилось при финансовой поддержке «Санофи-Авентис Казахстан»**

В 21 веке проблема дефицита магния стала еще более актуальной из-за того, что питательное качество пищи ухудшается и психологический стресс приобретает постоянный характер.

Реальный дефицит магния может варьироваться от 16 до 45%. Было продемонстрировано, что дефицит магния соответствует значительно высокой степени риска развития таких состояний, как избыточный вес, нарушения сна, колики, миома, церебральный инфаркт, существенная первичная артериальная гипертензия, пролапс митрального клапана, острые стрессовые реакции, нестабильная стенокардия, пароксизмальная тахикардия и т.д.

Анализ результатов современных исследований дефицита магния и их корректировка относительно пациентов, страдающих головной болью, указывают на то, что метаболизм магния может играть важную роль как в патогенезе различных типов головной боли, так и в их лечении и профилактике.

**Цель исследования.** Оценка распространенности и степени дефицита магния у пациентов с кардиологическими и неврологическими заболеваниями в Республике Казахстан.

**Материал и методы.** В исследование включено 846 пациентов с кардиологическими и неврологическими заболеваниями, наблюдающихся в условиях реальной амбулаторной практики. На протяжении всего периода исследования пациент наблюдался, как минимум, два раза: в начале исследования (Визит 1), через 7 дней (Визит 2). В ходе первого визита пациент заполнял тест на выявление дефицита магния (ДМ). Диагноз подтверждался определением магния в сыворотке крови в рамках существующей клинической практики. На Визите 2 оценивался результат уровня магния в сыворотке крови. Лечение ДМ назначалось по усмотрению исследователя в соответствии с рутинной клинической практикой.

**Результаты и обсуждение.** У 78,0% исследуемых пациентов был обнаружен ДМ. При оценке распространенности ДМ отдельно для кардиологических и неврологических пациентов установлено, что среди последних распространенность ДМ оказалась существенно выше, чем среди кардиологических: 87% против 72% соответственно ( $p < 0,0001$ ). Достоверно наибольший ДМ среди пациентов кардиологического профиля отмечался среди пациентов с АГ при наличии высокой степени риска развития ССЗ.

Учитывая высокую распространенность АГ в общей популяции, дефицит магния у пациентов данной когорты, по-видимому, недооценивается, что, вероятно, имеет негативные последствия на долгосрочный кардиоваскулярный прогноз.

Согласно анализу данных у пациентов с головной болью тяжелой степени оценка по шкале дефицита магния была значительно выше ( $29,3 \pm 8,8$ ), чем у пациентов с головной болью средней степени тяжести ( $25,0 \pm 6,8$ ) и легкой степени тяжести ( $25,0 \pm 7,5$ ), ( $p = 0,127$ ), хотя данных настоящего исследования недостаточно для подтверждения зависимости степени тяжести головной боли и мигрени от выраженности ДМ, однако была обнаружена взаимосвязь между характером мышечных судорог, бессонницей и степенью ДМ.

Степень дефицита магния была наиболее выражена у пациентов с дневными и ночными судорогами ( $p = 0,0001$ ). У пациентов с бессонницей и нарушением циклов сна и бодрствования был диагностирован ДМ ( $p = 0,04$ ).

**Выводы.** Результаты данного многоцентрового исследования продемонстрировали, что дефицит магния среди пациентов с кардиологическими и неврологическими заболеваниями в Республике Казахстан широко распространен и составляет 72% и 87% соответственно. Зарегистрировано недостаточное назначение магнийсодержащих препаратов пациентам с наличием дефицита магния, что диктует необходимость принятия экстренных профилактических мер по снижению уровня дефицита магния среди населения Казахстана.

**Ключевые слова:** кардиологические и неврологические заболевания, дефицит магния.

**Контакты:** Джунусбекова Гульнара Алдешовна, д-р мед. наук, профессор, заместитель директора по кардиологии и постдипломному образованию НИИ кардиологии и внутренних болезней, г. Алматы, РК. Тел.: + 7(727) 233 00 90, e-mail: gulnara\_1010@mail.ru

**Contacts:** Gulnara Aldeshovna Dzhusunbekova, MD/PhD, Professor, Vice Director for Science and Postgraduate Education at Scientific-Research Institute of Cardiology and Internal Diseases, Almaty c., Republic of Kazakhstan. Ph.: + 7 (727) 233 00 90, e-mail: gulnara\_1010@mail.ru

**Д**ефицит магния (ДМ) – одна из самых обсуждаемых и изучаемых проблем современной медицины, в подтверждение этому мы видим непрерывную динамику упоминаний таких ключевых слов, как «дефицит магния» («magnesium deficiency») в научных базах данных. Результатом поиска в PubMed по ключевому словосочетанию «magnesium deficiency» (дефицит магния) является 1120 клинических исследований и обзоров за период с 1977-2017.

Среди электролитов человеческого организма магний (Mg) занимает четвертое место после кальция, натрия и калия в сыворотке крови [1]. Нормальный уровень Mg в организме человека – основополагающая константа, контролирующая гомеостаз. Магний является необходимым кофактором в более чем 300 ферментных реакциях, играя важную роль в метаболизме глюкозы и чувствительности к инсулину [2]. Суточная потребность в Mg составляет 350-400 мг для мужчин и 280-300 мг для женщин.

Снижение концентрации Mg в сыворотке крови ниже 0,7 ммоль/л принято обозначать термином гипомagneмизм или гипомagneмизм, однако необходимо учитывать тот факт, что магний является внутриклеточным элементом и только 2% магния содержится в биологических жидкостях (1% магния сосредоточен в межклеточном пространстве, 0,5% - в эритроцитах и 0,3% - в плазме), 98% – в скелете, мышцах и мягких тканях [27]. Следует отличать состояние гипомagneмизм и ДМ, который представляет собой комплекс клинических симптомов, обусловленных снижением внутриклеточного содержания Mg в различных органах и системах, что не всегда четко коррелирует со снижением концентрации Mg в сыворотке крови. Хотя понятия «гипомagneмизм» и «дефицит магния» близки, и в некоторых случаях наблюдается прямая зависимость между степенью гипомagneмизм и тяжестью симптомов, не исключается возможность нормальных показателей концентрации Mg в сыворотке крови, при наличии мультиорганных симптомов ДМ. По данным литературы, уровень Mg в крови может сохраняться в нормальных пределах даже при снижении общего количества Mg в организме на 80%, благодаря высвобождению Mg из депо костей [23, 37]. Следовательно, нормомagneмизм не исключает возможного ДМ, обнаружение гипомagneмизм (магний сыворотки меньше 0,8 ммоль/л) является признаком выраженного ДМ в организме [24].

Согласно последним данным диагностика ДМ основывается как на определении сывороточной концентрации Mg, так и на оценке результата стандартизированного опросника [3, 4]. В работе Блинова Д.В. с соавторами (2014), изучавшими проблему ДМ у беременных, диагноз последнего устанавливался на основании имеющегося снижения уровня Mg в сыворотке менее 0,7 ммоль/л и/или суммарной балльной оценкой  $\geq 30$  баллов, полученной в результате использования стандартизированного опросника по выявлению ДМ [5].

Исследования популяций в Германии и России продемонстрировали, что потребление Mg среди населения гораздо ниже нормы суточной потребности Mg. [6]. Несмотря на широкое распространение Mg в продуктах питания, в популяции его реальный дефицит встречается часто (от 16 до 45%) [7-10]. В исследовании 2011 года низкие уровни Mg (<0,8 ммоль/л в плазме) среди 2000 человек были выявлены

у 956 (47,8%) пациентов, тогда как высокие уровни (>1,3 ммоль/л) – только у 70 (3,5%) пациентов, что подтверждает высокую распространенность ДМ [12].

Проблема ДМ находится в пристальном поле зрения терапевтов, неврологов, кардиологов, эндокринологов, гинекологов, психиатров. ДМ приводит к появлению и усугубляет течение заболеваний сердечно-сосудистой, нервной, эндокринной, репродуктивной, костно-суставной систем, снижает стрессоустойчивость. Являясь кофактором внутриклеточных окислительных реакций, магний, прямо или косвенно, обеспечивает энергетический баланс клеток, в связи с чем ДМ, в первую очередь, отражается на функции наиболее Mg зависимых тканей – мозг, миокард, плацента, матка, мышечная ткань, которые имеют максимальную плотность митохондрий [9].

