

Лекарственно-индуцированный дефицит электролитов. Часть 2. Лекарственно-индуцированная гипомagneмия

Профессор О.Д. Остроумова^{1,2}, к.м.н. А.И. Кочетков¹, к.м.н. М.В. Клепикова¹

¹ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва

²ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

РЕЗЮМЕ

Лекарственно-индуцированную гипомagneмию вызывает применение широкого спектра лекарственных средств (ЛС), в их числе диуретики, ингибиторы протонной помпы, препараты инсулина, аминогликозиды, противоопухолевые ЛС, препараты, применяющиеся в кардиологической (дигоксин) и пульмонологической практике (β -агонисты, теофиллин, глюкокортикостероиды). Распространенность лекарственно-индуцированной гипомagneмии в целом не известна, среди отдельных классов ЛС она может достигать 90%. Особенностью магния является его небольшая представленность в сыворотке крови (всего 0,3% общего количества в организме человека), наибольшее количество находится во внутриклеточном компартменте. Это зачастую затрудняет раннюю диагностику гипомagneмии и повышает риск развития опасных клинических симптомов дефицита магния. Диагностика этого состояния базируется на выявлении пониженного уровня магния в крови. Также разработаны методики определения внутриклеточного и внутриклеточного содержания магния — в эритроцитах, лимфоцитах, тромбоцитах, макрофагах, мышечной ткани, волосах, ногтях, зубах. В силу частого сочетания гипомagneмии (в т. ч. лекарственно-индуцированной) с дефицитом калия рациональной тактикой терапии таких больных является одновременное восполнение недостатка данных катионов. Высокую эффективность и безопасность в лечении гипомagneмии доказал комбинированный препарат калия и магния аспарагината, позволяющий проводить сочетанную коррекцию нарушений электролитного состава при дефиците магния, а также являющийся, согласно позиции российских экспертов, препаратом первой линии в этой клинической ситуации.

Ключевые слова: гипомagneмия, лекарственно-индуцированная гипомagneмия, гипокалиемия, нежелательные лекарственные реакции, калия и магния аспарагинат.

Для цитирования: Остроумова О.Д., Кочетков А.И., Клепикова М.В. Лекарственно-индуцированный дефицит электролитов. Часть 2. Лекарственно-индуцированная гипомagneмия. РМЖ. 2020;12:36–48.

ABSTRACT

Drug-induced electrolyte disorder. Part 2. Drug-induced hypomagnesemia

O.D. Ostroumova^{1,2}, A.I. Kochetkov¹, M.V. Klepikova¹

¹Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow

²Sechenov University, Moscow

Drug-induced hypomagnesemia is caused by a wide range of medications, including those widely used in clinical practice (diuretics, proton pump inhibitors, insulin preparations, aminoglycosides, antineoplastic drugs, drugs used in cardiology (digoxin) and pulmonology (beta-agonists, theophylline, glucocorticosteroids). The prevalence of drug-induced hypomagnesemia is not generally known, but can reach 90% among certain classes of medications. A special feature of magnesium is its small percent in the blood serum composition (only 0.3% of the total amount in the human body), while the largest percent is found in the intracellular compartment. This commonly makes it difficult for early diagnosis of hypomagnesemia, which increases the risk of dangerous clinical signs concerning magnesium deficiency occurrence. Diagnosis of this condition is based on the detection of low magnesium levels in the blood. Methods have also been developed for determining the intracellular and interstitial magnesium content in red blood cells, white blood cells, platelets, macrophages, muscle tissue, hair, nails, and teeth. Due to the frequent combination of hypomagnesemia (including drug-induced) with potassium deficiency, the rational treatment tactics for such patients is to simultaneously fill the lack of these cations. High efficiency and safety profile in hypomagnesemia treatment was proved by the use of combined preparation of potassium and magnesium asparaginate, which allows for combined correction of electrolyte disorders in magnesium deficiency, and, according to the viewpoint of Russian experts, it is also the first-line drug in this clinical picture.

Keywords: hypomagnesemia, drug-induced hypomagnesemia, hypokalemia, adverse events, potassium and magnesium asparaginate.

For citation: Ostroumova O.D., Kochetkov A.I., Klepikova M.V. Drug-induced electrolyte disorder. Part 2. Drug-induced hypomagnesemia. RMJ. 2020;12:36–48.

ВВЕДЕНИЕ

В организме человека магний является четвертым катионом по концентрации во внеклеточном пространстве (после кальция, калия и натрия) и вторым по содержанию (после калия) во внутриклеточной среде [1]. В организме человека 50–60% магния находится в костях, 20–30% —

в мышцах, а оставшаяся часть приходится на прочие мягкие ткани [1]. Внеклеточная жидкость содержит около 3% общего фонда магния в организме, в т. ч. 0,3% приходится на сыворотку крови. При этом высокое содержание магния обнаруживается в эритроцитах, в них его концентрация достигает 2,5 ммоль/л [1].

В организме человека ионы магния принимают участие в важнейших метаболических процессах в клетках: они являются кофакторами для более чем 300 ферментов, функционирование которых необходимо для энергетического гомеостаза, трансмембранного транспорта ионов калия и кальция (что крайне важно для электрической стабильности миокарда) и стабилизации ДНК и РНК [1]. Дефицит магния приводит к снижению биологической активности этих ферментов. При участии ионов магния реализуется мышечная и нейрональная деятельность, осуществляется передача сигнала в тканях, обладающих электрической активностью, происходит синтез белков, регулируется частота сердечных сокращений, уровень артериального давления (АД), сосудистый тонус, контролируется концентрация глюкозы в крови [1]. Кроме того, магний участвует в контроле баланса внутриклеточного калия, поэтому гипомagneмия является одной из причин развития дефицита калия — гипокалиемии [2, 3].

В плазме крови магний находится в виде трех фракций: свободно ионизированной (60–70%), связанной с белками (20–30%) и в виде комплексных солей (5–10%) с серой, фосфором, цитратами и бикарбонатными анионами [1]. Нормы содержания магния в крови варьируют в зависимости от используемых диагностических методик и в среднем составляют 0,65–1,05 ммоль/л [1]. Следует отметить, что концентрация магния в сыворотке крови не отражает его общий баланс в организме, поскольку, как уже указывалось выше, магний крови представляет собой очень небольшую (0,3%) часть общего фонда данного иона в теле человека. Гомеостаз магния в организме обеспечивается следующими процессами: поступлением с пищей (около 360 мг/сут), всасыванием его в кишечнике (40% абсорбируется в тонком кишечнике, 5% — в толстом, 55% — выводится с кишечным содержимым), захватом или высвобождением его костной тканью, перемещением между внутри- и внеклеточным компартментом, выведением почками (около 100 мг/сут) [1]. Источники поступления магния в организм представлены растительной пищей (необработанные зерновые, инжир, орехи, темно-зеленые овощи, бананы, крупы и бобовые), водой и поваренной солью [4]. Рекомендуемое суточное потребление магния с пищей зависит от пола и возраста и в среднем составляет 300–350 мг/сут [1].

Определение термина «гипомagneмия» в доступной литературе различается в зависимости от используемого источника, и на сегодняшний день отсутствует унифицированная трактовка данного явления. Так, одни авторы под гипомagneмией подразумевают состояние, при котором уровень этого катиона опускается ниже 0,65 ммоль/л [1], другие — ниже 0,76 ммоль/л [5], третьи — ниже 0,70 ммоль/л [6]. Предложена также классификация гипомagneмии по степени тяжести. Гипомagneмия рассматривается как умеренно выраженная при уровне магния 0,50–0,65 ммоль/л, как тяжелая при содержании рассматриваемого катиона <0,50 ммоль/л [1]. По данным согласованной позиции российских экспертов, гипомagneмией можно считать состояние, при котором в биохимическом анализе крови уровень магния ниже 0,85 ммоль/л [3].

