

Трисветова Е.Л.

Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Trisvetova E.

Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

Гомеостаз магния и лекарственно- индуцированная гипомагниемия*

Magnesium Homeostasis and Drug-Induced Hypomagnesemia

Резюме

Магний относится к жизненно важным макроэлементам, участвующим во многих биологических и физиологических процессах в организме человека. Поскольку магний является внутриклеточным элементом – 99% общего магния находится в клетках, в большинстве случаев при исследовании сыворотки крови дефицит магния не диагностируют. Предположения о наличии недостатка магния в организме должны возникать на основании знаний о соматических заболеваниях, сопровождающихся снижением абсорбции или повышением экскреции элемента, с учетом возраста, пола, некоторых физиологических состояний (беременность, лактация), особенностях физической активности и диетического режима пациента.

Дефицит магния проявляется многими клиническими симптомами, маскирующимися признаками известных соматических заболеваний человека, усугубляя их течение. Причинами дефицита магния являются стрессовые состояния и значительные физические нагрузки, беременность и лактация у женщин, хронические и острые заболевания внутренних органов, снижение содержания иона в воде и пище в связи с преобладанием в рационе современного человека рафинированных переработанных продуктов питания с низким содержанием магния. Применение более 50 препаратов сопровождается снижением уровня магния в организме. Для предотвращения дефицита магния необходимо определять его уровень в тканях и восполнять концентрацию иона препаратами магния. Оротовая соль магния – Магнерот – относится к эффективным и безопасным средствам для профилактики и лечения дефицита магния.

Ключевые слова: гомеостаз магния, гипомагниемия, клинические симптомы, лекарственные средства, Магнерот.

Abstract

Magnesium is one of the vital macronutrients involved in many biological and physiological processes in the human body. Since magnesium is an intracellular element – 99% of total magnesium is in cells, in most cases, when examining blood serum, magnesium deficiency is not diagnosed. Assumptions about the presence of a lack of magnesium in the body should arise on the basis of knowledge about somatic diseases, accompanied by a decrease in absorption or an increase in excretion of the element, taking into account age, sex, some physiological conditions (pregnancy, lactation), the characteristics of physical activity and the patient's diet.

* На правах рекламы.



Magnesium deficiency is manifested by many clinical symptoms, masking manifestations of known human somatic diseases, aggravating their course. The reasons for magnesium deficiency are stressful conditions and significant physical activity, pregnancy and lactation in women, chronic and acute diseases of internal organs, a decrease in the ion content in water and food due to the prevalence of refined processed foods with a low magnesium content in the diet of a modern person. The use of more than 50 drugs is accompanied by a decrease in the level of magnesium in the body. To prevent magnesium deficiency, it is necessary to control its level in tissues and replenish the concentration of the ion with magnesium preparations. Orotovaya magnesium salt – Magnerot, refers to an effective means for the prevention and treatment of magnesium deficiency.

Keywords: magnesium homeostasis, hypomagnesemia, clinical symptoms, drugs, Magnerot.

■ ГОМЕОСТАЗ МАГНИЯ

Магний является восьмым по распространенности элементом в земной коре и входит в состав многих минералов (магнезит, доломит и т. п.). Магний легко растворяется в воде, и большая часть биологически доступного для человека макроэлемента находится в водных ресурсах (моря, океаны, озера). В составе хлорофилла растений также содержится магний. В организме человека магний не синтезируется, а попадает с пищей и водой в виде катиона Mg^{2+} . Ежедневное диетическое потребление магния, рекомендованное Национальным институтом здравоохранения (NIH, США), зависит от возраста и пола (табл. 1), в среднем в рационе человека содержится 360 мг магния [1, 2].

В организме взрослого человека весом 70 кг содержится в среднем 24 г магния (для сравнения – содержание кальция в 42 раза больше) [1]. Распределение магния неравномерное: в тканях (кости, мышцы и другие мягкие ткани) находится 99% общего магния, в сыворотке крови содержится 1% (от 0,70 до 1,1 ммоль, что составляет около 60 мг) (табл. 2) [2]. В виде гидроксиапатитового компонента в костях содержится 50–60% магния, уровень которого уменьшается с возрастом человека, тем не менее в любом возрасте костная ткань служит буфером и при

Таблица 1
Рекомендуемое ежедневное диетическое потребление магния в зависимости от возраста и пола человека

Table 1
Recommended daily dietary intake of magnesium, depending on the age and gender of the person

Возраст, лет	Доза магния (мг/день) для мужчин	Доза магния (мг/день) для женщин
0–1	Информация отсутствует	Информация отсутствует
1–3	80	80
4–8	130	130
9–13	240	240
14–18	410	360
19–30	400	310
≥31	420	320
		Для беременных – 700

снижении концентрации магния в сыворотке крови обеспечивает поддержание физиологического уровня внеклеточного иона [2]. В целом треть скелетного магния является заменяемой и при необходимости используется для сохранения нормальной концентрации иона в сыворотке крови. Уровень магния в сыворотке крови менее 1,7–1,8 мг/дл (0,75 ммоль/л) определяют как гипомагниемия [3, 4].

За истекшие 20–30 лет результаты многих эпидемиологических, клинических и экспериментальных исследований показали, что гипомагниемия и хронический дефицит магния у человека могут привести к нарушениям функции любого органа, способствуя развитию или усугубляя имеющиеся патологические изменения с потенциально смертельными осложнениями [5, 6].

Магний является вторым по распространенности внутриклеточным катионом после калия и четвертым после кальция и натрия в организме человека. Внутриклеточный магний распределяется таким образом, что 1–5% ионизировано, остальная часть связана с белками, отрицательно заряженными молекулами и АТФ [1]. В сыворотке крови магний представлен тремя фракциями: ионизированный (наибольшая биологическая активность) 55–70%, связанный с белком 20–30%, в комплексах с фосфатом, бикарбонатом, цитратом или сульфатом 5–15% [3].

Гомеостаз магния зависит от состояния кишечника, костной ткани и почек и регулируется гормонами. После попадания в желудочно-кишечный тракт всасывание магния происходит преимущественно в тонком кишечнике (в толстом кишечнике, подвздошной кишке поглощается небольшое количество) благодаря пассивному параклеточному механизму, меньшая доля ионов транспортируется по трансклеточному активному пути посредством переходного рецепторного канала меластатина TRPM 6/7 [5, 6]. Абсорбция ионов магния в кишечнике регулируется концентрацией магния в организме: чем ниже уровень, тем большее количество иона поглощается в кишечнике, и наоборот. В случае низкой концентрации магния в кишечнике преобладает активный трансклеточный транспорт иона в дистальном отделе тощей кишки и в толстой кишке [5]. Транспорт магния через клеточные мембраны свидетельствует о неравномерном распределении и потреблении магния тканями: высокая концентрация иона отмечена в сердце, печени, почках, скелетной мускулатуре, эритроцитах и мозге. Таким образом, транспорт и гомеостаз магния коррелируют с метаболической активностью клеток [1, 4].