Одной из важнейших функций Mg является регуляция продукции альдостерона. При его дефиците повышается секреция альдостерона, что приводит к задержке жидкости в организме, развитию относительной гиперэстрогении, приводящей к гиперпродукции печенью ангиотензина, что, в свою очередь, повышает уровень альдостерона крови и АД. Кроме того, Mg контролирует нормальную функцию кардиомиоцитов за счет торможения повышения уровня внутриклеточного  $Ca^{2+}$ , образования свободных радикалов и провоспалительных цитокинов в кардиомиоцитах. Ионы Mg принимают участие в регуляции нормального цикла сокращения – расслабления миокарда, а также цикла систола–диастола. На фоне дефицита Mg у больных нарушается диастолическая функция, так как расслабление миокарда – активный, энергозатратный процесс, требующий участия ионов магния и молекул АТФ [36].

ДМ приводит к прогрессирующей вазоконстрикции коронарных сосудов. Считается, что дефицит Mg играет важную роль в возникновении целого ряда сердечно-сосудистых заболеваний: ИБС, сердечной недостаточности (СН), АГ, атеросклероза. В острой фазе инфаркта миокарда уровень Mg в сыворотке крови падает до 0,45 ммоль/л и снижается дальше по мере нарастания клиники инфаркта. Уже в первые часы острого инфаркта миокарда имеет место удлинение интервала QT (предиктора фатальных аритмий).

Негативным последствием магниевое дефицита является повышенная агрегация тромбоцитов и увеличение риска тромбоэмболических осложнений. На фоне дефицита магния дисбаланс  $Ca^{2+} : Mg^{2+}$  приводит к избыточному тромбообразованию. На клеточном уровне  $Mg^{2+}$  сдерживает образование артериального тромба путем ингибирования активности тромбоцитов, тем самым потенцирует антикоагулянтные эффекты ацетилсалициловой кислоты и позволяет минимизировать ее дозу [31].

Согласно данным аутопсии концентрация Mg в миокарде людей, умерших от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), в два раза меньше, чем среди пациентов, умерших вследствие других причин [14]. Низкие уровни Mg могут вызывать ряд нарушений сердечного ритма, включая потенциально смертельные [15]. Вследствие внутриклеточного ДМ увеличивается активность синусового узла, что укорачивает время атриовентрикулярной передачи, снижает абсолютную и удлиняет относительную рефрактерность [16]. В Фрамингемском исследовании у пациентов с фибрилляцией

предсердий был продемонстрирован низкий уровень Mg в сыворотке крови [17]. В еще одном проспективном исследовании (2013) была выявлена связь ДМ с риском развития ИБС среди женщин-медсестер [18].

Наряду с вышеперечисленными нарушениями, ДМ вызывает резистентность к инсулину [19]. Проведенное перекрестное исследование в 2012 году также связывает гипомagneмию с повышенным риском развития диабетических осложнений, включая ретинопатию, нефропатию и язвы стопы [20]. Инсулинорезистентность и сахарный диабет (СД) приводят к развитию неврологических последствий.

Свойство магния отвечать за передачу и скорость прохождения нервного импульса от головного мозга к периферическим нервным окончаниям и мышцам, обуславливает развитие неврологической симптоматики при его дефиците [32, 33]. Характерные психоневрологические проявления магниевой недостаточности: тремор, хореоподобные движения, судороги скелетной мускулатуры, головные боли и явления тетании описывались многими исследователями. Кроме того, дефицит Mg может манифестировать в виде повышенной возбудимости и беспокойства, нарушений сна [34, 35].

В ходе проведения различных клинических исследований было обнаружено, что низкие уровни Mg в сыворотке крови сопровождаются также и неврологическими явлениями, риск которых возрастает в три раза [21], риск смертельного исхода - в два раза [22]. Дефицит магния выявляется у пациентов с острой и хронической ишемией головного мозга [28, 29]. Уровень магния в плазме крови ниже 0,76 ммоль/л рассматривается как значимый фактор риска возникновения инсульта и инфаркта миокарда. Европейское эпидемиологическое исследование по кардиоваскулярным заболеваниям определило гипомagneмию как важный фактор риска смерти от инсульта и сердечно-сосудистых заболеваний [30].

Следует отметить, что концентрация Mg в плазме обычно не измеряется в качестве рутинных анализов крови. Таким образом, для выявления пациентов с гипомagneмией требуется выявление факторов риска (например, стресс, алиментарный фактор, хроническая диарея, применение диуретиков и др.), и симптомов (например, нарушение сна, нервозность, раздражительность, гипокальциемия, гипокалиемия, судороги икрожных мышц, желудочковые аритмии).

Целью настоящего исследования явилась оценка распространенности и степени дефицита магния у пациентов с кардиологическими и неврологическими заболеваниями в Республике Казахстан.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследовании участвовали 846 амбулаторных пациентов, наблюдавшихся в условиях рутинной врачебной практики в трёх городах Республики Казахстан. У 660/846 (78,0%) был подтвержден ДМ.

### Критериями включения являлись:

- Мужчины и женщины в возрасте от 18 лет до 66 лет (включительно);
- Пациенты с ССЗ [АГ, ишемическая болезнь сердца (стабильная стенокардия)];
- Пациенты с неврологическими заболеваниями (судо-

роги, головные боли напряжения, мигрень, расстройства сна);

- Пациенты, подписавшие информированное согласие до включения в исследование.

### Критерии исключения:

- Участие в другом клиническом исследовании, которое идет в настоящее время;
- Пациенты с онкологическими и психиатрическими заболеваниями, а также беременные женщины.

**В ходе первого визита** каждый исследователь последовательно регистрировал данные пациентов, соответствующие критериям включения. Каждый пациент самостоятельно заполнял тест-опросник на выявление ДМ (разработан и апробирован РСЦ Института микроэлементов ЮНЕСКО), уровень Mg в сыворотке крови определялся биохимическим методом. **Второй визит** проводился через 7 рабочих дней ( $\pm 2-3$  дня) со дня первого визита пациента, после получения результатов лабораторного обследования (определение уровня Mg в сыворотке крови). Во время проведения второго визита врачом-исследователем оценивался результат уровня Mg в сыворотке крови. Диагноз ДМ подтверждался снижением уровня Mg в крови менее 0,8 ммоль/л при проведении биохимического анализа крови и/или суммарной балльной оценкой  $\geq 20$ , полученной в результате использования стандартизированного теста по выявлению ДМ. Лечение ДМ назначалось по усмотрению исследователя в соответствии с рутинной клинической практикой.

Все 846 пациентов (100,0%) завершили исследование в соответствии с протоколом и вошли в статистический анализ: 537 пациентов (63,5%) были женского пола и 309 (36,5%) – мужского. Возраст пациентов, включенных в исследование, находился в диапазоне от 18 до 66 лет, средний возраст пациентов составил  $46,7 \pm 12,6$  года.

Анализ данных по сопутствующей патологии (табл. 1) показал, что наиболее часто встречающимися заболеваниями как среди кардиологических, так и среди неврологических пациентов, были: болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани; болезни мочеполовой системы; болезни эндокринной системы и органов пищеварения.

Статистическую обработку данных исследования осуществляли с помощью статистических пакетов. Количество пациентов, средние значения, стандартные отклонения, медианы и предельные значения использовались для качественных показателей. Выбранный уровень значимости составлял 5% или 0,05. Для анализа количественных данных использовались методы параметрической (t-тест, парный t-тест, дисперсионный анализ) и в случае необходимости непараметрической статистики (тест Манна-Уитни, тест Вилкоксона). Для анализа категориальных данных использовался хи-квадрат критерий.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Из 846 пациентов, включенных в исследование, 418 (49,4%) имели кардиологические заболевания. При этом у 395 пациентов (46,7% от общего количества больных (846 пациентов) отмечалось наличие АГ и у 228 пациентов (27,0%) – ишемической болезни сердца (ИБС) (рис. 1).