В целом распространенность гипомagneмии в общей популяции варьирует в пределах 2,5–15% [6]. В более ранних публикациях встречаемость гипомagneмии в развитых странах оценивалась в диапазоне 15–20% [5]. Имеются данные [5], что около 10–30% человек, относя-

щихся к категории здоровых лиц, имеют сопутствующий дефицит магния, трактуемый в описываемых работах как его уровень <0,80 ммоль/л. В немецком популяционном исследовании [5], объединившем около 16 000 человек, было обнаружено, что гипомagneмия имеется у 14,5% лиц, причем чаще у женщин и амбулаторных пациентов, а наибольшая ее распространенность (30%) наблюдалась среди пожилых женщин. Как критерий гипомagneмии в данной работе использовалось значение концентрации магния <0,76 ммоль/л. По результатам исследований, проведенных в США, гипомagneмия встречается в 47,1% случаев, хотя клинические проявления магниевых дефицита были отмечены у 72% взрослых американцев [7]. Следует отметить, что гипомagneмия не отражает в полной мере дефицит магния в организме, поскольку большая его часть находится в тканях, а не в плазме крови. В связи с этим даже у лиц с нормальным содержанием магния в крови может быть его дефицит на уровне организма [1, 5].

Причины развития гипомagneмии многообразны: пищевой дефицит, ряд заболеваний (болезнь Крона, язвенный колит, целиакия, синдром короткой кишки, алкоголизм, хронические заболевания почек, эндокринопатии и др.), а также прием некоторых лекарственных средств (ЛС) [6]. В последнем случае гипомagneмию называют лекарственно-индуцированной [5, 8]. В настоящее время известно как минимум 50 ЛС, способных индуцировать гипомagneмию [8]. Вместе с тем следует отметить, что данные о взаимосвязи применения тех или иных ЛС со снижением концентрации магния в крови весьма разнородны: в одних случаях они основаны на результатах крупных клинических исследований и отражены в инструкции по применению препарата, в других случаях — базируются на сведениях об отдельных клинических случаях, а в третьих — подразумеваются в силу наличия такого эффекта у иного представителя, входящего, однако, в ту же фармакологическую группу, что и рассматриваемое ЛС. Препараты, прием которых ассоциирован с развитием лекарственно-индуцированной гипомagneмии, суммированы в таблице 1 [1, 5, 8–24].

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ

В целом частота лекарственно-индуцированной гипомagneмии не известна, имеются только данные о ее частоте на фоне приема отдельных ЛС, причем они довольно существенно разнятся как в силу разнородного спектра и различной распространенности применения в клинической практике триггерных ЛС, так и вследствие отсутствия единых критериев диагностики этого состояния и различного дизайна исследований. Так, дефицит магния на фоне терапии цисплатином встречается у 20–100% пациентов, получающих терапию данным препаратом, циклоспорином — у 1,5–100%, гентамицином — у 33–75%, амфотерицином В — у 15–49%, алдеслейкином — у 1–16%, ингибиторами протонной помпы (ИПП) — у 13% [5, 8]. При применении тиазидных диуретиков у пожилых пациентов гипомagneмия встречалась в 48% случаев [5]. Однако, как уже говорилось выше, содержание магния в плазме крови не отражает его содержание в организме в целом, в этой связи особую актуальность представляют результаты другого исследования [26]: на фоне терапии тиазидными диуретиками в течение по меньшей мере 6 мес. у пациентов с ар-

Таблица 1. Лекарственные средства, прием которых ассоциирован с развитием лекарственно-индуцированной гипомagneмии [1, 5, 8–24]

Лекарственное средство	Частота встречаемости	Патофизиологический механизм	Уровень доказательности
Петлевые диуретики			
Фуросемид	До 50%	Усиление потерь магния через почки — блокада натрий-калий-хлоридного котранспортера	C
Торасемид	Не известна		
Тиазидные диуретики			
Гидрохлоротиазид, хлортазид*, бендрофлуметиазид*	5–10%	Усиление потерь магния через почки — в силу активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы на фоне гиповолемии	B
Тиазидоподобные диуретики			
Индапамид**	Не известна	Не известен	C
Хлорталидон	0,3%	Усиление потерь магния через почки; вторичный гиперальдостеронизм	B
Ингибиторы протонной помпы			
Омепразол, рабепразол, пантопразол, эзомепразол	13–19%	Нарушение всасывания магния в желудочно-кишечном тракте за счет подавления экспрессии меластатиновых ионных каналов с транзитным рецепторным потенциалом типов 6 и 7, а также в силу образования нерастворимых солей магния вследствие снижения кислотности среды	B
Противоопухолевые препараты			
Цисплатин, карбоплатин	56–90%	Усиление потерь магния через почки вследствие прямого повреждающего действия на эпителиоциты дистальных канальцев	B
Моноклональные антитела к рецепторам эпидермального фактора роста (цетуксимаб, панитумумаб, залутумумаб*)	34%	Усиление потерь магния через почки в силу угнетения эффектов эпидермального фактора роста и снижения активности меластатиновых ионных каналов с транзитным рецепторным потенциалом типа 6	A
Аминогликозиды			
Гентамицин, амикацин, канамицин, неомицин, нетилмицин, спектиномицин, стрептомицин, тобрамицин, фрамицетин	Около 30%	Усиление потерь магния через почки на фоне активации кальций-чувствительного рецептора проксимальных тубул	C
β_2-агонисты			
Кленбутерол, салметерол, сальбутамол, формотерол, фенотерол, тербуталин*, индакатерол	16%	Усиление потерь магния через почки. Переход магния во внутриклеточную среду. Связывание со свободными жирными кислотами. Метаболический ацидоз	C
Бисфосфонаты			
Памидроновая, алендроновая, ибандроновая, ризедроновая, этидроновая кислоты	8%	Усиление потерь магния через почки	C
Другие ЛС			
Дигоксин	15–56%	Усиление потерь магния через почки посредством подавления активности Na^+/K^+ -АТФазы и нарушения работы натрий-калий-хлоридного котранспортера и калиевых каналов наружного медуллярного слоя	C
Пентамидин*	Не известна	Усиление потерь магния через почки, вероятно, вследствие прямого повреждения клеток почек	C
Фоскарнет*	Не известна	Образование малорастворимых комплексов с катионами магния	C
Амфотерицин В	Не известна	Усиление потерь магния через почки вследствие образования пор в мембранах клеток и их гибели	B

Таблица 1 (продолжение)

Лекарственное средство	Частота встречаемости	Патофизиологический механизм	Уровень доказательности
Другие ЛС			
Инсулин	Не известна	Переход магния во внутриклеточную среду за счет повышения экспрессии в цитоплазматической мембране транспортных каналов для магния	B
Терипаратид	36%	Нет данных	B

Примечание. * – ЛС не зарегистрировано в Российской Федерации на момент принятия статьи к печати. **По данным единственного ретроспективного исследования [12], в других работах [13, 14] показано, что индапамид на выведение почками магния не влияет. Определения уровней доказательности [25]: А – данные одного или нескольких рандомизированных контролируемых клинических исследований; В – доказательства из рандомизированных клинических исследований, проспективных наблюдательных исследований, когортных исследований, ретроспективных исследований, исследований типа «случай – контроль», метаанализов и/или постмаркетинговых исследований; С – доказательства из одного или нескольких опубликованных отчетов о клинических случаях или серии клинических случаев.

териальной гипертонией (АГ) снижение содержания магния в тканях наблюдалось у 80% пациентов, даже несмотря на его нормальную концентрацию в плазме крови. Среди пациентов гериатрического профиля (n=343; средний возраст 79,3±7,5 года), по данным А.С.В. Van Orten-Luiten et al. [27], коэффициент распространенности лекарственно-индуцированной гипомagneмии на фоне применения ИПП составил 1,80 (95% доверительный интервал (ДИ) 1,20–2,72), метформина – 2,34 (95% ДИ 1,56–3,50), инсулина – 3,88 (95% ДИ 2,19–6,86), бисфосфонатов – 2,97 (95% ДИ 1,65–5,36), ингаляционных β-агонистов (среди пациентов мужского пола) – 3,62 (95% ДИ 1,73–7,56).

ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ

Механизмы развития лекарственно-индуцированной гипомagneмии включают в себя усиление выведения данного катиона через почки (в т. ч. как следствие нефротоксического эффекта), нарушение всасывания в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ), образование нерастворимых хелатных комплексов магния с ЛС, вследствие чего снижается его биодоступность, перераспределение магния между компартментами организма (прежде всего, переход во внутриклеточную фракцию), снижение экспрессии белков-транспортёров магния, индукцию вторичного гиперальдостеронизма [5, 28]. Механизмы развития лекарственно-индуцированной гипомagneмии на фоне отдельных ЛС будут подробнее рассмотрены ниже.