Таблица 2
Распределение магния в организме взрослого человека (вес тела 70 кг)

Table 2
Distribution of magnesium in the adult body (body weight 70 kg)

Ткани	Доля (кг) от веса тела	Доля (ммоль) от общего содержания магния	Доля (%) от общего содержания магния
Сыворотка крови	3,0	2,6	0,3
Эритроциты	2,0	5,0	0,5
Мягкие ткани	22,7	193,0	19,3
Мышцы	30,0	270,0	27,0
Кости	12,3	530,1	52,9
Всего	70	1000,7	100,0

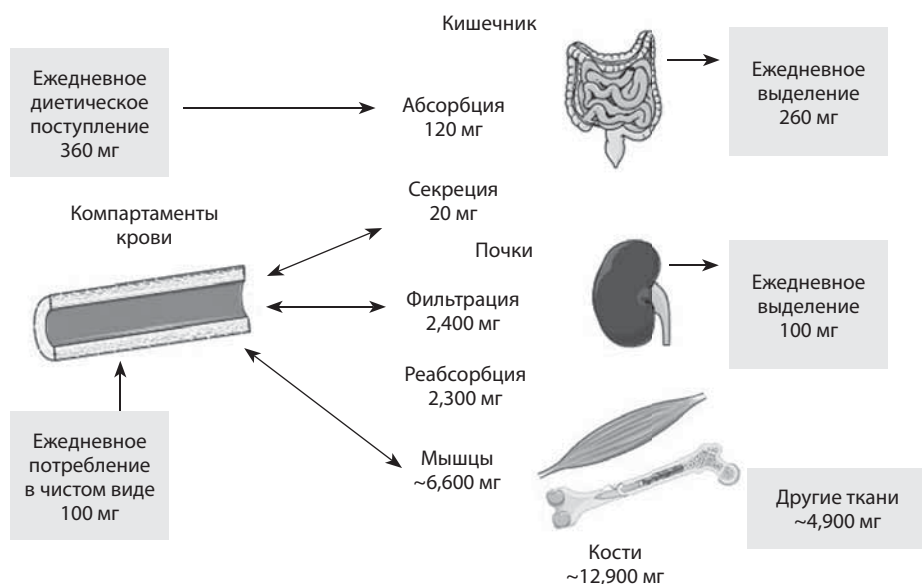


Рис. 1. Баланс магния в организме человека

Fig. 1. Magnesium balance in the human body

Важная роль в регуляции гомеостаза магния отводится почкам. После клубочковой ультрафильтрации 10–25% Mg^{2+} реабсорбируется проксимальными канальцами параклеточным путем, далее 50–70% отфильтрованного иона магния реабсорбируется в толстом колене петли Генле, небольшой процент – в дистальных канальцах (рис. 1).

Экскреция магния подчиняется циркадному ритму, при этом максимальное выделение иона происходит в ночное время [2, 7]. В почках регулируется экскреция и реабсорбция ионов магния в значительном диапазоне – 0,5–70%: в случае дефицита или избыточного потребления уменьшается либо увеличивается его выведение из организма.

Клеточные перемещения ионов магния контролируют несколько транспортеров или каналов переходных рецепторов (TRP-каналы), представляющих собой группу ионных каналов, регулирующих поток ионов через биологические мембраны. В настоящее время известно более 400 ионных каналов, относящихся к нескольким семействам и участвующих в разных физиологических процессах [8]. Аномалии в экспрессии и функции ионных каналов связаны с изменениями тканей, органов и систем организма человека и обуславливают развитие таких заболеваний, как сердечно-сосудистые, злокачественные, нейродегенеративные и другие каналопатии [9, 10].

Семейство TRP-каналов подразделяется на шесть подсемейств с подобными последовательностями: TRPC (канонический), TRPV (ваниллоид), TRPM (меластатин), TRPS (соромеластатин), TRPNs (механорецепторный потенциал С отсутствует) и TRPA (анкирин) [11]. TRPM встречаются повсеместно в тканях, мутации в TRPM6/7 связаны с гипомагниемией

и гипокальциемией. TRPM7 является наиболее селективным каналом магния, обнаруженным в сердце, кровеносных сосудах, легких, печени, мозге, кишечнике и селезенке, необходимым для регулирования внутриклеточного уровня магния, выживаемости клеток и функциональной активности [12]. TRPM6 экспрессируется в кишечнике, дистальных извитых канальцах почек, легких, ткани яичек и в основном отвечает за регулирование общего уровня магния в организме через почки и кишечник [13].

На гомеостаз магния оказывают влияние через посредство изменения экспрессии и активности TRPM6 и TRPM7 ангиотензин II, брадикинин, альдостерон, тромбин, эстрогены, инсулин [2].

■ ФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ РОЛЬ МАГНИЯ

Магний участвует практически во всех основных метаболических и биохимических процессах в клетках, обеспечивая многочисленные функции в организме человека, включая формирование костной ткани, нервно-мышечное проведение, активность сигнальных путей, накопление и передачу энергии, метаболизм глюкозы, липидов, белков, стабильность ДНК и РНК, пролиферацию клеток [1]. В качестве кофактора Mg^{2+} (часто взаимодействует непосредственно с субстратом) участвует в метаболизме 600 ферментов, и как активатор еще 200 ферментов в организме человека [7].

Магний является кофактором митохондриальной АТФ-синтазы, Na^+/K^+ -АТФазы, гексокиназы, креатинкиназы, тирозинкиназной активности рецептора инсулина, его участие отмечено на всех этапах синтеза белковой молекулы. Магний поддерживает геномную и генетическую стабильность, контролирует необходимый запас пуриновых и пиримидиновых нуклеотидов, обеспечивающих синтез ДНК и РНК, ион необходим для факторов роста и контроля пролиферации клеток [14].

Как физиологический неконкурентный антагонист рецепторов N-метил-D-аспартата (NMDA) магний проявляет нейропротективные свойства, снижая возбудимость NMDA и повышая активность синтаз оксида азота с высвобождением NO, тем самым вызывая вазодилатацию [15]. К тому же магний регулирует транскрипцию генов и высвобождение медиаторов, повышает экспрессию и секрецию пептида, связанного с геном кальцитонина, оказывающего сосудорасширяющее действие. В результате блокады кальциевого канала, связанного с рецепторами NMDA, магний оказывает болеутоляющее действие, уменьшая частоту пароксизмов боли и улучшая эмоциональный фон у пациентов, страдающих невропатической болью [16, 17].