Из 846 пациентов более двух трети (598 - 70,7%) имели заболевания неврологического профиля, при этом частота

Таблица 1 - Сопутствующие заболевания среди пациентов, включенных в исследование

| Заболевания                                                          | Все пациенты, n (%) | Кардиологические пациенты, n (%) | Неврологические пациенты, n (%) |
|----------------------------------------------------------------------|---------------------|----------------------------------|---------------------------------|
| Костно-мышечной системы и соединительной ткани                       | 149 (23,5)          | 36 (9,7)                         | 142 (29,5)                      |
| Мочеполовой системы                                                  | 111 (17,5)          | 90 (24,1)                        | 72 (14,9)                       |
| Эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ | 98 (15,5)           | 81 (21,7)                        | 57 (11,8)                       |
| Органов пищеварения                                                  | 86 (13,6)           | 64 (17,2)                        | 54 (11,2)                       |
| Нервной системы                                                      | 56 (8,9)            | 21 (5,6)                         | 53 (11,0)                       |
| Органов дыхания                                                      | 48 (7,6)            | 28 (7,5)                         | 34 (7,1)                        |
| Системы кровообращения                                               | 35 (5,5)            | 30 (8,0)                         | 29 (6,0)                        |
| Крови и кроветворных органов                                         | 10 (1,6)            | 6 (1,6)                          | 7 (1,5)                         |
| Глаза и его придаточного аппарата                                    | 10 (1,6)            | 6 (1,6)                          | 7 (1,5)                         |
| Некоторые инфекционные и паразитарные болезни                        | 6 (1,0)             | 4 (1,1)                          | 5 (1,0)                         |
| Прочие                                                               | 12 (2,0)            | 3 (0,8)                          | 10 (2,0)                        |

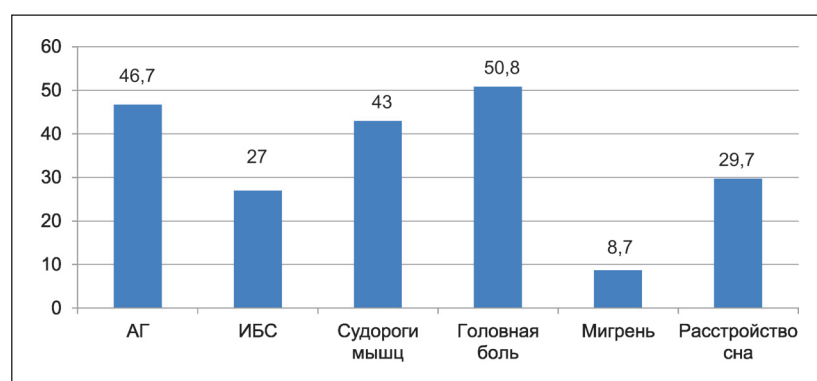


Рисунок 1 – Частота встречаемости кардиологических и неврологических заболеваний, %

диагнозов распределилась следующим образом:

- Мышечные судороги – 364 пациента (43,0%);
- Головные боли напряжения – 430 пациентов (50,8%);
- Мигрень – 74 пациента (8,7%);
- Нарушения сна – 251 пациент (29,7%).

При этом у некоторых пациентов отмечались одновременно несколько диагнозов, в том числе выявлялись как кардиологические, так и неврологические заболевания одновременно. Однако большая часть пациентов имела один, либо два диагноза: 36,1% и 37,5% соответственно. Среди наиболее распространенных сочетаний целесообразно выделить:

- АГ + ИБС – 147 пациентов (17,4%);
- Головные боли напряжения + мышечные судороги – 78 пациентов (9,2%);
- Головные боли напряжения + нарушения сна + мышечные судороги – 62 пациента (7,3%);
- Головные боли напряжения + нарушения сна – 36 пациентов (4,3%);
- АГ + головные боли напряжения + нарушения сна + мышечные судороги – 30 пациентов (3,6%).

Среди 395 пациентов с АГ большая часть входила в группу среднего (29,1%), высокого (28,1%), либо очень высокого риска (32,4%). Степень риска коррелировала с давностью установки диагноза АГ, которая увеличивалась от 3 лет в группе пациентов с АГ низкого риска до 8 лет в группе пациентов с АГ очень высокого риска.

Анализ данных по общему баллу по шкале ДМ показал, что достоверно ( $p=0,0031$ ) наибольшие значения отмечались среди пациентов высокого уровня риска АГ ( $25,3 \pm 7,2$ ), а наименьшие – в группе пациентов с очень высоким уровнем риска АГ ( $21,6 \pm 8,5$ ) - таблица 2.

Среди 228 пациентов с ИБС большая часть имела II функциональный класс (ФК) - 46,4% и III ФК - 42,9%. При

Таблица 2 - Характеристика пациентов с диагнозом АГ (n = 395)

| Степень АГ         | Число пациентов, n (%) | Давность диагноза, лет: Med (Min-Max) | Общий балл по шкале ДМ: Med (Min-Max) |
|--------------------|------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|
| Низкий риск        | 41/392 (10,5)          | 3 (1-11)                              | 23 (7-34)                             |
| Средний риск       | 114/392 (29,1)         | 6 (2-22)                              | 23 (5-41)                             |
| Высокий риск       | 110/392 (28,1)         | 7 (2-36)                              | 26 (6-43)                             |
| Очень высокий риск | 127/392 (32,4)         | 8 (1-42)                              | 21 (6-41)                             |
| Пропущено          | 3                      | 12                                    | 0                                     |
| Суммарно           | 395 (100,0)            | 7 (1-42)                              | 23 (5-43)                             |



этом только один пациент (0,4%) имел установленный диагноз ИБС IV ФК. Кроме того, у 104 пациентов (46,4%) в анамнезе отмечался перенесенный ранее инфаркт миокарда. Уровень Mg в сыворотке крови пациентов был определен только для 11 пациентов с диагнозом ИБС (ФК III), что не позволило изучить взаимосвязь между уровнем Mg и степенью ИБС. Анализ данных по шкале ДМ не выявил статистически значимых различий между группами пациентов с ИБС различного ФК. Средние значения этого показателя варьировали от 20 до 23 в различных группах пациентов с ИБС.

При анализе 430 больных с установленным диагнозом «головные боли напряжения» выявлено, что более, чем у половины (62,1%) головные боли были средней степени тяжести и у 35,1% - легкой степени тяжести. У 249 пациентов (58,7%) боли возникали один раз в неделю, у 126 пациентов (29,7%) – один раз в месяц (рис. 2). При этом у пациентов с тяжелыми головными болями общий балл по шкале ДМ был несколько выше ( $29,3 \pm 8,8$ ), чем у пациентов с головными болями легкой ( $25,0 \pm 6,8$ ) и средней степени тяжести ( $25,0 \pm 7,5$ ), однако это не было статистически значимо ( $p=0,127$ ).

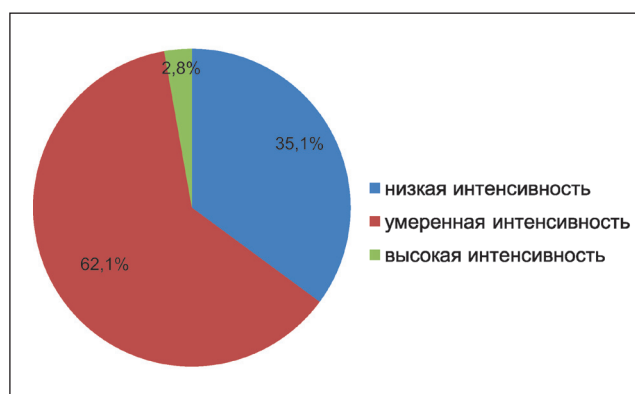


Рисунок 2 – Выраженность головной боли напряжения (n = 430)

Из 74 пациентов с диагнозом мигрень у 66 пациентов (89,2%) отмечалась мигрень без ауры, у 5 пациентов (6,8%) - с аурой и у 3 пациентов (4,1%) не было спецификации мигрени (рис. 3). Давность установки диагноза мигрень варьировала от 1 до 37 лет, с медианой 7 лет среди пациентов с мигренью без ауры и 17 лет – среди пациентов с мигренью с аурой. У 36 пациентов (50,0%) приступы мигрени наблюдались один раз в неделю и у 23 пациентов (31,9%) – один раз в месяц. Проведенный анализ не выявил статистически значимых отличий по общему баллу по шкале ДМ среди пациентов с различным типом мигрени ( $p=0,967$ ).