ФАКТОРЫ РИСКА

Факторами риска развития лекарственно-индуцированной гипомagneмии являются [5, 8]: возраст пациента (чаще пожилой, но в некоторых случаях, наоборот, детский), его образ жизни (в т. ч. особенности питания), pH внутренней среды организма, генетически детерминированные особенности ионных транспортёров, сопутствующие заболевания, режим дозирования ЛС и межлекарственные взаимодействия, а также прием двух и более ЛС, прием которых ассоциирован с возникновением лекарственно-индуцированной гипомagneмии.

Возраст. В целом лекарственно-индуцированный дефицит магния встречается чаще в пожилом возрасте [8]. Например, возраст ≥65 лет – фактор риска лекарственно-индуцированной гипомagneмии на фоне

применения ИПП [18]. Однако следует отметить, что вклад различных ЛС в развитие дефицита магния в этой возрастной группе изучен недостаточно широко. Вместе с тем есть и отдельные исключения. Так, известно, что аминокликозид-индуцированная гипомagneмия встречается чаще в детском возрасте. Влияние возраста на риск возникновения дефицита магния на фоне приема ЛС связано с возраст-зависимым изменением фармакокинетики препаратов, что отражается на продолжительности их эффекта, характере взаимодействия с конечной мишенью в организме, абсорбции, распределении, метаболизме и выведении [5].

pH в просвете кишечника. Всасывание магния в кишечнике происходит посредством 2 механизмов – пассивного ненасыщаемого парацеллюлярного транспорта и активного насыщаемого клеточного транспорта [5]. С помощью парацеллюлярного транспорта всасывается 80–90% общего объема магния, поступающего в организм [5]. Оставшаяся фракция этого катиона, выполняющая преимущественно регуляторные функции в физиологических процессах, всасывается активным образом через меластатиновые ионные каналы с транзиторным рецепторным потенциалом типов 6 и 7 (transient receptor potential channel melastatin member 6, 7 – TRPM6 и TRPM7) [5]. TRPM6 экспрессируются в дистальных отделах тонкого кишечника и толстом кишечнике, а TRPM7 представлены в кишечнике повсеместно. Поскольку уровень pH в ЖКТ представляет собой важный параметр, от которого зависят процессы всасывания нутриентов (в т. ч. магния), ЛС, угнетающие продукцию соляной кислоты в желудке (например, ИПП), могут влиять одновременно как на пассивный, так и на активный механизм всасывания магния [5]. Важно отметить, что pH является одним из главных факторов, определяющих растворимость органических и неорганических солей магния. Так, по мере увеличения pH на протяжении от проксимального к дистальному отделу кишечника растворимость солей данного катиона уменьшается с 85% до 50% [5]. В частности, ИПП омепразол угнетает пассивное всасывание магния посредством снижения кислотности в просвете кишечника и увеличения здесь pH >6,5 – выше того предела, при котором экспрессия белков парацеллюлярного транспорта клаудина типов 7 и 12 оптимальна [5].

С уровнем pH тесно связано и влияние такого фактора риска развития лекарственно-индуцированной гипо-

магниемии, как пожилой и старческий возраст, поскольку по мере старения повышается распространенность заболеваний желудка, сопровождающихся снижением его секреторного потенциала: атрофического гастрита, гипохлоргидрии, нередко сочетающихся с инфекцией *Helicobacter pylori* [5].

Особенности рациона питания. Известно, что изобилии в рационе овощей (прежде всего, капусты, салата, шпината) и использование муки из отбеленных злаков снижает уровень магния примерно на 80–90%, а пристрастие к алкоголю и кофеинсодержащим пищевым субстратам стимулирует выведение магния почками [5]. Употребление прохладительных газированных напитков с высоким содержанием фосфорной кислоты в сочетании с низкобелковой диетой и избытком фитатов и оксалатов (которыми богаты рис и орехи) в пище также способствует дефициту магния, т. к. такие диетические предпочтения обуславливают образование нерастворимых комплексных соединений магния, снижающих биодоступность последнего и препятствующих его всасыванию.

Сопутствующие заболевания. Коморбидная патология может усиливать гипомагниемический эффект ЛС: риск развития лекарственно-индуцированной гипомагниемии повышается при наличии у пациента онкологической патологии (сопутствующая мальнутриция и мальабсорбция), синдрома Гительмана (генетически детерминированная тубулопатия), кистозного фиброза (муковисцидоза), сахарного диабета и хронической сердечной недостаточности [8].

Режим дозирования ЛС. Доза и длительность приема ряда ЛС могут оказывать влияние на риск возникновения и тяжесть гипомагниемии [8]. Такие закономерности были продемонстрированы, в частности, для диуретиков, амфотерицина В и цисплатина [8]. Считается, что для индукции гипомагниемии цисплатином его минимальная доза должна составлять 300 мг/м² [29], хотя следует отметить, что описаны случаи развития недостатка магния и при применении данного препарата в дозе 100 мг/м² [30]. Аминогликозиды чаще вызывают гипомагниемии при длительном курсе терапии или при применении их в высоких дозах [8]. Однако имеются данные, что дефицит магния может возникать и при однократном назначении гентамицина [31]. Повышение риска развития гипомагниемии по мере увеличения дозы препарата наблюдается также при использовании противовирусного препарата фоскарнет натрия (не зарегистрирован в РФ на момент написания статьи) [8].

Межлекарственные взаимодействия. Назначение одновременно нескольких ЛС, обладающих снижающей концентрацию магния в крови эффектом, может иметь аддитивный эффект в отношении риска развития гипомагниемии [8]. Например, у пациентов, перенесших трансплантацию костного мозга, гипомагниемия наиболее часто развивается при одновременном применении 5 следующих препаратов: фоскарнет натрия (не зарегистрирован в РФ на момент написания статьи), амфотерицин В, такролимус, фуросемид и тобрамицин [8]. Встречаемость дефицита магния у данной категории больных также выше при сочетанном использовании циклоспорина и аминогликозидов. Кроме того, предполагается наличие аддитивного эффекта в отношении риска возникновения гипомагниемии при одновременном назначении гентамицина и амфотерицина В [8].

ЛС, ПРИЕМ КОТОРЫХ АССОЦИИРОВАН С РАЗВИТИЕМ ГИПОМАГНИЕМИИ

Диуретики

Среди диуретиков чаще всего с развитием лекарственно-индуцированной гипомагниемии ассоциируется прием тиазидных (например, гидрохлоротиазид) и петлевых (например, фуросемид) диуретиков [5].

ПЕТЛЕВЫЕ ДИУРЕТИКИ

Точная распространенность индуцированной петлевыми диуретиками гипомагниемии недостаточно изучена. Имеются данные, что при применении фуросемида частота этого нарушения ионного баланса может достигать 50% [10].

Как известно, до 70% фильтрующегося в почках магния реабсорбируется в восходящем колене петли Генле [1]. Захват ионов магния происходит при участии пассивных механизмов в силу создания электрохимического градиента натрий-калий-хлоридным котранспортером, расположенным в апикальной зоне почечных канальцев. Электрохимический градиент (преимущественно положительный заряд в просвете канальцев по отношению к перитубулярному пространству) формируется посредством двух процессов: а) часть ионов калия транспортируется во внутриклеточное пространство посредством указанного выше переносчика, а затем повторно проникает в просвет канальцев (круг рециркуляции) за счет работы калиевых каналов наружного медуллярного слоя (renal outer medullary potassium channel — ROMK), локализующихся в тубулоцитах на их поверхности, обращенной в просвет канальцев; б) за счет ионов натрия, поступающих в просвет тубул через парацеллюлярные механизмы транспорта [1]. Следует отметить, что работа белков-переносчиков, находящихся на тубулярной поверхности мембраны эпителиоцитов канальцев, зависит от активности Na⁺/K⁺-АТФазы. Пассивный захват ионов магния из первичной мочи происходит при участии парацеллюлярных механизмов транспорта, преимущественно за счет работы белков клаудинов типов 17 и 19, регулирующих селективную проницаемость для катионов плотных контактов в эпителии утолщенной стенки восходящего колена петли Генле и тем самым создающих условия для реабсорбции ионов магния [1].

При применении петлевых диуретиков блокируется работа натрий-калий-хлоридного котранспортера, не происходит формирования электрохимического градиента между полостью просвета канальцев и перитубулярным пространством, в силу чего магний не реабсорбируется, и возникает магниурия [1].