Являясь преимущественно внутриклеточным элементом, магний регулирует трансмембранный поток электролитов, активный транспорт калия и кальция через клеточные мембраны, клеточную адгезию и миграцию клеток [18]. Магний контролирует функционирование клетки на разных уровнях: цитоплазма, цитоплазматический ретикулум, митохондрии, сократительные элементы.

Магний индуцирует пролиферацию остеобластов, участвует в образовании костей, стимулирует абсорбцию витамина D в кишечнике, необходим для метаболизма витамина D в печени и почках, транспортировки его в сыворотку крови [19]. Уровни паратиреоидного

гормона (ПТГ) и кальция оказывают взаимное влияние на концентрацию магния в сыворотке крови. При снижении уровня магния повышается секреция ПТГ, очень низкие его уровни (или кальция) подавляют секрецию гормона [20].

Влияние на сердечно-сосудистую систему магния проявляется в регуляции метаболизма кардиомиоцитов, гомеостаза Ca^{2+} и эндотелийзависимой вазодилатации [21]. Магний оказывает антигипертензивное, антиаритмическое, противовоспалительное и антикоагулянтное действие [22]. Так, магний способен повысить синтез простациклина (Pgl_2), ингибирующего тромбоцитарный фактор, он участвует в синтезе простагландина E_1 , вазодилатора и ингибитора тромбоцитов [22]. Противовоспалительное действие ионов магния приводит к улучшению липидограммы, снижению свободных радикалов и улучшению эндотелиальной функции [1, 2].

■ КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ГИПОМАГНИЕМИИ

Нарушения баланса магния в организме встречаются часто у населения всех стран мира. В общей популяции распространенность гипомagneмии варьирует от 2 до 65% [6, 23]. Результаты Российского исследования пациентов 18–90 лет ($n=2000$), госпитализированных в стационары по разным причинам, показали, что низкий уровень магния (ниже $0,8 \text{ ммоль/л}$) в плазме крови встречается в 47,8% случаев [24]. Ранние признаки дефицита магния неспецифичны и включают слабость, вялость, снижение аппетита, тошноту, усталость. Более выраженный дефицит магния сопровождается симптомами повышенной нервной возбудимости, тремором, мышечными спазмами, аритмиями сердца и т. п. (табл. 3).

Гипомagneмия ассоциируется с другими электролитными нарушениями, такими как гипокалиемия и гипокальциемия.

Таблица 3

Признаки, симптомы и заболевания, встречающиеся при гипомagneмии [6, 25]

Table 3
Signs, symptoms and diseases occurring in hypomagnesemia [6, 25]

Системы и состояния	Признаки и симптомы
Общие	Тревога, вялость, слабость, возбуждение, депрессия, дисменорея, гиперактивность, головная боль, раздражительность, низкая толерантность к стрессу, потеря аппетита, тошнота, нарушения сна, снижение физической активности, дизакузия
Мышечно-суставные	Мышечный спазм, судороги ног, лицевых и жевательных мышц, карпопедальный спазм, боли в спине, шее, судороги мочевыводящих путей, тетания
Центральная нервная система	Нервозность, повышенная чувствительность рецепторов NMDA к возбуждающим нейротрансмиттерам, мигрень, депрессия, нистагм, парестезия, снижение памяти, судороги, тремор, головокружение
Пищеварительная	Спастические запоры или гиперкинетические поносы, пилороспазм
Сердечно-сосудистая	Повышенный риск развития аритмий, наджелудочковые или желудочковые (Torsade de pointes) аритмии, артериальная гипертензия, спазм коронарных артерий, снижение насосной функции сердца, повышенная чувствительность к сердечным гликозидам, внезапная сердечная смерть
Электролитный обмен	Гипокалиемия, гипокальциемия, гипонатриемия

Окончание таблицы 3

Метаболические нарушения	Дислиппротеидемия (повышение триглицеридов и общего холестерина в крови), снижение толерантности к глюкозе, инсулинорезистентность, повышенный риск метаболического синдрома, нарушения метаболизма костной ткани и витамина D, резистентность к паратиреоидному гормону, низкий уровень циркулирующего паратиреоидного гормона, резистентность к витамину D, низкий уровень циркулирующего 25 (ОН) D, рецидивирующее образование оксалатных камней
Другие	Бронхиальная астма, ларингоспазм, синдром хронической усталости, остеопороз, нарушения гомеостаза глюкозы, раннее старение, частые позывы к мочеиспусканию, понижение температуры тела, выпадение волос, ломкость ногтей, сексуальные расстройства
Беременность	Осложнения беременности: выкидыш, преждевременные роды, эклампсия

■ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, АССОЦИИРОВАННЫЕ С ГИПОМАГНИЕМИЕЙ

Магний и некоторые лекарственные средства используют одни и те же пути транспорта в организме человека для поглощения, метаболизма и элиминации в кишечнике. При приеме одного или нескольких препаратов в связи с заболеванием или комбинацией нескольких патологических состояний существует потенциальный риск взаимодействия лекарственных средств с ионами магния. Учитывая частоту использования пациентами многих препаратов по поводу заболеваний различных органов, возможно их неблагоприятное воздействие на гомеостаз магния.

Гипомагниемия вызывают разные лекарственные средства, включая антибиотики, химиотерапевтические препараты, мочегонные средства, ингибиторы протонной помпы, вследствие снижения реабсорбции магния в кишечнике или канальцах почек, повышенной экскреции иона почками, метаболических нарушений (табл. 4). Частота развития гипомагниемии зависит от длительности применения и дозы лекарственного средства, а также от заболеваний, при которых применяют конкретный препарат.

Применение в течение длительного времени (более одного года) ингибиторов протонной помпы (ИПП) вызывает снижение уровня магния в сыворотке крови, рефрактерное к заместительной терапии в случае продолжения использования препарата. ИПП блокируют Na^+/K^+ -АТФазу обкладочных клеток слизистой желудка и уменьшают таким образом секрецию соляной кислоты. Повышая pH желудочного сока, ингибиторы протонной помпы нарушают усвоение и использование макро- и микроэлементов (магния, кальция, железа), витамина С и витамина В12, обуславливая дефицит этих элементов (гипомагниемия, анемия, дефицит витамина В12) [27]. Распространенность гипомагниемии в случае применения ИПП варьирует в разных исследованиях, достигая 12,5%, у пожилых пациентов, получающих длительно препараты [26]. Вместе с тем в палатах интенсивной терапии у пациентов в критическом состоянии непродолжительное назначение ИПП сопровождается гипомагниемией, обусловленной, вероятно, влиянием применяемой комбинации препаратов, изменяющих магниевый гомеостаз.