Анализ характеристики пациентов с установленным диагнозом нарушения сна показал, что среди 251 пациента с нарушениями сна у 189 (75,3%) уточненный диагноз квалифицировался как бессонница, у 17 пациентов (6,8%) выявлено нарушение цикличности сна и бодрствования, у 10 пациентов (4,0%) отмечалась повышенная сонливость. Давность постановки диагноза варьировала от 1 до 20 лет. У пациентов с одновременным присутствием бессонницы и повышенной сонливости наблюдались минимальные

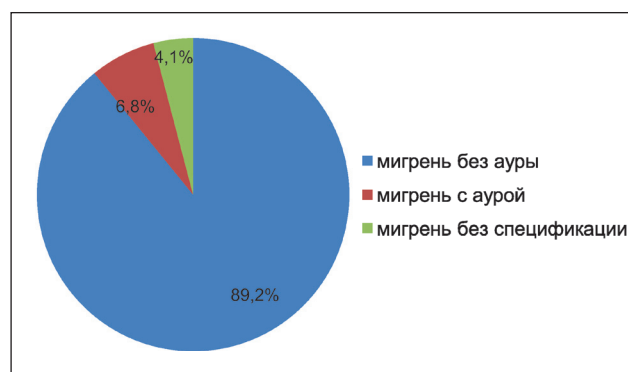


Рисунок 3 – Тип мигрени (n = 74)

значения общего балла по шкале ДМ ( $19,2 \pm 7,9$ ). Тогда как у пациентов с одновременным присутствием бессонницы и нарушением цикличности сна и бодрствования общий балл по шкале ДМ был максимальным:  $34,5 \pm 4,7$ ;  $p=0,042$ .

Из 364 пациентов с диагнозом: мышечные судороги у 268 пациентов (74,2%) они отмечались в ночное время, у 81 пациента (22,4%) – в дневное, а у 12 пациентов (3,3%) в ночное и дневное время. При этом у 229 пациентов (63,4%) судороги наблюдаются не чаще чем раз в 1-2 недели, тогда как у 132 пациентов (36,6%) - ежедневно или через 1-2 дня. Проведенный дисперсионный анализ выявил статистически значимые различия ( $p=0,0001$ ) по показателям общего балла по шкале ДМ среди пациентов с различным характером мышечных судорог. Так, средние значения этого показателя были минимальны среди пациентов с дневными судорогами ( $23,4 \pm 6,5$ ) и максимальными среди пациентов с дневными и ночными судорогами ( $27,5 \pm 5,6$ ). Группа пациентов с ночными судорогами занимала промежуточное положение ( $26,8 \pm 6,4$ ).

Результаты опросника по выявлению ДМ среди пациентов, включенных в исследование, продемонстрировали, что у 23 пациентов (2,7%) отсутствовал ДМ (0-9), у 236 (27,9%) отмечался риск ДМ (10-19), у 397 (46,9%) - умеренный ДМ (20-29), у 182 (21,5%) - ДМ (30-39), у 8 пациентов (0,9%) - выраженный ДМ (40-56) – таблица 3.

Далее распространенность ДМ была рассчитана отдельно для кардиологических и неврологических пациентов (табл. 4). Среди неврологических пациентов распространенность ДМ оказалась существенно выше ( $p<0,0001$ ), чем среди кардиологических.

Степень выраженности ДМ, по данным теста-опросника, распределилась следующим образом:

- Нет ДМ (0-9) – 23 пациента (2,7%);
- Риск ДМ (10-19) – 236 пациентов (27,9%);
- Умеренный ДМ (20-29) – 397 пациентов (46,9%);
- ДМ (30-39) – 182 пациента (21,5%);
- Выраженный ДМ (40-56) – 8 пациентов (0,9%).

Анализ корреляции между уровнем Mg и тяжестью основного заболевания показал, что уровень ДМ имел некоторую корреляцию (коэффициент корреляции =  $-0,196$ ;  $p=0,0002$ ) с характером мышечных судорог. Так, дефицит Mg был более выражен среди пациентов с дневными судорогами (суммарный балл по шкале ДМ –  $23,4 \pm 6,5$ ), среди пациентов с ночными судорогами суммарный балл по шкале ДМ составил  $26,8 \pm 6,4$ , среди пациентов с дневными и ночными

Таблица 3 - Результаты опросника по выявлению ДМ среди пациентов, включенных в исследование

| Параметр                      | Суммарный балл по шкале ДМ | P       |
|-------------------------------|----------------------------|---------|
| Mean                          | 23,3                       | <0,0001 |
| SD                            | 7,5                        |         |
| 95% CI                        | (22,8; 23,9)               |         |
| Med                           | 23,0                       |         |
| Min                           | 5,0                        |         |
| Max                           | 47,0                       |         |
| Нет ДМ (0-9), n (%)           | 23/846 (2,7)               | <0,0001 |
| Риск ДМ (10-19), n (%)        | 236/846 (27,9)             |         |
| Умеренный ДМ (20-29), n (%)   | 397/846 (46,9)             |         |
| Дефицит магния (30-39), n (%) | 182/846 (21,5)             |         |
| Выраженный ДМ (40-56), n (%)  | 8/846 (0,9)                |         |

Таблица 4 - Распространенность ДМ среди пациентов кардиологического и неврологического профилей, включенных в исследование

| Группа пациентов                                      | Суммарный балл по шкале ДМ    | P       |
|-------------------------------------------------------|-------------------------------|---------|
| Кардиологические пациенты (n = 418): Mean±SD [95% CI] | 23,0±8,0 [22,3-23,8]          | 0,0001  |
| Неврологические пациенты (n = 598): Mean±SD [95% CI]  | 24,9±7,1 [24,3-25,4]          |         |
| Суммарно (n = 846): Mean±SD [95% CI]                  | 23,3±7,5 [22,8-23,9]          | -       |
| Группа пациентов                                      | Выявлен ДМ (Да/Нет)           | P       |
| Кардиологические пациенты (n = 418): Mean±SD [95% CI] | 301/418 (72,0%) [67,7%-76,3%] | <0,0001 |
| Неврологические пациенты (n = 598): Mean±SD [95% CI]  | 520/598 (87,0%) [84,3%-89,7%] |         |
| Суммарно (n = 846): Mean±SD [95% CI]                  | 660/846 (78,0%) [75,2%-80,8%] | -       |

судорогами ДМ был наименее выражен (27,5±5,6).

Этот результат был подтвержден с помощью построения модели обобщенной линейной регрессии (GLM), где в качестве зависимой переменной был использован характер мышечных судорог. Пол и возраст в этой модели не были выявлены в качестве значимых факторов ( $p>0,05$ ). Однако суммарный балл по шкале ДМ был выявлен в качестве ста-

тистически значимого предиктора ( $p<0,001$ ), что указывает на возможную взаимосвязь ДМ с характером мышечных судорог. Также суммарный балл по шкале ДМ был выявлен как статистически значимый фактор ( $p=0,042$ ) при использовании в качестве зависимой переменной частоты мышечных судорог, что подтверждает взаимосвязь течения заболевания пациентов с диагнозом: мышечные судороги и степени выраженности ДМ у этих пациентов.

Взаимосвязь между уровнем Mg и тяжестью течения остальных кардиологических и неврологических заболеваний не была установлена в данном исследовании.

Среди пациентов с АГ более, чем половине назначались ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) - 71,6% и  $\beta$ -адреноблокаторы (52,8%). Среди пациентов с ИБС в большинстве случаев назначались антиагреганты,  $\beta$ -адреноблокаторы и статины.

Для лечения пациентов с мышечными судорогами в 258 случаях из 364 (70,9%) терапия вообще не применялась, а среди тех, кому терапия была назначена, 54,2% принимали витамины или витаминоподобные средства в различных комбинациях. При этом 14 из 58 пациентов (24,1%) получили это назначение на Визите 1. Кроме того, 16 из 32 пациентов (50,0%) получили на Визите 1 назначения других препаратов для лечения мышечных судорог, среди которых стоит отметить комбинированные и монопрепараты магния. Среди пациентов с головными болями напряжения 40,9% не получали терапии, 172 (66,9%) из 257 пациентов принимали нестероидные противовоспалительные препараты (НПВС), 128 пациентов (49,8%) - вазоактивные и метаболические препараты.

У 116 пациентов (13,7%) было зарегистрировано применение магнийсодержащих препаратов (табл. 5), в том числе:

- комбинированные препараты Mg с витамином B<sub>6</sub> – 79 пациентов (68,1%);
- Mg в составе поливитаминно-минеральных комплексов – 18 пациентов (15,5%);
- монопрепараты Mg: неорганические соли Mg – 10 пациентов (8,6%);
- монопрепараты Mg: органические соли Mg – 6 пациентов (5,2%);
- другие магнийсодержащие препараты – 4 пациента (3,4%).