Следует отметить, что даже однократный прием петлевых диуретиков способен интенсифицировать выведение магния из организма [11]. В частности, показано наличие статистически значимой взаимосвязи между усилением экскреции данного иона и однократным приемом фуросемида ($r=0,69$; $p=0,001$) у здоровых добровольцев [32]. Кроме того, при наличии исходного дефицита магния однократное применение диуретиков может привести к падению уровня магния крови ниже критического уровня (0,5 ммоль/л), при котором повышается риск жизнеугрожающих осложнений, в первую очередь нарушений ритма сердца и острых коронарных событий [11].

Клинически важное значение имеет тот факт, что даже в условиях отсутствия гипомагниемии длительная терапия диуретиками (в т. ч. петлевыми) ведет к формированию нарушения электролитного гомеостаза и развитию дефи-

цита магния и калия в тканях [11]. Это было продемонстрировано, в частности, в исследовании I. Døgrip et al. [33], в которое вошли 25 амбулаторных пациентов с АГ и/или хронической сердечной недостаточностью, получавшие диуретики (14 человек — петлевые, 11 — тиазидные) на протяжении от 2 до 14 лет. Группу контроля составили 25 человек, не получавших никаких ЛС. В результате при проведении биопсии было установлено, что в группе пациентов, находящихся на диуретической терапии, имело место снижение концентрации магния, калия, натрий-калиевых белков-транспортёров в мышечной ткани по сравнению с группой контроля. В дополнение к этому среди больных, принимавших диуретики, 14 человек имели дефицит калия в мышечной ткани, даже несмотря на сопутствующий прием калийсодержащих препаратов (препараты магния никто из пациентов не получал согласно дизайну исследования).

Тиазидоподобные диуретики

Среди тиазидоподобных диуретиков заслуживают внимания индапамид и хлорталидон как наиболее часто применяющиеся препараты данной фармакологической группы. Исходя из анализа доступной литературы, можно сделать вывод, что индапамид не оказывает влияния на выведение магния из организма почечным путем. Это было продемонстрировано, в частности, в работе A.J. Reyes et al. [13], где оценивалась экскреция и данного катиона в суточной моче у сопоставимых по клинко-демографическим параметрам здоровых лиц ($n=7$) на фоне применения индапамида в дозе 2,5 мг. В двойном слепом рандомизированном исследовании [14] при применении этого диуретика в той же дозе 2,5 мг у пожилых пациентов с АГ также не обнаружено изменения уровня магния в сыворотке крови и эритроцитах.

Вместе с тем необходимо привести данные более поздней работы — ретроспективного исследования T.Y. Yong et al. [12], в котором прослеживается потенциальное влияние индапамида на риск развития гипомagneмии. Исходной целью работы являлась оценка демографических характеристик, клинической картины и исходов у пациентов с тяжелой гипонатриемией (уровень натрия крови менее 125 ммоль/л), ассоциированной с терапией индапамидом, среди госпитализированных пациентов в отделение общетерапевтического профиля за период с 2006 по 2009 г. Согласно критериям включения больной перед госпитализацией должен был получать индапамид по меньшей мере на протяжении 3 сут. Авторам удалось обнаружить 11 пациентов, удовлетворяющих таким критериям (средний возраст $81,7 \pm 5,8$ года; 8 больных получали индапамид замедленного высвобождения в дозе 1,5 мг, 3 — индапамид 2,5 мг в форме фиксированной комбинации с периндоприлом). Особый интерес в рамках настоящего обзора представляет тот факт, что у 8 больных также имела место сопутствующая гипомagneмия (в качестве ее критерия использовался уровень магния в крови $< 0,7$ ммоль/л). Исследователи подчеркивают, что на момент публикации их работы (2011 г.) в доступной литературе не было описано случаев возникновения гипомagneмии, ассоциированной с индапамидом, более того, имелись данные об отсутствии влияния этого диуретика на экскрецию с мочой рассматриваемого катиона [13]. В связи с этим потенциальное влияние индапамида на концентрацию магния в крови требует дальнейшего изучения.

Нельзя исключить, что в описанном исследовании [12] снижение концентрации магния возникло вследствие не прямого эффекта индапамида, а наличия гипонатриемии или иных факторов риска развития гипомagneмии, имеющих у пациента (включая коморбидную патологию и генетические особенности).

Что касается хлорталидона, то его способность усиливать выведение магния почками хорошо известна [34, 35]. Рассматривая распространенность хлорталидон-ассоциированной гипомagneмии, следует привести данные исследования реальной клинической практики LEGEND [15], в котором анализировались базы данных медицинского страхования и сравнивались эффективность и безопасность хлорталидона и гидрохлортиазида как антигипертензивной терапии первой линии ($n=730\ 225$). Среди прочего в рамках работы было показано, что гипомagneмия на фоне применения хлорталидона возникла у 112 пациентов из 36 760 (0,3%). В другой работе сравнивались эффекты двух режимов антигипертензивной терапии: монотерапии β -блокаторами (метопролол, бетаксолол, атенолол) и их комбинаций с хлорталидоном в дозах 12,5–50 мг. В каждую группу вошло по 30 пациентов, период наблюдения равнялся 1 году. В группе терапии β -блокаторами концентрация магния в конце исследования не изменилась, в то время как в группе комбинированной терапии наблюдалась тенденция к снижению уровня данного катиона.

Механизмы индукции гипомagneмии хлорталидоном включают в себя усиление выведения этого иона почками, а также развитие вторичного гиперальдостеронизма, что, в свою очередь, повышает экскрецию магния и калия [34].

Тиазидные диуретики

Прием тиазидных диуретиков ассоциируется со снижением в крови уровня магния на 5–10% [5]. До 50% пациентов, получающих данные препараты, имеют дефицит внутриклеточной фракции магния, несмотря на его нормальное содержание в крови [5].

Реабсорбция ионов магния поддерживается за счет электрического (заряд в просвете канальцев +15 мВ, во внутриклеточном пространстве — 5 мВ) и химического градиента (концентрация магния в канальцах — 0,2–0,7 ммоль/л, внутри почечных эпителиоцитов — 0,5–1,2 ммоль/л) [1]. Активная реабсорбция магния обеспечивается упоминавшимися выше TRPM6. Также известно, что реабсорбция натрия и калия в дистальных тубулах происходит при участии рецептора хлорида натрия, расположенного на их люминальной поверхности [1]. Транспорт ионов калия из внутриклеточного компартмента в просвет канальцев реализуется не только за счет функционирования ROMK, но и посредством калиевых каналов типа Kv1.1, а поступление калия из почек в кровь происходит при участии калиевых каналов типа Kir4.1 [1].

В экспериментальных работах обнаружено, что первичное назначение гидрохлортиазида сопровождается увеличением реабсорбции магния в дистальных тубулах (за счет TRPM6) и снижением его экскреции до 6 раз [1]. Такая интенсификация реабсорбции магния обеспечивается благодаря изменению электрического потенциала эпителиоцитов трубочек (гиперполяризация с уровня $-65 \pm 5,0$ мВ до $-80 \pm 5,0$ мВ), которая в свою очередь связана с подавлением реабсорбции ионов натрия и калия на фоне действия тиазидных диуретиков [1].

С другой стороны, длительное применение тиазидных диуретиков также ведет к гипомагниемии, и здесь задействованы целые каскады тесно взаимодействующих между собой патофизиологических процессов. Увеличение экскреции хлорида натрия (до 7 раз) за счет ингибирования помпы, обеспечивающей в норме его реабсорбцию, приводит к гиповолемии, которая является триггером активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Образующийся альдостерон способствует гипокалиемии и метаболическому алкалозу. Характер влияния последних двух состояний на уровень магния остается дискуссионным вопросом. Однако общепризнано, что одним из эффектов гипокалиемии служит немедленное уменьшение реабсорбции магния в дистальных тубулах (по неизвестным на сегодняшний день механизмам) [1].

Важно подчеркнуть, что недостаток магния (как вне-, так и внутриклеточный) приводит к усиленному выведению калия почками посредством реципрокной активации ROMK, способствуя гипокалиемии и/или усугубляя ее [2]. Таким образом, с клинической точки зрения в условиях гипокалиемии, прежде всего, крайне важно определить, присутствует ли у пациента сопутствующая гипомагниемия. При наличии последней дефицит магния должен быть обязательно восполнен одновременно с коррекцией дефицита калия, в противном случае может возникнуть рефрактерная к лечению гипокалиемия.