Таблица 4
Лекарственные средства, индуцирующие гипомagneмию [25, 26]

Table 4
Drugs inducing hypomagnesemia [25, 26]

Группа препаратов	Примеры представителей группы, частота гипомagneмии	Механизм/эффект
Противодиабетические	Инсулин, миметики инкретина	Нарушение обмена $\text{Na}^+/\text{Mg}^{2+}$ SLC41A1, повышенная экскреция магния почками
Антимикробные	Аминогликозиды, 30% (гентамицин, амикацин), фторхинолоны (левофлоксацин, цiproфлоксацин), доксициклин, азитромицин, цефалексин, тетрациклин; сульфаметоксазол, триметоприм	Снижение параклеточной реабсорбции магния, повышенная экскреция магния почками, вторичный гиперальдостеронизм
	Антимикробные – пентамидин	Повышенная экскреция магния почками, вероятно, нефротоксичность
Противовирусные	Фоскарнет, ламивудин, зидовудин	Хелатирование магния, нефротоксичность, повышенная экскреция магния почками
Полиеновые противогрибковые	Амфотерицин В, <30%	Нефротоксичность, повышенная экскреция магния почками
Бета-адренергические агонисты	Фенотерол, сальбутамол, для всех – 20–50%	Увеличение почечной экскреции магния, метаболические нарушения (переход магния в клетки)
Метилксантины	Теofilлин	
Ингаляционные глюкокортикостероиды	Флутиказон, триамцинолон	Повышение выработки ангиотензина II, усиление задержки натрия и повышенное выведение кальция, калия и магния почками
Глюкокортикостероиды для системного введения	Дексаметазон, гидрокортизон, преднизолон, триамцинолон	
Антигистаминные	Астемизол, терфенадин	Вызывают нарушения электролитного баланса с развитием гипомagneмии
Антигипертензивные	Гидралазин, комбинация ингибитора АПФ и гидрохлортиазида	Подавляют транспорт кальция в клетках и высвобождают внутриклеточные ионы
	Блокаторы кальциевых каналов	Блокируют внутриклеточный вход кальция, совместное применение с препаратами магния значительно снижает АД
Кардиологические	Соталол, амиодарон	Блокируют калиевые каналы
	Хинидин, бретилий	Подавляют транспорт ионов натрия
Эстрогены	Эстрадиол, эстрадиолсодержащие препараты	Стимулируют выведение калия и магния, эстрогены регулируют уровни экспрессии α -, β - и γ -эпителиальных натриевых каналов (ENaC) и α -натриевого/калиевых насосов (Na^+/K^+ -АТФаз), которые действуют совместно с каналами ENaC
Селективные модуляторы рецепторов эстрогенов	Ралоксифен, тамоксифен, торемифен	
Противоэпилептические	Фенитоин, фенобарбитал	Блокируют натриевые каналы, усиливают выведение кальция
Бисфосфанаты	Памидроновая, алендроновая, ибандроновая, ризедроновая, этидроновая кислоты	Почечная недостаточность, повышенная экскреция магния

Окончание таблицы 4

Сердечные гликозиды	Дигоксин, 10–20%	Снижение реабсорбции в канальцах почек, повышенная экскреция магния почками вследствие подавления активности Na^+/K^+ -АТФазы и нарушения работы натрий-калий-хлоридного котранспортера и калиевых каналов наружного медуллярного слоя
Химиотерапевтические	Цисплатин, 70–100%	Нефротоксичность, цисплатин накапливается в коре почек, повышенная экскреция магния почками, снижение экспрессии TRPM6
Диуретики	Тиазидные – гидрохлортиазид, 10–15%	Снижение экспрессии TRPM6 (дистальной), усиление экскреции магния почками
	Хлорталидон	Повышенная экскреция магния почками, вторичный гиперальдостеронизм
	Тиазидоподобные – индапамид	Не известен
	Петлевые – фуросемид, буметанид, этакриновая кислота	Снижение параклеточной реабсорбции магния в восходящем колоне петли Генле, повышенная экскреция магния почками, вторичный гиперальдостеронизм
Моноклональные антитела	Цетуксимаб, 20-30%	Повышенная экскреция магния почками, снижение активности каналов TRPM6, блокада EGFR в нефроне нарушает активный транспорт магния
Иммуносупрессоры	Ингибитор mTOR kinase – сиролимус, 10%	Снижение параклеточной реабсорбции магния
	Ингибитор кальциневрина – циклоспорин, 10–50%, такролимус, 50–98%	Снижение регуляции и экспрессии каналов TRPM6 (дистальной), повышенная экскреция магния почками
Ингибиторы протонной помпы	Омепразол, пантопризол, рабепразол, для всех – 5–15%	Ингибирование активного поглощения магния в желудочно-кишечном тракте путем влияния на TRPM6/7, образование нерастворимых солей магния из-за снижения pH-среды, увеличение экскреции магния почками

Особое значение в развитии гипомагниемии имеет ПТГ. Абсорбция магния и кальция взаимосвязана, изучен ассоциированный дефицит обоих ионов, а связь контролируется ПТГ, секреция которого усиливается при гипокальциемии. Гипомагниемия усугубляет вызванное гипокальциемией высвобождение ПТГ, однако при инфузии магния эти нарушения корректируются в течение нескольких минут. Повышение концентрации ПТГ усиливает реабсорбцию магния в почках, абсорбцию в кишечнике и высвобождение из костной ткани [6, 28]. В некоторых случаях долгосрочное использование ингибиторов протонной помпы связано не только с гипомагниемией, но и с гипокальциемией и

гипопаратиреозом [27]. Дефицит магния в исследованиях выявляли у 1–13% пациентов, получавших длительно ингибиторы протонной помпы [28, 29].

Диуретические препараты (тиазидные и петлевые) относятся к часто применяемым в клинической практике средствам для лечения артериальной гипертензии, сердечной недостаточности, нефротического синдрома, цирроза печени. Для тиазидных диуретиков, снижающих объем циркулирующей крови, характерными являются электролитные нарушения с повышенным выведением из организма калия, магния, хлоридов, кальция, бикарбонатов, которые хорошо контролируются в клинической практике (рис. 2). Тиазидные и петлевые диуретики ингибируют котранспортеры натрия в почках, подавляют параклеточный или клеточный транспорт Mg. Ингибирование котранспортера хлорида натрия тиазидными диуретиками вызывает блокаду Mg-канала TRPM6. Снижение уровня магния в сыворотке при применении тиазидных диуретиков составляет 5–10%, наиболее значимый дефицит магния развивается у пожилых пациентов, получающих длительное время диуретические препараты [25].