При этом значительная часть вышеуказанных препаратов была назначена пациентам непосредственно на Визите 1. В частности, 37 из 79 пациентов (46,8%) получили на Визите 1 назначение комбинированных препаратов Mg с витамином B<sub>6</sub>.

#### ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

В ходе настоящего исследования у 660 (78,0%) пациентов был обнаружен ДМ. Установлено, что из всех наблюдаемых нами пациентов более 2/3 (70,7%) имели неврологические диагнозы и половина (49,4%) - кардиологические заболевания, причем из них у преобладающего большинства (46,7%) отмечалось наличие АГ и примерно у 1/3 пациентов – ИБС. Поскольку известно, что мозг, миокард и мышечная ткань относятся к наиболее зависимым от Mg тканям, можно было предположить наличие ДМ именно у пациентов не-

Таблица 5 - Терапия магнийсодержащими препаратами у исследуемых групп пациентов

| Терапия                                                 | Число пациентов              |                               |                | Текущий прием, n (%) |
|---------------------------------------------------------|------------------------------|-------------------------------|----------------|----------------------|
|                                                         | предыдущее назначение, n (%) | назначение на Визите 1, n (%) | Всего, n (%)   |                      |
| Отсутствует                                             | -                            | -                             | 730/846 (86,3) | -                    |
| Монопрепараты Mg: неорганические соли Mg                | 6/10 (60,0)                  | 4/10 (40,0)                   | 10/116 (8,6)   | 5/10 (50,0)          |
| Монопрепараты Mg: органические соли Mg                  | 6/6 (100,0)                  | 0/6 (0,0)                     | 6/116 (5,2)    | 2/6 (33,3)           |
| Комбинированные препараты Mg с витамином B <sub>6</sub> | 42/79 (53,2)                 | 37/79 (46,8)                  | 79/116 (68,1)  | 59/79 (74,7)         |
| Mg в составе поливитаминно-минеральных комплексов       | 15/18 (83,3)                 | 3/18 (16,7)                   | 18/116 (15,5)  | 6/18 (33,3)          |
| Другие                                                  | 4/4 (100,0)                  | 0/4 (0,0)                     | 4/116 (3,4)    | 3/4 (75,0)           |

врологического и кардиологического профилей. Известно, что ДМ может сопровождаться повышением АД, причем продолжительный ДМ при наличии сопутствующей АГ является значительным фактором риска развития острых церебро-васкулярных заболеваний [25]. Достоверно наибольший ДМ отмечался среди пациентов с АГ при наличии высокой степени риска развития кардиоваскулярных заболеваний в ближайшие 10 лет. Эпидемиологические исследования ССЗ определяют гипомagneмию как важный фактор риска возникновения инсультов и смертельных исходов ССЗ [7]. Например, исследование на 1679 пациентов показало, что риск смерти от инфаркта миокарда был ниже в группе больных с высокими уровнями Mg ( $> 0,83$  ммоль/л, считая по уровню Mg в плазме), чем в группе с меньшими уровнями ( $< 0,75$  ммоль/л): относительное снижение риска составило 36% (Швеция, 2000) [26].

При оценке распространенности ДМ отдельно для кардиологических и неврологических пациентов установлено, что среди последних распространенность ДМ оказалась несколько выше, чем среди кардиологических: 87% против 72% соответственно ( $p < 0,0001$ ).

Согласно анализу данных у пациентов с головной болью тяжелой степени оценка по шкале дефицита магния была значительно выше ( $29,3 \pm 8,8$ ), чем у пациентов с головной болью средней степени тяжести ( $25,0 \pm 6,8$ ) и легкой степени тяжести ( $25,0 \pm 7,5$ ), ( $p = 0,127$ ) хотя данных настоящего исследования недостаточно для подтверждения зависимости степени тяжести головной боли и мигрени от выраженности ДМ, однако была обнаружена взаимосвязь между характером мышечных судорог, бессонницей и степенью ДМ. Показано, ДМ был более выражен среди пациентов с дневными судорогами, у которых суммарный балл по шкале ДМ составил  $23,4 \pm 6,5$ . В литературе также показана связь гипомagneмии с развитием подобного рода патологий [21].

Высокая распространенность ДМ среди пациентов кардиологического и неврологического профилей Республики Казахстан указывает на целесообразность назначения магнийсодержащих препаратов. Наряду с этим, всего лишь у 13,7% наблюдаемых пациентов было зарегистрировано применение магнийсодержащих препаратов в качестве, как

моно-, так и комбинированной терапии. При этом, в значительной мере препараты Mg были назначены пациентам уже непосредственно в ходе исследования. В местах, где ограничены возможности доступа к оборудованию для проведения биохимического анализа микроэлементов, в том числе Mg, целесообразно проводить диагностику, используя альтернативные методы, в том числе опросника для оценки ДМ.

Полученные результаты по уровню распространенности ДМ среди пациентов с кардиологическими и неврологическими заболеваниями, по всей видимости, могут быть применимы для различных популяций пациентов (различные регионы проживания, расы), поскольку исследуемые заболевания не являются этноспецифичными. Вероятно, данная проблема высокой распространенности ДМ актуальна и для соседних с Казахстаном государств (Россия, Украина и др.).

## ВЫВОДЫ

1. Результаты данного многоцентрового исследования продемонстрировали, что дефицит магния среди пациентов с кардиологическими и неврологическими заболеваниями в Республике Казахстан широко распространен и составляет 72% и 87% соответственно.

2. Анализ общего балла по шкале дефицита магния выявил достоверную связь между степенью риска артериальной гипертензии и уровнем выраженности дефицита магния.

3. Зарегистрировано явно недостаточное назначение магнийсодержащих препаратов пациентам с наличием дефицита магния.

4. Полученные данные диктуют необходимость принятия экстренных профилактических мер по снижению уровня дефицита магния среди населения Казахстана.

## Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

Данное исследование проведено в соответствии с действующим законодательством и одобрено Центральной Комиссией по вопросам Этики МЗСР РК (протокол №6 от 17 июня 2015 г.)