При применении тиазидных диуретиков гипомагниемия развивается чаще у пациентов пожилого возраста (>60 лет), а также у тех больных, которые получают длительную терапию этими ЛС в высоких дозах (гидрохлоротиазид ≥ 25 мг/сут), в таких случаях может даже повышаться сердечно-сосудистая заболеваемость и смертность [5]. Дополнительными факторами риска возникновения гипомагниемии на фоне применения тиазидных диуретиков являются инсулинорезистентность, сердечно-сосудистые заболевания (например, АГ и аритмии), дефицит магния в пищевом рационе, вторичный гиперальдостеронизм и нарушение функции почек [5]. Индуцированная тиазидными диуретиками гипомагниемия нередко сочетается с гипокалиемией, гипокальциемией (иногда вместе с гиповитаминозом витамина D), гипофосфатемией, гипонатриемией [5]. С клинической точки зрения важно отметить, что данные состояния в условиях дефицита магния могут оставаться рефрактерными ко всем проводимым лечебным мероприятиям до тех пор, пока не будет купирована гипомагниемия [5].

Интересны результаты исследования [36], в котором у пациентов с АГ, получающих тиазидные диуретики, концентрация магния определялась в мононуклеарных клетках крови. В этой работе было подтверждено, что, несмотря на нормальное содержание этого катиона в крови, внутри клеток может наблюдаться его дефицит, т. е. нормомагниемия не исключает недостатка магния в тканях [36].

Как известно, терапия высокими дозами тиазидных диуретиков может приводить к повышению гликемии [37]. Здесь отчасти может играть роль и индуцированная ими гипомагниемия. В организме помимо всего многообразия своих функций магний также выполняет роль своего рода вторичного мессенджера инсулина благодаря модулированию активности тирозинкиназы рецепторов инсулина путем переноса фосфатного остатка с АТФ на белок [5]. Магний также может влиять на киназу фосфоорилазы b путем высвобождения глюкозо-1-фосфата из гликогена.

В дополнение к этому магний способен оказывать воздействие на активность глюкозного транспортера типа 4, тем самым стимулируя утилизацию глюкозы клетками [5]. Можно предположить, что дефицит внутриклеточного магния, ассоциированный с применением тиазидных диуретиков, может влиять на функционирование тирозинкиназы и рецепторов инсулина, тем самым повышая риск инсулинорезистентности.

При развитии на фоне приема тиазидных диуретиков клинически выраженной гипомагниемии (сопровождающейся тетанией, судорожным синдромом, нарушениями ритма сердца) для ее коррекции требуется внутривенное назначение магнийсодержащих препаратов, а также непрерывное мониторирование сердечной деятельности [38]. При наличии остро выраженной симптоматики и гемодинамической нестабильности в качестве начальной лечебной тактики возможно введение 1–2 г сульфата магния в течение 2–15 мин [38]. У гемодинамически стабильных пациентов с ярко выраженной клинической симптоматикой гипомагниемии возможен прием 1–2 г сульфата магния, растворенного в 50–100 мл 5% декстрозы *per os* на протяжении 5–60 мин с последующим продолжением восполнения дефицита магния парентеральным путем [38].

Следует еще раз обратить внимание на то, что дефицит магния на фоне приема диуретиков в подавляющем большинстве случаев сосуществует с недостатком калия, и эффективная коррекция данных состояний возможна лишь при одновременном введении в организм обоих ионов. В частности, это было подтверждено в исследовании С. V. Odvina et al. [39] с участием здоровых лиц (n=22), которые получали гидрохлоротиазид в дозе 50 мг/сут. В качестве профилактики дисэлектролитемии одна часть участников получала комбинированные препараты калия (160 мг/сут) и магния (240 мг/сут), а другая — только калий в виде его хлорида (в эквиваленте 160 мг/сут по калию). Авторы обнаружили, что только сочетанное применение калия и магния предотвращало развитие гипомагниемии и гипокалиемии, что не достигалось при изолированном назначении хлорида калия.

В Российской Федерации для коррекции гипомагниемии (и нередко сосуществующей гипокалиемии) доступен комбинированный препарат калия и магния аспарагинат (Панангин, ООО «Гедеон Рихтер Фарма», Венгрия), доказавший свою эффективность в коррекции вышеупомянутых электролитных нарушений [40–42]. Кроме того, важность его применения при калий-магниевом дисбалансе отражена в резолюции Экспертного совета «Практические аспекты диагностики и коррекции K^+ - и Mg^{2+} -дефицитных состояний» [3]. Препарат принимается внутрь, после еды, обычная суточная доза составляет 1–2 таблетки 3 р/сут.

Ингибиторы протонной помпы

Развитию лекарственно-индуцированной гипомагниемии может способствовать длительный прием ИПП [5]. В систематический обзор [18], посвященный взаимосвязи использования ИПП с риском развития гипомагниемии, авторы включили 46 клинических случаев (объединивших 64 пациента) и 14 кросс-секционных исследований. Среди 64 пациентов, у которых возникла гипомагниемия, 52 человека применяли омепразол, эзомепразол и S-изомер омепразола, 6 — пантопризол, 3 — лансопризол, 2 — рабепразол, 1 — омепразол и лансопризол. Гипомагниемия разрешалась после отмены причинного ИПП, однако она вновь возника-

ла после возобновления терапии другим представителем этой же группы ЛС в 13 случаях. Среди таких пациентов исходный ИПП заменялся на омепразол или эзомепразол у 4 человек, на лансопразол — у 3, на пантопразол — у 3, вначале на эзомепразол и в дальнейшем на пантопразол — еще у 2 пациентов, на пантопразол вначале и в дальнейшем на лансопразол — также еще у 2 больных. В отличие от этого гипомагниемия не рецидивировала после замены ИПП на блокаторы H_2 -гистаминовых рецепторов (ранитидин ($n=29$), фамотидин ($n=2$), циметидин ($n=1$)) в 32 случаях. Среди 14 кросс-секционных исследований взаимосвязь гипомагниемии с приемом ИПП однозначно была выявлена в 10. Интересно отметить, что в одной из работ [43] обнаружена взаимосвязь между применением ИПП и снижением экскреции магния почками, которая, вероятно, отражает угнетение всасывания этого катиона в ЖКТ. В описываемый систематический обзор были включены также данные FDA (Food and Drug Administration — Управление по контролю за качеством продуктов питания и ЛС США) о случаях развития ИПП-индуцированной гипомагниемии. По сведениям FDA, гипомагниемия имела место в 1% всех нежелательных лекарственных реакций, вызванных ИПП, причем наибольший риск развития дефицита магния имели больные в возрасте ≥ 65 лет ($p < 0,001$). Две трети случаев гипомагниемии были связаны с омепразолом и эзомепразолом, однако следует иметь в виду, что они в то же время являются наиболее часто назначаемыми ИПП [43].

В 2019 г. T. Srinutta et al. [17] выполнили метаанализ, целью которого явилось изучение взаимосвязи между применением ИПП и развитием гипомагниемии. В него вошло 16 наблюдательных исследований (13 одномоментных кросс-секционных работ, 2 исследования случай — контроль и 1 когортное исследование), объединивших 131 507 пациентов (43,6% принимали ИПП). Было установлено, что среди тех больных, кто использовал ИПП, гипомагниемия развивалась чаще (в 19,4% случаев) по сравнению с лицами, не принимавшими данные ЛС (13,5% случаев). Использование ИПП статистически значимо ассоциировалось с возникновением гипомагниемии (скорректированное отношение шансов (ОШ) 1,83; 95% ДИ 1,26–2,67; $p=0,002$). Кроме того, более высокие дозы ИПП несли больший риск возникновения дефицита магния по сравнению с применением данных ЛС в более низких дозах (скорректированное ОШ 2,13; 95% ДИ 1,26–3,59; $p=0,005$).

Как было указано выше, активное всасывание магния в ЖКТ обеспечивается за счет работы TRPM6 и TRPM7 [1]. Активность этих каналов возрастает при дефиците в пищевом рационе магния, а также зависит от pH. Чем выше pH (снижение кислотности среды), тем ниже экспрессия TRPM6 и TRPM7 и хуже всасывание магния. При длительном применении ИПП происходит повышение pH, подавляется активность рассматриваемых ионных каналов и угнетается абсорбция магния. Кроме того, следует еще раз напомнить, что растворимость солей магния и, следовательно, его биодоступность существенно выше в кислой среде. Зашелачивание последней на фоне применения ИПП создает условия для образования нерастворимых комплексов магния, делая невозможным его всасывание (и активное, и пассивное), это, в свою очередь, является дополнительным механизмом возникновения гипомагниемии при использовании ИПП.