При исследовании у 80% пожилых пациентов с артериальной гипертензией, получавших в течение не менее 6 месяцев тиазидные диуретики, определяли дефицит магния при пробе с магниевой нагрузкой, несмотря на нормальные значения иона в сыворотке крови [30]. Показатели магния в сыворотке крови не отражали действительного тканевого содержания иона, тиазидные диуретики вызвали истощение внутриклеточного содержания иона, которое не выявили при исследовании сыворотки крови. Известно, что из-за взаимосвязи уровня электролитов и витамина D гипокалиемия, гипокальциемия и низкий уровень витамина D остаются рефрактерными к заместительной терапии до тех пор, пока не будет восполнен дефицит магния [31].

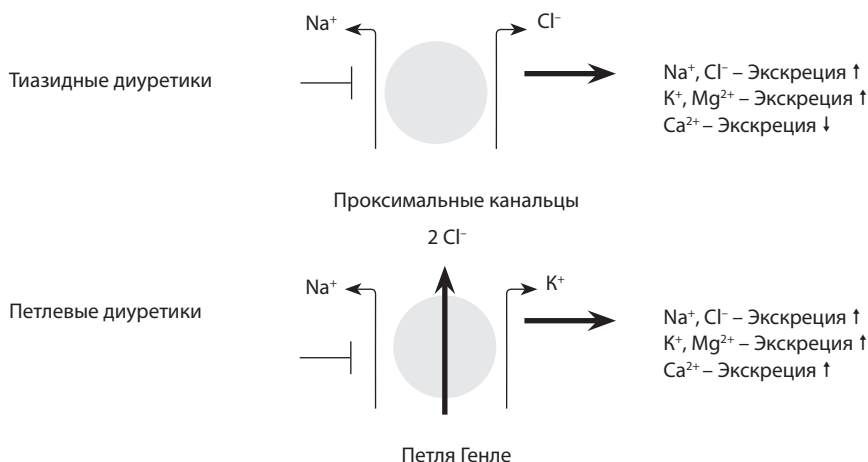


Рис. 2. Нарушения электролитного баланса тиазидными и петлевыми диуретиками, вызывающие гипомagneмию

Fig. 2. Electrolyte balance disorders with thiazide and loop diuretics causing hypomagnesemia

Петлевые диуретики вызывают гипомагниемия при недлительном применении (иногда однократном), ингибируя функциональную активность $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{Cl}^-$ -ко-транспортера, снижают параклеточную реабсорбцию магния в восходящем колоне петли Генле, повышая экскрецию иона почками [26].

Многие лекарственные средства вызывают гипомагниемия в связи с развивающейся нефротоксичностью. Нарушения реабсорбции магния в нескольких сегментах нефрона вследствие нефротоксичности отмечают при применении таких препаратов, как цисплатин, амфотерицин В, ингибиторы кальциневрина и аминогликозиды [26].

Риск развития гипомагниемии, вызванной аминогликозидами, связан с продолжительностью лечения и применяемой дозой препарата [32]. В механизмах развития гипомагниемии при назначении аминогликозидов отмечают стимулирование чувствительных к кальцию рецепторов, расположенных на базолатеральной мембране эпителиоцитов проксимальных канальцев и восходящем колоне петли Генле. Вследствие стимуляции рецепторов в этих сегментах ингибируется канальцевый транспорт и параклеточный транспорт магния, снижается реабсорбция ионов магния (а также калия, кальция, натрия и хлора), повышается транспорт в дистальные канальцы и усиливается экскреция электролитов [33]. Гипомагниемия нередко отмечают и после прекращения терапии аминогликозидами.

Нефротоксичность амфотерицина В встречается в 75% случаев, в дистальных извитых канальцах выявляют повышенную проницаемость канальцев, некроз, сужение артериальных сосудов. Неизвестно, каким образом препарат нарушает почечный транспорт магния в этом сегменте нефрона. Гипомагниемия развивается при длительной высокодозовой терапии амфотерицином В и усугубляется в случае одновременного применения других препаратов, влияющих на абсорбцию или выведение ионов магния [34]. Гипомагниемия, возникающая при лечении амфотерицином В, обратимая, вместе с тем сохраняется в течение нескольких недель после отмены препарата [35].

Дигоксин вызывает гипомагниемия у 10–20% пациентов, ингибируя активность Na^+/K^+ -АТФазы, нарушая работу натрий-калий-хлоридного ко-транспортера и калиевых каналов, повышая концентрацию внутриклеточного Ca^{2+} [25].

Бета-адренергические агонисты активируют симпатическую нервную систему и применяются при заболеваниях с обязательным (бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких) или факультативным синдромом бронхиальной обструкции. Гипомагниемия определяют в 30% случаев у пациентов с бронхиальной астмой, значительное усугубление ее происходит на фоне лечения агонистами бета-адренергических рецепторов, которые, активируя липолиз, способствуют связыванию Mg^{2+} и снижению концентрации свободного магния в сыворотке крови [36, 37].

Ингибиторы кальциневрина (циклоспорин, такролимус) относятся к иммунодепрессантам, часто используемым для предотвращения отторжения трансплантата или для лечения аутоиммунных заболеваний. Такролимус чаще по сравнению с циклоспином вызывает гипомагниемия вследствие повышенной экскреции иона почками, вероятно,

из-за снижения экспрессии TRPM6 и перемещения магния внутриклеточно [38, 39].

Цисплатин, применяемый для лечения различных солидных форм рака (легких, головы и шеи, шейки матки), дозозависимо вызывает гипомагниемия в 90% случаев (если не проводятся профилактические мероприятия) [40]. Причины гипомагниемии неполностью изучены, считают, что повышенная экскреция иона почками является основным механизмом, вероятно, также участвуют механизмы нарушения всасывания в желудочно-кишечном тракте [35]. Морфологические изменения при проявлениях нефротоксичности цисплатина включали некроз терминальной части проксимальных канальцев и апоптоз дистального нефрона [40]. Цисплатин вызывает гипомагниемия, подавляя активность TRPM6 и эпидермального фактора роста.