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Rychkova T.I. Physiological role of magnesium deficiency and its significance in connective tissue dysplasia in children // *Pediatrics*. – 2011. – Vol. 90. – No. 2
- 2 Barbagallo M., Dominguez L. Magnesium metabolism in type 2 diabetes mellitus, metabolic syndrome and insulin resistance // *Arch Biochem Biophys*. – 2007. – Vol. 458. – P. 40-47
- 3 Акарачкова Е.С. Стрессоустойчивость и дефицит магния у женщин // *Медицина*. – 2010. - №5 (95). – С. 1-5
- 4 Опросник для диагностики дефицита магния (адаптировано из Slagle P. Magnificent Magnesium) // *The Way Up Newsletter*. – 2015. – Vol. 30.
- 5 Блинов Д.В., Зимовина У.В., Джобава Э.М. Ведение беременных с дефицитом магния: фармакоэпидемиологическое исследование // *Фармакоэкономика*. – 2014. – Т. 7, №2. – С. 23-32
- 6 Abbott R.D., Ando F., Masaki K.H. et al. Dietary magnesium intake and the future risk of coronary heart disease (the Honolulu Heart Program) // *Am J Cardiol*. – 2003. – Vol. 92(6). – P. 665-669
- 7 Torshin I.Y., Gromova O.A. 25 Moments of Molecular Pharmacology. - М.: Moscow Center for Continuous Mathematical Education, 2012. – 53 p.
- 8 Городецкий В.В., Талибов О.Б. Препараты магния в медицинской практике (Малая энциклопедия магния). – М., 2003. – 44 с.
- 9 Громова О.А. Магний и пиридоксин: основы знаний. – М., 2006. – 223 с.
- 10 Спасов А.А. Магний в медицинской практике. – Волгоград, 2000. – 268 с.
- 11 Schimatschek H.F., Rempis R. Prevalence of hypomagnesemia in an unselected German population of 16,000 individuals // *Magnes Res*. – 2001. – Vol. 14(4). – P. 283-290
- 12 Громова О.А., Калачева А.Г., Торшин И.Ю. и др. Недостаточность магния - достоверный фактор риска коморбидных состояний: результаты крупномасштабного скрининга магниевого статуса в регионах России // *Фарматека*. – 2013. - №6(259). – С. 116-129
- 13 Rude R., Manooglan C., Ehrlich L. et al. Mechanisms of blood pressure regulation by magnesium in man // *Magnesium*. – 1989. – Vol. 8(5-6). – P. 266-273
- 14 Charkabarti S., Chakraborti T., Mandal M. et al. Prospective role of magnesium in cardiovascular diseases: a review // *Mol Cell Biochem*. – 2002. – Vol. 238(1-2). – P. 163-179
- 15 Efstratiadis G., Sarigianni M., Gougourelas I. Hypomagnesemia and cardiovascular system // *Hippokratia*. – 2006. – Vol. 10. – P. 147-152
- 16 Громова О.А., Калачева А.Г., Торшин И.Ю. О диагностике дефицита магния. Часть 1 // *Архив внутренней медицины*. – 2014. - №2(16). – С. 5-10
- 17 Rumawas M.E., McKeown N.M., Rogers G., Meigs J.B., Wilson P.W., Jacques P.F. Magnesium intake is related to improved insulin homeostasis in the framingham offspring cohort. *J Am Coll Nutr*. 2006 Dec;25(6):486-92
- 18 Chiuve S.E., Sun Q., Curhan G.C. et al. Dietary and plasma magnesium and risk of coronary heart disease among women // *J Am Heart Assoc*. – 2013. – Vol. 2(2):e000114
- 19 Gommers L.M., Hoenderop J.G., Bindels R.J. et al. Hypomagnesemia in Type 2 Diabetes: A Vicious Circle? // *Diabetes*. – 2016. – Vol. 65. – P. 3-13
- 20 Dasgupta A., Sarma D., Saikia U.K. Hypomagnesemia in type 2 diabetes mellitus // *Indian J Endocrinol Metab*. – 2012. – Vol. 16. – P. 1000-1003
- 21 Amighi J., Sabeti S., Schlager O. et al. Low serum magnesium predicts neurological events in patients with advanced atherosclerosis // *Stroke*. – 2004. – Vol. 35(1). – P. 22-27
- 22 Booth J.V., Phillips-Bute B., McCants C.B. et al. Low serum magnesium level predicts major adverse cardiac events after coronary artery bypass graft surgery // *Am Heart J*. – 2003. – Vol. 145(6). – P. 1108-1113
- 23 Altman D., Carroli G., Duley L. et al. Do women with pre-eclampsia, and their babies, benefit from magnesium sulphate? The Magpie Trial: a randomized placebo-controlled trial // *Lancet*. – 2002. – Vol. 359(9321). – P. 1877-1890
- 24 Акарачкова Е.С. Применение Магне В<sub>6</sub> в терапевтической практике // *Трудный пациент*. – 2007. – №5. – С. 48-54
- 25 Takase B., Akima T., Uehata A. et al. Effect of chronic stress and sleep deprivation on both flow-mediated dilation in the brachial artery and the intracellular magnesium level in humans // *Clin Cardiol*. – 2004. – Vol. 27(4). – P. 223-227
- 26 Rubenowitz E., Molin I., Axelsson G. Magnesium in drinking water in relation to morbidity and mortality from acute myocardial infarction // *Epidemiology*. – 2000. – Vol. 11. – No4. – P. 416-421
- 27 Spätling L., Spätling G. Magnesium sup-plementation in pregnancy. A double-blind study. *BJOG // An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. – 1988. – Vol. 95. – P. 120-125. doi:10.1111/j.1471-0528.1988.tb06839.x
- 28 Vink R., Cook N.L., van den Heuvel C. Magnesium in acute and chronic brain injury: an update // *Magnes Res*. – 2009. – Vol. 22(3). – P. 158-162
- 29 Cojocar I.M., Cojocar M., Burcin C., Atanasiu N.A. Serum magnesium in patients with acute ischemic stroke // *Rom J Intern Med*. – 2007. – Vol.45(3). – P. 269-73
- 30 Schimatschek H.F., Rempis R. Prevalence of hypomagnesemia in an unselected German population of 16,000 individuals // *Magnes Res*. – 2001 Dec. – Vol.14(4). – P. 283-90
- 31 Tsuji H., Venditti F. J. Jr., Evans J. C. et al. The associations of levels of serum potassium and magnesium with ventricular premature complexes (the Framingham Heart Study) // *Am J Cardiol*. – 1994. – 74. – P. 232-235
- 32 Спасов А.А. Магний в медицинской практике. – Волгоград, 2000. – 268 с.
- 33 Чекман И.С., Горчакова Н.А., Николай С.Л. Магний в медицине. – Кишинев, 1992. – 101 с.
- 34 Иллариошкин С.Н. Недостаточность магния: некоторые неврологические аспекты и пути коррекции // *Атмосфера. Нервные болезни*. – 2005. – №1. – С. 37-40
- 35 Студеникин В.М., Турсунхужаева С.Ш., Звонкова Н.Г., Пак Л.А., Шелковский В.И. Магний и его препараты в психоневрологии // *Эффективная фармакотерапия. Неврология и психиатрия*. – 2012. – №4. – С. 8-12, 58-60
- 36 Rude R., Manooglan C., Ehrlich L., DeRusso P., Ryzen E., Nadler J. Mechanisms of blood pressure regulation by magnesium in man // *Magnesium*. – 1989. – Vol. 8 (5-6). – P. 266-273
- 37 Мамедалиева Н.М. Распространенность дефицита магния среди беременных женщин в Республике Казахстан (результаты многоцентрового исследования PROMISE) // *Медицина*. – 2013. – №12 (138). – С. 20-26