Следует отметить, что относительно взаимосвязи между применением ИПП и риском развития гипомагниемий

FDA опубликовало специальное постановление [16]. В нем указано, что гипомагниемия у взрослых пациентов может развиваться на фоне использования ИПП в течение как минимум 3 мес., но в большинстве случаев она отмечается после терапии данными препаратами на протяжении 1 года и более. Приблизительно у 25% пациентов развившаяся гипомагниемия диктует необходимость отмены ИПП и назначения магнийсодержащих препаратов. В ряде случаев после прекращения приема ИПП наблюдается разрешение гипомагниемии, в то время как возобновление их использования вновь сопровождается формированием дефицита магния в организме. Среднее время для восстановления нормального содержания магния в организме после отмены ИПП составляет 1 нед. После повторного начала приема ИПП период, в течение которого вновь развивается гипомагниемия, намного короче и равняется в среднем 2 нед. Вместе с тем, как правило, после купирования гипомагниемии и отмены ИПП пациенты лечение этими ЛС не возобновляют.

ПРЕПАРАТЫ ИНСУЛИНА

Частота развития ассоциированной с препаратами инсулина гипомагниемии остается неизвестной. Вместе с тем в ряде исследований было показано, что инсулин обладает способностью вести к снижению концентрации магния в крови [22, 23]. Как известно, инсулин может блокировать Na^+/Mg^{2+} обменник, представляющий собой белок 1 семейства 41 растворимого переносчика (solute carrier family 41 member 1, SLC41A1), а также ускоряет ранний эффлюкс ионов магния из митохондрий и прочих органелл в цитоплазму клетки [5]. То есть гиперинсулинемия ведет к интенсивному выходу магния из органелл, а недостаток магния в свою очередь потенцирует инсулинорезистентность [5, 8]. Наибольшее значение инсулина как фактора, снижающего уровень магния в крови, прослеживается у пациентов с сахарным диабетом, поскольку в такой ситуации формируется порочный круг: характерная для таких больных гиперинсулинемия способствует гипомагниемии, а она, в свою очередь, ведет к еще более выраженной инсулинорезистентности, поскольку, как было указано выше, катионы магния выполняют роль своего рода вторичных мессенджеров инсулина, модулируя активность тирозинкиназы β -субъединицы рецептора инсулина, влияя на киназу фосфоорилазы b путем высвобождения глюкозо-1-фосфата из гликогена, а также регулируя активность глюкозного транспортера типа 4, тем самым стимулируя утилизацию глюкозы клетками [5]. Кроме того, магний принимает непосредственное участие в секреции инсулина [21]. После проникновения в β -клетки поджелудочной железы через глюкозный транспортер типа 2 глюкоза для реализации своего стимулирующего влияния на секрецию инсулина должна превратиться в глюкозо-6-фосфат посредством присоединения остатка фосфорной кислоты, и эта реакция происходит при участии глюкокиназы [21]. В свою очередь, для перехода в активное состояние глюкокиназе критически важно наличие внутри клетки магний-аденозинтрифосфорного иона ($MgATP^{2-}$) [21]. Таким образом, дефицит магния может приводить к угнетению связывания глюкокиназы с глюкозой и косвенным образом снижать секрецию инсулина.

Следует подчеркнуть, что эффекты инсулина в отношении уровня магния в организме крайне сложны. Это

связано со способностью инсулина также усиливать реабсорбцию магния в почках за счет повышения экспрессии в цитоплазматической мембране каналов TRPM6, через которые происходит обратный захват магния из первичной мочи [21]. В дополнение к этому инсулин усиливает реабсорбцию натрия в дистальных извитых канальцах посредством стимуляции тиазид-чувствительного натрий-хлоридного котранспортера. Как считается, в такой ситуации в норме обратный захват натрия происходит в сопряжении с реабсорбцией магния. Вместе с тем у пациентов с сахарным диабетом такое сопряжение может нарушаться (поступление во внутреннюю среду магния не происходит) в силу неизвестных на данный момент молекулярных механизмов, что вносит вклад в потенцирование гипомагниемии [21].

Как ни удивительно, но механизмы, благодаря которым инсулин активирует реабсорбцию магния в почках, вероятно, ведут также и к гипомагниемии, ассоциированной с действием данного гормона и препаратов, содержащих его в качестве активного начала. Это можно объяснить тем, что инсулин-индуцированная гипомагниемия в большинстве случаев носит перераспределительный характер, т. е. данный катион переходит из крови во внутриклеточную среду за счет повышения экспрессии тех же самых магниевых каналов в мембране клеток, но уже на организменном уровне [1, 21]. Особенно отчетливо склонность к гипомагниемии наблюдается у пациентов с диабетическим кетоацидозом, возможно, в силу сопутствующего сдвига в pH внутренней среды в такой ситуации [1].

Способность инсулина вызывать переход магния во внутриклеточную среду была продемонстрирована в отдельных исследованиях [22, 23]. Так, в работе G. Paolisso et al. [22] у 10 здоровых добровольцев в ходе перорального глюкозотолерантного теста и зугликемического гиперинсулинемического клэмп-теста наблюдалось статистически значимое ($p < 0,01$) снижение концентрации магния в крови и увеличение его содержания в эритроцитах, которое оценивалось с помощью атомной абсорбционной спектрофотометрии. Сходные данные были получены и в другой работе [23], где помимо всего прочего была также выявлена менее выраженная аккумуляция магния в эритроцитах у пациентов с сахарным диабетом и ожирением в сравнении со здоровыми лицами.

Противоопухолевые ЛС

У пациентов онкологического профиля гипомагниемия может развиваться в силу широкого спектра причин, одной из значимых является прием противоопухолевых ЛС [20]. Наиболее значимое влияние на снижение уровня магния в крови оказывают препараты платины и моноклональные антитела к рецепторам эпидермального фактора роста [1, 20]. Наиболее типичным механизмом развития гипомагниемии на фоне применения противоопухолевых препаратов является усиление потери магния с мочой [20]. Риск индуцированной противоопухолевыми препаратами гипомагниемии возрастает при наличии сопутствующего сахарного диабета, гиперфункции щитовидной и паращитовидных желез, тяжелой хронической болезни почек, гемодиализа, ряда наследственных заболеваний (синдромы Барттера и Гительмана) [20]. Кроме того, риск дефицита магния повышается при одновременном приеме с противоопухолевыми

препаратами диуретиков, антибиотиков, β -агонистов, фоскарнета (не зарегистрирован в РФ на момент написания статьи) и амфотерицина В.

Цисплатин. Частота индуцированной цисплатином гипомагниемии варьирует от 56% до 90% [19]. Являясь эффективным противоопухолевым препаратом, цисплатин обладает и нефротоксическими свойствами, манифестирующими в виде острого почечного повреждения, электролитных нарушений (гипомагниемия, гипокалиемия), ацидоза дистальных канальцев, кумуляции в почках, синдрома Фанкони и хронической болезни почек [1, 19, 20]. Некроз эпителиоцитов дистальных канальцев (зон реабсорбции магния в норме) ведет к магниурии и, как следствие, к гипомагниемии [1]. Следует отметить, что на фоне применения цисплатина гипомагниемия нередко сохраняется даже после отмены препарата [20]. Для профилактики развития гипомагниемии, индуцированной цисплатином, и уменьшения риска его нефротоксических эффектов больным показано внутривенное введение магнийсодержащих препаратов [20].

Моноклональные антитела к рецепторам эпидермального фактора роста. В недавно проведенном метаанализе 25 рандомизированных контролируемых исследований было показано, что распространенность лекарственно-индуцированной гипомагниемии на фоне применения моноклональных антител к рецепторам эпидермального фактора роста достигает 34% [19]. На фоне применения цетуксимаба, относящегося к данной группе ЛС, риск гипомагниемии возрастает в 6 раз [19]. У пациентов с колоректальным раком гипомагниемии способен вызывать панитумумаб, имеющий более длительный период полувыведения и более сильную аффинность к рецепторам эпидермального фактора роста [19]. Гипомагниемия (и сопутствующая гипокалиемия) развиваются при применении цетуксимаба в стартовой дозе 400 мг/м² и 250 мг/м² каждую неделю (или 500 мг/м² каждые 2 нед.), панитумумаба — в дозе 6 мг/кг (или 9 мг/кг в зависимости от типа опухоли) [19]. Необходимо отметить, что в сравнении с цетуксимабом и панитумумабом залутумумаб (не зарегистрирован в РФ на момент написания статьи) вызывает гипомагниемии существенно реже [19].