Метаанализ 25 рандомизированных контролируемых исследований (16 400 пациентов) показал, что лечение моноклональными антителами против рецептора эпидермального фактора роста (EGFR) сопровождается высокой частотой гипомагниемии (34%), гипокальциемии (16,8%) и гипокалиемии (14,5%) [41]. Гипокалиемия и гипокальциемия были преимущественно опосредованными гипомагниемией. Частота гипомагниемии и гипокалиемии увеличивалась при применении панитумумаба по сравнению с цетуксимабом или бевацизумабом, тогда как залутумумаб ассоциировался с низкой частотой гипомагниемии (4%) и гипокалиемии (6%). Механизмы гипомагниемии обусловлены инактивацией EGFR, вызывающей подавление активности TRPM6 и повышение экскреции иона магния почками. Одновременное применение моноклональных антител и ИПП или антагонистов гистамина повышает частоту и тяжесть гипомагниемии [42, 43].

Представитель группы ингибиторов рапамицина (mTOR) сиролимус – иммунодепрессант, применяемый для предотвращения отторжения при трансплантации органов, повышает экскрецию магния за счет снижения (иногда повышения) экспрессии TRPM6 в дистальных извитых канальцах [44]. Причины гипомагниемии, развивающейся при применении сиролимуса, не полностью выявлены.

Сахарный диабет часто сопровождается электролитными нарушениями и недостатком магния в организме. Дефицит магния рассматривается как независимый фактор риска гипомагниемии у пациентов старше 55 лет, часто встречающийся в случае наличия сахарного диабета и применения диуретических препаратов [45]. Используемый при сахарном диабете инсулин способствует перемещению магния из внеклеточной во внутриклеточную среду и усугубляет проявления гипомагниемии. Повышение секреции эпинефрина вследствие инсулин-индуцированной гипогликемии повышает риск развития гипомагниемии [46]. У пациентов с недостаточным контролем диабета в гипергликемическом состоянии при осмотическом диурезе также развивается гипомагниемия из-за повышенного выделения магния.

Таким образом, к основным патофизиологическим механизмам, вызывающим гипомагниемия при применении лекарственных средств, относятся перемещение ионов магния из внеклеточного пространства в клетки (инсулинотерапия, бета-адренергические агонисты, теофиллин, введение щелочных растворов для коррекции метаболического

ацидоза, метформин), нарушение абсорбции в желудочно-кишечном тракте (применение слабительных средств, антибиотиков, противоопухолевых препаратов, метформина, ИПП), повышение экскреции магния почками (противоопухолевые препараты, моноклональные антитела, ингибиторы рапамицина, ингибиторы кальциневрина, антибиотики, тиазидные и петлевые диуретики, дигоксин, теофиллин). Множественные механизмы описаны при применении некоторых противовирусных препаратов (фоскарнет), бисфосфонатов, рекомбинантного человеческого паратиреоидного гормона (терипаратид), человеческих моноклональных антител для лечения остеопороза (деносумаб), массивных трансфузиях.

■ ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА РАЗВИТИЕ ГИПОМАГНИЕМИИ

На развитие гипомагниемии в случае применения лекарственных средств влияют многие факторы, включающие возраст, образ жизни (диета и потребление алкоголя), острые или хронические заболевания, дозирование и продолжительность применения одного или комбинации препаратов.

Лекарственно-индуцированная гипомагниемия встречается часто в пожилом возрасте (36%), в виде исключения – у новорожденных и младенцев, в связи с особенностями реабсорбции и выведения препаратов и изменений в этом возрасте фармакокинетических параметров лекарственных средств [47].

Люди пожилого и старческого возраста подвержены развитию лекарственно-индуцированной гипомагниемии в первую очередь из-за нарушений функций (секреторной, инкреторной, экскреторной, моторной, всасывательной) желудочно-кишечного тракта в связи с возрастной инволюцией и распространенностью заболеваний желудка, кишечника, изменений pH в просвете кишечника со снижением пассивной и активной абсорбции ионов магния. Установлено, что по мере постепенного увеличения значения pH растворимость различных солей магния (органических и неорганических) снижается с 85% в проксимальных отделах кишечника до 50% в дистальных. Диета также может вызывать метаболический ацидоз и повышение pH крови, вследствие чего повышается уровень магния, связанного с белками, и снижается уровень циркулирующего магния в сыворотке крови [2].

Другой причиной появления гипомагниемии является снижение функции почек в пожилом возрасте (нарушение реабсорбции и экскреции электролитов). На развитие гипомагниемии влияет коморбидность у пожилых людей и применение препаратов по поводу каждого из заболеваний.

Диета и образ жизни могут усугубить влияние лекарственного средства и вызвать гипомагниемию. Содержание магния (и других элементов) в продуктах питания за истекшие десятилетия значительно (на 80–90%) снизилось, приготовление пищи с термической, химической обработкой приводит к еще большей потере элемента [2]. Высокая концентрация в продуктах фосфорной кислоты, низкобелковая диета, содержащая фитаты и оксалаты, способствуют связыванию магния в виде нерастворимых солей, которые не усваиваются в организме. Прием

кофеина и алкоголя увеличивает почечную экскрецию магния и повышает потребность в элементе [1].

К состояниям, ассоциированным с гипوماгнемией, относятся беременность, кормление грудью, высокоинтенсивные физические и эмоциональные нагрузки (у спортсменов), потребность в адаптации, постинфекционный период.

Коморбидные заболевания повышают риск развития лекарственно-индуцированной гипوماгнемии. Хроническая сердечная недостаточность, сахарный диабет, бронхиальная астма, хроническая болезнь почек, неспецифический язвенный колит и многие другие заболевания влияют на функциональное состояние сердечно-сосудистой, мочевыделительной, пищеварительной системы, предрасполагают и усугубляют проявления недостатка магния в организме, вызванного лекарственным средством.

■ ДИАГНОСТИКА ГИПОМАГНЕМИИ

Клиническая диагностика недостатка магния в организме человека проводится на основании симптомов, признаков (табл. 3) и лабораторных исследований уровня магния. К наиболее доступным в клинической практике тестам относится определение концентрации магния в сыворотке крови. Помимо общего содержания в сыворотке крови (нормальный диапазон 0,76–1,05 ммоль/л) возможно определение ионизированного (нормальный диапазон 0,54–0,67 ммоль/л), связанного с белком и в виде комплексов магния. Чувствительным и практичным показателем является коэффициент магний/кальций (норма 0,4) в сыворотке крови, исследование содержания магния в эритроцитах, мононуклеарах, скелетных мышцах [49]. Физиологические тесты (нагрузочный, 24-часовой экскреции магния с мочой) также полезны для выявления субклинического дефицита магния, но выполнение их возможно лишь при нормальной функции почек. С научной целью содержание магния оценивают другими методами диагностики: колориметрическим с флуоресцентным красителем, атомной абсорбционной спектроскопией, изотопным методом, с помощью функциональных тестов [2, 6, 25].

■ ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ГИПОМАГНЕМИИ

У пациентов, получающих лекарственные средства, способные привести к гипوماгнемии, необходимо регулярно исследовать уровень магния в сыворотке крови и тканях, мониторировать клинические симптомы, указывающие на дефицит магния в организме, и своевременно прекратить применение препаратов, вызывающих тяжелые метаболические нарушения. С целью профилактики и лечения недостатка магния при хронических состояниях применяют его органические соли внутрь.

В клинической практике успешно используют магниевую соль оротовой кислоты – Магнерот (Верваг Фарма, Германия), в одной таблетке которого содержится 500 мг оротата магния (32,8 мг магния). Значительный клинический опыт применения Магнерота указывает на эффективное предупреждение и лечение симптомов гипوماгнемии, безопасность и хорошую переносимость препарата.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Магний является важным для организма человека элементом, участвующим во многих ферментативных реакциях, обеспечивающих необходимые физиологические функции. Гипомagneмия, возникающая вследствие сниженного содержания магния в продуктах питания и воде в различные возрастные периоды жизни и обусловленная физиологическими и патологическими состояниями, заболеваниями внутренних органов, сопровождается клиническими симптомами, о которых должен знать практикующий врач. Применение многих лекарственных средств (антибиотиков, ИПП, противоопухолевых препаратов, инсулина, эстрогенсодержащих, антигипертензивных и т. п.) вызывает нарушение абсорбции иона магния в кишечнике, нефротоксичность и изменения реабсорбции и/или повышение экскреции почками с развитием недостатка магния и формированием патологических симптомов или заболеваний. Для предупреждения и лечения гипомagneмии применяют препараты магния, одним из которых является безопасный и эффективный Магнерот.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Fiorentini D, Cappadone C, Farruggia G, et al. Magnesium: Biochemistry, Nutrition, Detection, and Social Impact of Diseases Linked to Its Deficiency. *Nutrients* 2021;13(4):1136. Doi: 10.3390/nu13041136.
2. DeBaaij JHF, Hoenderop JGJ, Bindels RJM. Magnesium in Man: Implications for Health and Disease. *Physiol Rev* 2015;95(1):1–46. Doi:10.1152/physrev.00012.2014.
3. Witkowski M, Hubert J, Mazur A. Methods of assessment of magnesium status in humans: a systematic review. *Magnes Res* 2011;24(4):163–180. Doi:10.1684/mrh.2011.0292.
4. Sun Y, Sukumaran P, Singh BB. Magnesium-Induced Cell Survival Is Dependent on TRPM7 Expression and Function. *Mol Neurobiol* 2020;57(1):528–538. Doi:10.1007/s12035-019-01713-7.
5. Van Laecke S. Hypomagnesemia and hypermagnesemia. *Acta Clin Belg* 2019;74(1):41–47. Doi:10.1080/17843286.2018.1516173.
6. Gröber U, Schmidt J, Kisters K. Magnesium in Prevention and Therapy. *Nutrients* 2015;7(9):8199–8226. Doi:10.3390/nu7095388.
7. Caspi R, Altman T, Dreher T, et al. The MetaCyc database of metabolic pathways and enzymes and the BioCyc collection of pathway/genome databases. *Nucleic Acids Res* 2012;40(Database issue):D742–53. Doi: 10.1093/nar/gkr1014.
8. Hutchings CJ, Colussi P, Clark TG. Ion channels as therapeutic antibody targets. *MAbs*. 2019;11(2):265–296. Doi:10.1080/19420862.2018.1548232
9. Tai YS, Yang SC, Hsieh YC, et al. A novel model for studying voltage-gated ion channel gene expression during reversible ischemic stroke. *Int J Med Sci* 2019;16(1):60–67. Doi: 10.7150/ijms.27442.
10. Bagal SK, Brown AD, Cox PJ, et al. Ion channels as therapeutic targets: A drug discovery perspective. *J Med Chem* 2013;56(3):593–624. Doi: 10.1021/jm3011433.
11. Chang Y, Schlenstedt G, Flockerzi V, et al. Properties of the intracellular transient receptor potential (TRP) channel in yeast, Yvc1. *FEBS* 2010;584(10):2028–2032. Doi:10.1016/j.febslet.2009.12035
12. Monteilh-Zoller MK, Hermosura MC, Nadler MJS, et al. TRPM7 Provides an Ion Channel Mechanism for Cellular Entry of Trace Metal Ions. *J Gen Physiol* 2003;121(1):49–60. Doi:10.1085/jgp.20028740.
13. Schlingmann KP, Gudermann T. A critical role of TRPM channel-kinase for human magnesium transport. *J Physiol* 2005;566(2):301–308. Doi:10.1111/jphysiol.2004.080200.
14. Ohyama T. New aspects of magnesium function: a key regulator in nucleosome self-assembly, chromatin folding and phase separation. *Int. J. Mol. Sci.* 2019;20(17):4232. Doi: 10.3390/ijms20174232
15. Hou H, Wang L, Fu T, et al. Magnesium acts as a second messenger in the regulation of NMDA receptor-mediated CREB signaling in neurons. *Mol Neurobiol* 2020;57(6):2539–2550. Doi: 10.1007/s12035-020-01871-z
16. Pickering G, Morel V, Simen E, et al. Oral magnesium treatment in patients with neuropathic pain: a randomized clinical trial. *Magnes Res* 2011;24(2):28–35. Doi:10.1684/mrh.2011.0282.
17. Nechifor M. Magnesium involvement in pain. *Magnes Res* 2011;24(4):220–222. Doi: 10.1684/mrh.2011.0296.
18. Severino P, Netti L, Mariani MV, et al. Prevention of Cardiovascular Disease: Screening for Magnesium Deficiency. *Cardiol Res Pract* 2019;Article ID 4874921:1–10. Doi:10.1155/2019/4874921.
19. Uwitonze AM, Razzaque MS. Role of Magnesium in Vitamin D Activation and Function. *J Am Osteopat Assoc* 2018;118(3):181–189. Doi: 10.7556/jaoa.2018.037.
20. Rodríguez-Ortiz ME, Canalejo A, Herencia C, et al. Magnesium modulates parathyroid hormone secretion and upregulates parathyroid receptor expression at moderately low calcium concentration. *Nephrol Dial Transplant* 2014;29(2):282–289. Doi:10.1093/ndt/gft400.