## REFERENCES

- 1 Rychkova TI. Physiological role of magnesium deficiency and its significance in connective tissue dysplasia in children. *Pediatrics*. 2011;90:2
- 2 Barbagallo M, Dominguez L. Magnesium metabolism in type 2 diabetes mellitus, metabolic syndrome and insulin resistance. *Arch Biochem Biophys*. 2007;458:40-7
- 3 Akarachkova YeS. Stress resistance and magnesium deficiency among women. *Meditsina = Medicine*. 2010;5(95):1-5 (In Russ.)
- 4 Questionnaire for the diagnosis of magnesium deficiency (adapted from Slagle P. Magnificent Magnesium. *The Way Up Newsletter*. 30;08-15-01
- 5 Blinov DV, Zimovina UV, Jobava EM. Management of pregnant women with a deficiency of magnesium: pharmacoepidemiological study. *Farmakoekonomika = Pharmacoeconomics*. 2014;7(2):23-32 (In Russ.)
- 6 Abbott RD, Ando F, Masaki KH, et al. Dietary magnesium intake and the future risk of coronary heart disease (the Honolulu Heart Program). *Am J Cardiol*. 2003;92(6):665-9
- 7 Torshin IY, Gromova OA. 25 Moments of Molecular Pharmacology. Moscow: *Moscow Center for Continuous Mathematical Education*; 2012. P. 53
- 8 Gorodetsky VV, Talibov OB. *Preparaty magniya v meditsinskoy praktike. (Malaya entsiklopediya magniya) [Magnesium preparations in medical practice. (Small Encyclopedia of Magnesium)]*. Moscow; 2003. P. 44
- 9 Gromova OA. *Magniy i piridoksin: osnovy znaniy [Magnesium and pyridoxine: knowledge bases]*. Moscow; 2006. P. 223
- 10 Spasov AA. *Magniy v meditsinskoy praktike [Magnesium in medical practice]*. Volgograd; 2000. P. 268
- 11 Schimatschek HF, Rempis R. Prevalence of hypomagnesemia in an unselected German population of 16,000 individuals. *Magnes Res*. 2001;14(4):283-90
- 12 Gromova OA, Kalacheva AG, Torshin IY, et al. Magnesium deficiency is a reliable risk factor for comorbid conditions: results of a large-scale screening of magnesium status in the Russian regions. *Farmateka = Pharmateka*. 2013;6(259):116-129 (In Russ.)
- 13 Rude R, Manooglan C, Ehrlich L, et al. Mechanisms of blood pressure regulation by magnesium in man. *Magnesium*. 1989;8(5-6):266-73
- 14 Charkaborti S, Chakraborti T, Mandal M. et al. Prospective role of magnesium in cardiovascular diseases: a review. *Mol Cell Biochem*. 2002;238(1-2):163-79
- 15 Efstratiadis G, Sarigianni M, Gougourelas I. Hypomagnesemia and cardiovascular system. *Hippokratia*. 2006;10:147-52
- 16 Gromova OA, Kalacheva AG, Torshin IY. About the diagnosis of magnesium deficiency. Part 1. *Arkhiv vnutrenney meditsiny = Archive of internal medicine*. 2014;2(16):5-10
- 17 Rumawas ME, McKeown NM, Rogers G, Meigs JB, Wilson PW, Jacques PF. Magnesium intake is related to improved insulin homeostasis in the framingham offspring cohort. *J Am Coll Nutr*. 2006;25(6):486-92
- 18 Chiuv SE, Sun Q, Curhan GC. et al. Dietary and plasma magnesium and risk of coronary heart disease among women. *J Am Heart Assoc*. 2013;2(2): e000114
- 19 Gommers LM, Hoenderop JG, Bindels RJ, et al. Hypomagnesemia in Type 2 Diabetes: A Vicious Circle? *Diabetes*. 2016;65:3-13
- 20 Dasgupta A, Sarma D, Saikia UK. Hypomagnesemia in type 2 diabetes mellitus. *Indian J Endocrinol Metab*. 2012;16:1000-3
- 21 Amighi J, Sabeti S, Schlager O, et al. Low serum magnesium predicts neurological events in patients with advanced atherosclerosis. *Stroke*. 2004;35(1):22-7
- 22 Booth JV, Phillips-Bute B, McCants CB, et al. Low serum magnesium level predicts major adverse cardiac events after coronary artery bypass graft surgery. *Am Heart J*. 2003;145(6):1108-13
- 23 Altman D, Carroli G, Duley L. et al. Do women with pre-eclampsia, and their babies, benefit from magnesium sulphate? The Magpie Trial: a randomized placebo-controlled trial. *Lancet*. 2002;359(9321):1877-90
- 24 Akarachkova Ye.S. Application of Magne B6 in therapeutic practice. *Trudnyi patsiyent = Difficult patient*. 2007;5:48-54 (In Russ.)
- 25 Takase B, Akima T, Uehata A. et al. Effect of chronic stress and sleep deprivation on both flow-mediated dilation in the brachial artery and the intracellular magnesium level in humans. *Clin Cardiol*. 2004;27(4):223-7
- 26 Rubenowitz E, Molin I, Axelsson G. Magnesium in drinking water in relation to morbidity and mortality from acute myocardial infarction. *Epidemiology*. 2000;11(4):416-21
- 27 Spätling L, Spätling G. Magnesium supplementation in pregnancy. A double-blind study. *An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 1988;95:120-5. doi:10.1111/j.1471-0528.1988.tb06839.x
- 28 Vink R, Cook NL, van den Heuvel C. Magnesium in acute and chronic brain injury: an update. *Magnes Res*. 2009;22(3):158-62
- 29 Cojocaru IM, Cojocaru M, Burcin C, Atanasiu NA. Serum magnesium in patients with acute ischemic stroke. *Rom J Intern Med*. 2007;45(3):269-73
- 30 Schimatschek HF, Rempis R. Prevalence of hypomagnesemia in an unselected German population of 16,000 individuals. *Magnes Res*. 2001;14(4):283-90
- 31 Tsuji H, Venditti FJ, Evans JC, et al. The associations of levels of serum potassium and magnesium with ventricular premature complexes (the Framingham Heart Study). *Am J Cardiol*. 1994;74:232-5
- 32 Spasov AA. *Magniy v meditsinskoy praktike [Magnesium in medical practice]*. Volgograd; 2000. P. 268
- 33 Chekman IS, Gorchakova NA, Nikolay SL. *Magniy v meditsine [Magnesium in medicine]*. Kishinev; 1992. P. 101
- 34 Illarionishkin SN. Magnesium deficiency: some neurological aspects and ways of correction. *Atmosfera. Nervnyye bolezni = Atmosphere. Nervous diseases*. 2005;1:37-40 (In Russ.)
- 35 Studenikin VM, Tursunhujayeva S.Sh., Zvonkova NG, Pak LA, Shelkovsky VI. Magnesium and its drugs in psychoneurology. *Effektivnaya farmakoterapiya. Nevrologiya i psikiatriya = Effective pharmacotherapy. Neurology and psychiatry*. 2012;4:8-12, 58-60 (In Russ.)
- 36 Rude R, Manooglan C, Ehrlich L, DeRusso P, Ryzen E, Nadler J. Mechanisms of blood pressure regulation by magnesium in man. *Magnesium*. 1989;8(5-6):266-73
- 37 Mamedalieva N.M. Prevalence of magnesium deficiency among pregnant women in the Republic of Kazakhstan (results of a multicenter PROMISE study). *Meditsina = Medicine*. 2013;12(138):20-6 (In Russ.)

## Т Ұ Ж Ы Р Ы М

Г.А. ЖҮНІСБЕКОВА<sup>1</sup>, Л.Б. ҚУАНОВА<sup>2</sup><sup>1</sup>Кардиология және Ішкі аурулар ҒЗИ, Алматы қ., Қазақстан Республикасы,<sup>2</sup>«University Medical Center» корпоративтік қоры, Астана қ., Қазақстан Республикасы**ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫНДА КАРДИОЛОГИЯЛЫҚ ЖӘНЕ НЕВРОЛОГИЯЛЫҚ АУРУЛАРЫ БАР ПАЦИЕНТЕРДЕ МАГНИЙ ТАПШЫЛЫҒЫНЫҢ ТАРАЛУЫ (MAGIS 2 көпорталықты зерттеу нәтижелері)****Клиникалық зерттеу «Санofi-Авентис Қазақстанның» қаржылық қолдауы арқасында жүргізілді**

21 ғасырда магний тапшылығы проблемасы тағам нәрлігі сапасының нашарлауы салдарынан одан әрі өзекті бола түсуде және психологиялық стресс тұрақты сипатқа ие бола бастады.

Реалды магний тапшылығы деңгейі 16% мен 45% аралығын құрауы ықтимал. Магний тапшылығынан Артық салмақ, Ұйқының бұзылуы, Шаншу, Миома, Церебральды инфаркт, Елеулі бастау-ыш артериальды гипертензия, Митралды клапан пролапсы, Өткір стреттік реакциялар, Тұрақсыз стенокардия, Пароксизмальды тахикардия секілді сырқаттар айтарлықтай дәрежеде арта түседі.

Магний тапшылығына қатысты замануи зерттеулердің нәтижелері және басы ауыратын пациенттерге қатысты олардың түзетілуі магний метаболизмінің әр түрлі бас аурулары патогенезінде, оларды емдеу мен алдын-алуда маңызды роль атқаратындығын көрсетіп отыр.

**Зерттеудің мақсаты.** Қазақстан Республикасында кардиологиялық және неврологиялық аурулары бар пациенттерде магний тапшылығының таралуы мен дәрежесін бағалау.

**Материал және әдістері.** Зерттеуге реалды амбулаториялық практикада бақылауға алынған кардиологиялық және неврологиялық аурулары бар 846 пациент енгізілген. Зерттеу барысында пациент жоқ дегенде екі рет тексерілді, зерттеудің алдында (1-ші қаралу) және 7 күннен кейін (2-ші қаралу). Бірінші қаралу кезінде пациент магний тапшылығын анықтау үшін тест толтырған. Диагноз қолданыстағы клиникалық практика шеңберінде қан сарысуындағы магнийді анықтау арқылы расталған. 2-ші рет қаралу кезінде қан сарысуындағы магний деңгейінің нәтижесі бағаланған. Зерттеушінің еркіне орай дағдыдағы клиникалық практикаға сай магний тапшылығы (МТ) емі белгіленген.

**Нәтижелері және талқылауы.** Зерттелген 78,0% пациенттен магний тапшылығы анықталған. Кардиологиялық және неврологиялық пациенттер арасында магний тапшылығының таралуын бағалау кезінде белгілі болғандай, соңғылардың қатарында МТ кардиологиялық науқастарға қарағанда жоғары болған: 87% және 72% сәйкесінше ( $p < 0,0001$ ). Шынайы МТ кардиологиялық профильдегі пациенттер ішінен жүрек тамыр ауруларының даму қаупі жоғары болған АГ пациенттері арасында анағұрлым көбірек болғандығы атап өтілген.

Жалпы алғанда АГ таралуының аса жоғары екендігін ескерер болсақ, бұл когортадағы пациенттерде магний тапшылығы дұрыс еленбесе керек, сол себепті ол ұзақ мерзімді кардиоваскулярлы болжамның теріс салдарына әкеп соғуы ықтимал.