Моноклональные антитела к рецепторам эпидермального фактора роста вызывают гипомагниемии преимущественно за счет интенсификации выведения этого катиона почками в силу того, что его реабсорбция в дистальных извитых канальцах отчасти зависит от связывания с указанным ростовым фактором, благодаря чему в норме происходит повышение экспрессии транспортных каналов для магния TRPM6 в цитоплазматической мембране [1].

Специфические подходы к диагностике, лечению и профилактике лекарственно-индуцированной гипомагниемии на фоне терапии противоопухолевыми препаратами в настоящее время не разработаны, поэтому рекомендуется использовать общие алгоритмы ведения больных с повышенным риском развития дефицита магния / с наличием гипомагниемии [3, 19].

Аминогликозиды

Аминогликозиды довольно часто (более чем в 30% случаев) вызывают нарушение кислотно-основного состояния и баланса электролитов крови [1]. На фоне их применения такое состояние нередко именуется Барттер-подобным синдромом, который характеризуется гипо-

калиемией, метаболическим алкалозом, гипомагниемией и гипокальциемией, однако повышения уровня сывороточного креатинина не происходит [1].

Основным патогенетическим механизмом развития гипомагниемии при применении аминогликозидов является активация кальций-чувствительного рецептора (calcium-sensing receptor, CaSR), который экспрессируется на апикальной мембране проксимальных тубул, базолатеральной мембране эпителиоцитов восходящего колена петли Генле и дистальных извитых канальцах [1]. Аминогликозиды представляют собой положительно заряженные молекулярные комплексы, обладающие высоким сродством к CaSR. При взаимодействии данных антибиотиков с CaSR запускается ряд внутриклеточных сигнальных путей, результатом функционирования которых служит супрессия ROMK и натрий-калий-хлоридного котранспортера в почках, угнетение реабсорбции ионов натрия, калия, хлора, магния и кальция, увеличение их транспорта в дистальные канальцы, превышающее реабсорбционные потенциалы последних, что в итоге ведет к усилению экскреции данных электролитов [1]. В силу выведения ионов с сопутствующей потерей внеклеточной жидкости создаются условия для возникновения вторичного гиперальдостеронизма. В дополнение к этому стимуляция CaSR вызывает повышение экспрессии белка плотных контактов клаудина типа 14, который образует комплексы с клаудинами 16 и 19 и подавляет транспорт двухвалентных ионов (Mg^{2+} и Ca^{2+}) из просвета канальцев в кровь [1].

Другие ЛС

Амфотерицин В

Амфотерицин В представляет собой полимерный макролид, применяющийся для лечения системных грибковых инфекций. Препарат обладает нефротоксичностью, проявляющейся на уровне сосудистого клубочка и канальцев и способствующей электролитному дисбалансу, среди вариантов которого наиболее выражены гипомагниемия и гипокалиемия [1]. Роль гипермагниурии как клинически значимого фактора гипомагниемии при терапии амфотерицином В остается предметом обсуждения, поскольку в ряде исследований взаимосвязь между потерей с мочой магния и снижением его концентрации в крови была подтверждена не во всех исследованиях [1]. В этой связи более значимыми в аспекте ассоциированной с применением данного ЛС гипомагниемии являются другие факторы. Как известно, нефротоксичность амфотерицина В вызвана способностью препарата изменять проницаемость мембраны клеток (собственно, на этом и основана его противогрибковая активность). Свободные молекулы амфотерицина В связываются со стеролами цитолеммы как клеток организма человека, так и грибов, и формируют в них поры. Это приводит к транслокации внутриклеточного содержимого (белков, электролитов) в экстраклеточный компартмент и в конце концов к гибели клетки [1]. Выход магния через мембранные поры из клеток приводит к транзиторной гипомагниемии, которая переходит в стойкое состояние после повреждения и гибели эпителиоцитов петли Генле и дистальных канальцев, в силу угнетения реабсорбции магния и его выведения с мочой. В генезе гипомагниемии при использовании амфотерицина В играют значение также перераспределению данного катиона между компартментами организма человека [1].

ФОСКАРНЕТ НАТРИЯ

Фоскарнет (не зарегистрирован в РФ на момент написания статьи) является противовирусным ЛС, применяющимся для терапии цитомегаловирусной инфекции, особенно резистентной к ацикловиру, у пациентов с иммуносупрессией [1]. Фоскарнет также обладает нефротоксичностью, встречающейся у 21% больных на 1-й нед. использования препарата [1]. В то же время изменения в почках, ассоциированные с описываемым ЛС, являются обратимыми и имеют меньшую выраженность при рациональном гидратировании организма / питьевом режиме.

Фоскарнет способен образовывать малорастворимые комплексы с двухвалентными ионами (Mg^{2+} , Ca^{2+}), что ведет к снижению биодоступности последних [1]. Предполагается, что существуют и прочие механизмы, предрасполагающие к возникновению гипомагниемии, ассоциированные с приемом этого ЛС, однако этот вопрос требует дальнейшего изучения.

ПЕНТАМИДИН

Пентамидин (не зарегистрирован в РФ на момент написания статьи) обладает нефротоксическим эффектом, образует депозиты в почках, обнаруживающиеся при гистологическом исследовании даже спустя 1 год после отмены препарата, что указывает на возможность пролонгированного негативного эффекта последнего в отношении почек [1].

Точные механизмы повреждения почек при применении пентамидина до настоящего времени не установлены. Вероятным патобиологическим процессом, опосредующим острое повреждение почек при использовании данного ЛС служит тубулярный некроз [1]. Результатом поражения канальцевого аппарата является гипермагниурия и гиперкальциурия, в свою очередь вызывающие гипомагниемия и гипокальциемия.

ДИГОКСИН

Гипомагниемия и гипокалиемия являются одними из наиболее частых нежелательных лекарственных реакций при терапии дигоксином [1]. Распространенность гипомагниемии варьирует от 15 до 56% [1].

Как известно, в число мишеней дигоксина входит γ -субъединица Na^+/K^+ -АТФазы, которая подавляет активность этого транспортера, результатом чего служит повышение уровня натрия внутри клетки и снижение в ней содержания калия [1]. Это способствует нарушению электрического потенциала мембраны тубулоцитов, изменяя соотношение зарядов между просветом канальцев и внутриклеточной средой. Кроме того, возникают дефекты в работе ионных каналов — натрий-калий-хлоридного котранспортера и ROMK. Все эти процессы приводят к снижению реабсорбции магния и его выведению с мочой.

Кроме того, в силу частичного ингибирования дигоксином Na^+/K^+ -АТФазы создаются условия для истощения энергетических резервов клетки, что отражается на состоянии магниевых каналов (преимущественно TRPM-6) дистальных тубул [1].

Особая осторожность в отношении возникновения тяжелой гипомагниемии должна присутствовать при сочетанном применении дигоксина с диуретиками, поскольку риск ее развития в такой ситуации крайне высок.

ЛС, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ И БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ
Способствовать развитию гипомagneмии может прием β -агонистов, теофиллинов и глюкокортикостероидов (ГКС) [44, 45].

Так, в одном из исследований [44] изучался электролитный дисбаланс у больных бронхиальной астмой стабильного течения (группа 1) и у пациентов с бронхиальной астмой тяжелого течения (группа 2). В каждую группу вошло по 50 пациентов. В результате было выявлено, что гипомagneмия статистически значимо чаще выявлялась у больных, получающих комбинированную терапию, в сравнении с пациентами, принимавшими только β -агонист (84% против 16% и 91,3% против 7,4% в группах 1 и 2 соответственно, $p=0,0001$ для обоих случаев). В группе 1 среди всех пациентов, у которых была выявлена гипомagneмия, 16% получали комбинированную терапию β -агонистами и теофиллином, в 28% случаев — β -агонистами и ГКС, во группе 2 в 8,6% случаев гипомagneмия обнаружена на фоне сочетанного применения β -агониста и ГКС, в 15,2% случаев — β -агонистов и теофиллина.