21. Chakraborti S, Chakraborti T, Mandal M, et al. Protective role of magnesium in cardiovascular diseases: a review. *Mol Cell Biochem* 2002; 238(1–2):163–179. Doi:10.1023/a:101998702946.
22. Houston M. The role of magnesium in hypertension and cardiovascular disease. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2011;13(11):843–847. Doi:10.1111/j.1751-7176.2011.00538.x.
23. Liamis G, Rodenburg EM, Hofman A, Zietse R, Stricker BH, Hoorn EJ. Electrolyte disorders in community subjects: prevalence and risk factors. *Am J Med* 2013;126:256–263.
24. Gromova OA, Kalacheva AG, Torshin IYu, et al. Magnesium deficiency is a reliable risk factor for comorbid conditions: results of large-scale screening of magnesium status in the regions of Russia. *Farmateka* 2013;6(259):116–129. (in Russian)
25. Gröber U. Magnesium and Drugs. *Int J Mol Sci* 2019;20(9):2094. Doi:10.3390/ijms20092094.
26. Bosman W, Hoenderop GJ, Baaij JHF. Genetic and drug-induced hypomagnesemia: different cause, same mechanism. *Proc Nutr Soc* 2021;80(3):327–338. Doi:10.1017/S0029665121000926.
27. Lemon TL. Proton pump inhibitors and hypomagnesemia monitoring. *Int J Gen Med* 2013;6:675. Doi: 10.2147/UGM.S51547
28. Luk CP, Parsons R, Lee YP, Hughes JD. Proton pump inhibitor-associated hypomagnesemia: What do FDA data tell us? *Ann Pharmacother* 2013;47(6):773–780. Doi: 10.1345/aph.1R556.
29. Tamura T, Sakaeda T, Kadoyama K, Okuno Y. Omeprazole- and esomeprazole-associated hypomagnesaemia: Data mining of the public version of the FDA Adverse Event Reporting System. *Int J Med Sci* 2012;9(5):322–326. Doi:10.7150/ijms.4397.
30. Seelig CB. Magnesium deficiency in two hypertensive patient groups. *South Med J* 1990;83(7):739–742. Doi:10.1097/00007611-1990070000-00004
31. Dyckner T, Wester PO. Effects of magnesium infusions in diuretic induced hyponatraemia. *Lancet* 1981;1(8220 Pt1):585–586. Doi:10.1016/s0140-6736(81)92034-1
32. Elliott C, Newman N, Madan A. Gentamicin effects on urinary electrolyte excretion in healthy subjects. *Clin Pharmacol Ther* 2000;67(1):16–21. Doi:10.1067/mcp.2000.103864.
33. Singh J, Patel ML, Gupta KK, Pandey S, Dinkar A. Acquired Bartter syndrome following gentamicin therapy. *Indian J Nephrol* 2016;26:461–463. Doi:10.4103/0971-4065.177206.
34. Laniado-Laborin R, Cabrales-Vargas MN. Amphotericin B: side effects and toxicity. *Rev Iberoam Micol* 2009;26(4):223–227. Doi:10.1016/j.riam.2009.06.003.
35. Liamis G, Hoorn EJ, Florentin M, et al. An overview of diagnosis and management of drug-induced hypomagnesemia. *Pharmacol Res Perspect* 2021;9:e00829. Doi.org/10.1002/prp2.829
36. Das SK, Haldar AK, Ghosh I et al. Serum magnesium and stable asthma: is there a link? *Lung India* 2010;27(4):205–208. Doi:10.4103/0970-2113.71944.
37. Katopodis P, Karteris E, Katopodis KP. Pathophysiology of Drug-Induced Hypomagnesaemia. *Drug Saf* 2020;43(9):867–880. Doi: 10.1007/s40264-020-00947-y.
38. De Waele L, Van Gaal PJ, Abramowicz D. Electrolytes disturbances after kidney transplantation. *Acta Clin Belg*. 2018;74(1):48–52. Doi:10.1080/17843286.2018.1549193.
39. Ledeganck KJ, De Winter BY, Van den Driessche A, et al. Magnesium loss in cyclosporine-treated patients is related to renal epidermal growth factor downregulation. *Nephrol Dial Transplant*. 2013;29(5):1097–1102. Doi:10.1093/ndt/gft498.
40. Lajer H, Daugaard G. Cisplatin and hypomagnesemia. *Cancer Treat Rev* 1999;25(1):47–58. Doi:10.1053/ctrv.1999.0097.
41. Wang Q, Qi Y, Zhang D, et al. Electrolyte disorders assessment in solid tumor patients treated with anti-EGFR monoclonal antibodies: a pooled analysis of 25 randomized clinical trials. *Tumour Biol* 2015;36(5):347–3482. Doi:10.1007/s13277-014-2983-9.
42. Abu-Amna M, Bar-Sela G. Increase in cetuximab-induced skin rash and hypomagnesemia in patients receiving concomitant treatment with proton pump inhibitors (PPIs): a possible drug interaction? *Cancer Chemother Pharmacol* 2019;83(3):545–550. Doi:10.1007/s00280-018-3758-6.
43. Sato J, Ishikawa H, Tanaka R, Sino M. Influence of oral magnesium – containing supplement and antacid administration on hypomagnesemia induced by panitumumab. *Cancer Chemother Pharmacol* 2019;83(4):673–679. Doi:10.1007/s00280-019-03772-y
44. Ikari A, Sanada A, Sawada H, et al. Decrease in transient receptor potential melastatin 6 mRNA stability caused by rapamycin in renal tubular epithelial cells. *Biochim Biophys Acta* 2011;1808(6):1502–1508. Doi:10.1016/j.bbame.2010.11.006.
45. Liamis G, Rodenbourg EM, Hofman A, et al. Electrolyte disorders in community subjects: prevalence and risk factors. *Am J Med* 2013;126(3):256–263. Doi: 10.1016/j.amjmed.2012.06.037.
46. Liamis G, Liberopoulos E, Barkas F, Elisaf M. Diabetes mellitus and electrolyte disorders. *World J Clin Cases* 2014;2(10):488–496. Doi:10.12998/wjcc.v2.i10488.
47. Arinzon Z, peisakh A, Schrire S, et al. Prevalence of hypomagnesemia (HM) in a geriatric long-term care (LTC) setting. *Arch Gerontol Geriatr* 2010;5191:36–40. Doi:10.1016/j.archger.2009.07002.
48. Workinger JL, Doyle RP, Bortz J. Challenges in the Diagnosis of Magnesium Status. *Nutrients* 2018;10(9):1202. Doi:10.3390/nu10091202.

Подана/Submitted: 18.11.2021

Принята/Accepted: 02.12.2021

Контакты/Contacts: trisvet-47@mail.ru