Басы қатты ауыратын пациенттердің деректері туралы анализге қарайтын болсақ, магний тапшылығы шкаласы бойынша ол ( $29,3 \pm 8,8$ ) құрады, бұл басы орташа дәрежеде ауыратын пациенттерге қарағанда елеулі артық ( $25,0 \pm 6,8$ ) ауырлық дәрежесі жеңіл болғанда ( $25,0 \pm 7,5$ ), ( $p = 0,127$ ), дегенмен бұл зерттеудің мәліметтері бас ауруы дәрежесінің және бас сақинасының ауырлығы магний тапшылығына тәуелді екендігін растауға жеткіліксіз, алайда бұлшықеттің тартылу сипаты, ұйықтамау мен МТ дәрежесі арасында өз ара байланыстың бар екендігі анықталды.

Магний тапшылығының дәрежесі әсіресе бұлшық еті күндіз және түнде тартылатын пациенттерде аса білінді ( $p = 0,0001$ ).

Ұйықтай алмайтын және ұйықтау мен ұйықтамау циклы бұзылған пациенттер үшін ДМ диагнозы қойылған ( $p = 0,04$ ).

**Қорытынды.** Осы көпорталықты зерттеу нәтижелері көрсеткендей, Қазақстан Республикасында кардиологиялық және неврологиялық аурулары бар пациенттер арасында магний тапшылығы кеңінен таралған және сәйкесінше 72% мен 87% құрайды. Құрамына магний қосылған препараттардың магний тапшылығы бар пациенттерге жеткіліксіз дәрежеде тағайындалуы тіркелген. Бұл Қазақстан халқы арасында магний тапшылығы деңгейін азайту үшін шұғыл профилактикалық шаралар қолдану қажеттілігін көрсетіп отыр.

**Негізгі сөздер:** кардиологиялық және неврологиялық аурулар, магний тапшылығы.

## SUMMARY

G.A. DZHUNUSBEKOVA<sup>1</sup>, L.B. KUANOVA<sup>2</sup><sup>1</sup>Scientific-Research Institute of Cardiology and Internal Diseases, Almaty c., Republic of Kazakhstan,<sup>2</sup>Corporate Fund "University Medical Center", Astana c., Republic of Kazakhstan**OBSERVATIONAL, MULTICENTER, STUDY OF PREVALENCE OF MAGNESIUM DEFICIENCY IN PATIENTS WITH CARDIAC AND NEUROLOGICAL CONDITIONS IN KAZAKHSTAN****The clinical study was conducted with financial support of «Sanofi-Aventis Kazakhstan»**

In the 21st century, the problem of magnesium deficiency (MD) has become even more urgent due to the fact that the nutritional quality of food is getting worse and psychological stress increases with modern life. Magnesium deficiency can vary from 16% to 45% in Kazakhstan. It has been demonstrated that magnesium deficiency corresponds to a significantly higher risk of developing conditions such as overweight, sleep disturbances, stress reactions, muscle cramps, arterial hypertension, cardiovascular disease (CVD), unstable angina, arrhythmia, etc. Recent research indicates that magnesium metabolism may play an important role in the pathogenesis of headaches as well as in their prevention and treatment.

**The objectives of study.** To evaluate the prevalence of magnesium deficiency in patients with cardiac and neurological conditions. To reveal the degree of magnesium deficiency in patients enrolled with the help of the test and determining the level of magnesium in the blood serum. To determine the correlation between magnesium levels and the severity of the disease. To collect data on concomitant chronic diseases in patients with cardiac and neurological diseases with a magnesium deficiency. To describe the current treatment regimens of magnesium deficiency.

**Material and methods.** This prospective observational study included 846 patients with cardiac and neurological diseases, observed in the 'real-life' outpatient clinical practice settings in Kazakhstan. Each patient was examined at least twice throughout the study period: at baseline (Visit 1) and at Day 7 (Visit 2). At Visit 1, the patient performed a validated questionnaire test to detect magnesium deficiency (MD). The diagnosis was confirmed by determination of serum magnesium in the 'real-life' clinical practice settings. The serum magnesium level was assessed at Visit 2. Treatment for MD was prescribed as per Investigator's decision in accordance with routine clinical practice only for patients with a confirmed magnesium deficiency.

**Results and discussion.** MD was detected in 78.0% of study subjects. During separate assessment of MD prevalence in cardiac and neurological patients, it was found that MD severity was significantly higher in neurological patients, than in those with cardiac disease: 87% versus 72%, respectively ( $p < 0.0001$ ). The greatest MD signs in cardiac patients was observed in AH (arterial hypertension) patients with high risk of CVD. Considering the high prevalence of hypertension, in general population the magnesium deficiency among this cohort seems to be underestimated in the country and may have negative impact on CVD occurrence in the long term.

The analysis showed that in patients with severe headaches overall

score on a scale of magnesium deficit was slightly higher ( $29.3 \pm 8.8$ ), than for those with mild ( $25.0 \pm 6.8$ ) and moderate headaches ( $25.0 \pm 7.5$ ), but this was not statistically significant ( $p=0.127$ ). However, it was discovered a significant correlation between MD with the type of muscle cramps and sleep disorders. The MD grade was the most pronounced in patients with daytime and nighttime cramps ( $p=0.0001$ ). In patients with both insomnia and a sleep cyclicity and wakefulness disorders MD has been also detected ( $p=0.04$ ).

**Conclusion.** The results of this multicenter study demonstrated

that magnesium deficiency in patients with cardiac and neurological diseases in Kazakhstan has a wide occurrence and its prevalence is 72% and 87% respectively. Inadequate prescription of magnesium-containing medicines to patients with magnesium deficiency has been reported, which necessitates the implementation of preventive measures to reduce the level of magnesium deficiency in Kazakhstan population.

**Key words:** cardiac and neurological diseases, magnesium deficiency.

#### Список участников исследования

| Номер центра | Регион    | ФИО главного исследователя           |
|--------------|-----------|--------------------------------------|
| 001          | Астана    | Куанова Лариса Булатовна             |
| 002          | Астана    | Королькова Светлана Юрьевна          |
| 003          | Астана    | Жумабаева Гульнар Копабаевна         |
| 004          | Астана    | Саттыбаева Жанар Мадениятовна        |
| 005          | Астана    | Кривега Юлия Александровна           |
| 006          | Астана    | Абенова Нилифар Кабдрахимовна        |
| 007          | Астана    | Тургумбаева Жанатгуль Кабидуллиновна |
| 008          | Астана    | Сункарбекова Жанат Есимовна          |
| 009          | Астана    | Сарбалинова Гульжан Кананиевна       |
| 010          | Астана    | Данильчик Ирина Анатольевна          |
| 011          | Караганда | Азарова Наталья Владимировна         |
| 012          | Караганда | Беляев Руслан Андреевич              |
| 013          | Караганда | Казобекова Акмарал Акмаровна         |
| 014          | Караганда | Евстафьева Наталья Александровна     |
| 015          | Караганда | Королькова Наталья Леонидовна        |
| 016          | Караганда | Марамова Шырын Сериковна             |
| 017          | Шахтинск  | Шевцова Марина Александровна         |
| 018          | Темиртау  | Федорова Юлия Сергеевна              |
| 019          | Караганда | Ким Ирина Виссарионовна              |
| 020          | Караганда | Салехова Мария Петровна              |
| 021          | Алматы    | Мусиралиева Айнела Абдуллаевна       |
| 022          | Алматы    | Енсеева Акжемис Туралиевна           |
| 023          | Алматы    | Ким Юлия Александровна               |
| 024          | Алматы    | Барменбаева Майра Олжабаевна         |
| 025          | Алматы    | Елубай Амангул                       |
| 026          | Алматы    | Турчак Нина Викторовна               |
| 027          | Алматы    | Сенгирбекова Замзагуль Исаевна       |
| 028          | Алматы    | Досжанова Шынар Нурадиновна          |
| 029          | Алматы    | Шаймерденова Айгерим Сержановна      |
| 030          | Алматы    | Евлахина Ирина Сергеевна             |
| 031          | Алматы    | Байдаулетова Алия Иманалиевна        |

Для ссылки: Джунусбекова Г.А., Куанова Л.Б. Распространенность дефицита магния у пациентов с кардиологическими и неврологическими заболеваниями в Республике Казахстан (результаты многоцентрового исследования MAGIC 2) // *Medicine (Almaty)*. – 2017. – No 8 (182). – P. 22-32

Статья поступила в редакцию 20.07.2017 г.

Статья принята в печать 14.08.2017 г.