В другой работе [45] изучалось воздействие повторного введения через небулайзер β -агониста альбутерола (не зарегистрирован в РФ на момент написания статьи) на уровень калия, магния, фосфата у 23 пациентов с обострением бронхиальной астмы или хронической обструктивной болезни легких, поступивших в отделение неотложной медицинской помощи. При необходимости ингаляции β -агониста повторялись каждые 30 мин до момента купирования симптомов. Кровь для анализа забиралась для анализа перед каждой последующей процедурой ингаляции. Средний исходный уровень магния составлял $1,64 \pm 0,133$ ммоль/л, на фоне применения β -агониста через 90 мин он снизился до $1,48 \pm 0,184$ ммоль/л, а через 180 мин достиг уровня $1,40 \pm 0,219$ ммоль/л ($p=0,0001$). Авторы пришли к выводу, что такая интенсивная терапия β -агонистом приводит в том числе к статистически значимому снижению уровня магния.

Считается [1], что гипомagneмический эффект β -агонистов связан с активацией симпатического отдела нервной системы, вследствие чего на фоне индукции секреции инсулина катионы магния переходят из крови во внутриклеточное пространство, часть связывается со свободными жирными кислотами, образующимися в силу стимуляции липолиза, и это снижает биодоступность магния. Помимо повышения тонуса симпатической нервной системы β -агонисты обладают и другим гипомagneмическим эффектом в виде усиления его выведения с мочой [1]. Значение также может иметь и некоторый метаболический ацидоз (лактоацидоз), в силу чего уменьшается реабсорбция ионов бикарбоната и магния [1].

Теофиллин также оказывает воздействие на β -адренорецепторы, но, в отличие от β -агонистов, непрямым образом, путем повышения их экспрессии [1]. В свою очередь, снижение концентрации магния на фоне влияния теофиллина происходит за счет факторов, стимулирующих β -рецепторы, с той лишь разницей, что количество рецепторов будет больше, и закономерно будет наблюдаться более существенное снижение концентрации магния в крови [1].

Клиническая картина

Гипомagneмия, в т. ч. лекарственно-индуцированная, проявляется широким спектром симптомов, однако выя-

вить специфические для дефицита магния симптомы бывает зачастую крайне сложно ввиду наличия у многих пациентов сопутствующих дисэлектролитных нарушений (например, гипокальциемия, гипокальциемия) [6]. Как правило, пациенты с гипомagneмией не имеют клинической симптоматики до того момента, как уровень магния в крови не опустится ниже уровня 1,2 мг/дл (0,07 ммоль/л), хотя выраженность симптомов нередко не имеет прямой взаимосвязи с концентрацией магния в крови, т. к. он в основном представлен внутриклеточной фракцией, на что в очередной раз хотелось бы обратить особое внимание [20]. Наиболее ранние клинические признаки дефицита магния обычно представлены неспецифическими нейромышечными симптомами, такими как мышечная слабость и тонический спазм мышц, а также нейропсихическими нарушениями. Могут выявляться снижение аппетита, тошнота, рвота [6]. В дальнейшем, по мере прогрессирования недостатка магния, присоединяются аритмии, апатия, парестезии, дезориентация, повышенная раздражительность, тремор, вертикальный нистагм, тетания, атетоз, судорожная готовность (вплоть до эпилептического статуса), депрессия, галлюцинации, положительные симптомы Хвостека и Труссо, атаксия и спутанность сознания [6, 8, 20]. Кроме того, дефицит магния ассоциируется с риском развития метаболического синдрома, нарушения синтеза витамина D, минерализации костной ткани и резистентности к паратгормону [5].

Диагностика и дифференциальная диагностика

Диагностика гипомagneмии базируется на выявлении пониженного уровня магния в крови. Российские эксперты рекомендуют считать гипомagneмией состояние, при котором в биохимическом анализе крови уровень магния находится на уровне ниже 0,85 ммоль/л [5]. Вместе с тем необходимо помнить, что фракция магния в крови составляет крайне незначительную часть (0,3%) общего фонда магния в организме, она редко изменяется под влиянием факторов риска и имеет низкую чувствительность в отношении истинного дефицита магния в организме [46]. В этой связи были разработаны методики определения внутриклеточного и внутритканевого содержания магния — в эритроцитах, лимфоцитах, тромбоцитах, макрофагах, мышечной ткани, волосах, ногтях, зубах [46]. Об истинном дефиците магния свидетельствует снижение его концентрации в эритроцитах менее 1,6 ммоль/л [46]. Также разработаны функциональные нагрузочные пробы с магнием для оценки динамики его концентрации в крови: пациенту вводится определенное известное количество магния, а через 24 ч анализируется объем его усвоения в организме.

На электрокардиограмме наличие дефицита магния проявляется замедлением атриовентрикулярной проводимости, нарушением внутрижелудочковой проводимости (уширение комплекса QRS), удлинением интервала QT, депрессией сегмента ST, сглаживанием/инверсией зубца T, а также появлением зубца U [6, 8, 20, 46].

Поскольку дефицит магния нередко сосуществует с дисбалансом прочих ионов, в рамках диагностики гипомagneмии следует проводить анализ содержания в крови и других электролитов (прежде всего, калия, натрия, кальция). Для подтверждения лекарственно-индуцированного характера гипомagneмии необходимо использовать

специальный алгоритм сбора фармакологического анамнеза [47] и алгоритм Naranjo [48].

Дифференциальную диагностику лекарственно-индуцированной гипомagneмии необходимо проводить с алиментарным дефицитом магния, нарушением его всасывания в ЖКТ при заболеваниях кишечника (мальабсорбция, гастродуоденит), усиленным выведением магния при заболеваниях почек, эндокринной системы (гиперальдостеронизм, сахарный диабет, гиперпаратиреозидизм, гипертиреозидизм), врожденных заболеваниях, характеризующихся повышенной продукцией ренина и альдостерона (синдром Барттера, синдром Гительмана), заболеваниями/состояниями, сопровождающимися длительной рвотой, хронической диареей [3].

Лечение

При развитии лекарственно-индуцированной гипомagneмии необходимо прежде всего рассмотреть вопрос об отмене препарата-индуктора, при невозможности этого — о снижении его дозы [25]. Следует учитывать, что прогноз лекарственно-индуцированной гипомagneмии не всегда однозначен и предсказуем: имеются данные о длительном существовании гипомagneмии после отмены индуцировавших ее ЛС [8].

Остро возникшая и/или тяжело протекающая гипомagneмия требует немедленного начала парентеральной терапии магнийсодержащими препаратами [8]. Внутривенное введение препаратов магния также может рассматриваться у больных с нарушениями всасывания в ЖКТ и/или рвотой, диареей [8]. При умеренно выраженной гипомagneмии тактикой выбора является применение пероральных магнийсодержащих препаратов [8]. Как отмечалось выше, гипомagneмия часто сопровождается гипокалиемией. В большинстве таких сочетаний оба состояния имеют общие причины, в числе которых прием ЛС, вызывающих эти электролитные нарушения, но и сама по себе гипомagneмия также может увеличивать почечные потери калия. В этой связи рациональным подходом к терапии является одновременно назначение калия и магния, в идеале в форме органических солей, поскольку в таком случае повышается биодоступность данных катионов и существенно снижается потенциальная токсичность рассматриваемых соединений [49]. На сегодняшний день в России доступен препарат Панангин (ООО «Гедеон Рихтер Фарма», Венгрия), представляющий собой комбинацию аспарагината калия и магния и доказавший свою эффективность и безопасность в ряде исследований [40–42]. Следует отметить, что аспарагинат действует как «проводник ионов», обладая выраженной способностью повышать проницаемость мембран для K^+ и Mg^{2+} [50] и образуя с калием и магнием комплексные соли, не подвергающиеся выраженной диссоциации [50]. Благодаря высокому сродству к клеткам аспарагината калия и магния в виде комплексных соединений легко проникают сквозь мембрану [50]. Аспарагинат магния имеет наибольшую степень растворимости в воде и, как следствие, демонстрирует большую биодоступность и лучше всасывается при пероральном применении по сравнению с другими солями магния. Это позволяет обеспечить большее влияние на сывороточный уровень магния. В дополнение к этому аспарагинат является важным компонентом клеточного метаболизма, активно участвуя в синтезе АТФ в цикле Кребса [50]. Панангин принимается по 2 таблетки

2–3 р/сут. Также существует форма выпуска препарата — Панангин Форте, его принимают по 1 таблетке 2–3 р/сут.

Так, уже через 4 нед. приема у больных АГ, принимавших Панангин с целью коррекции дефицита калия и магния, ассоциированных с приемом диуретиков и антагонистов кальция, было обнаружено восстановление концентрации данных макроэлементов в сыворотке крови и эритроцитах [40].

G. Wu et al. [40] анализировали влияние калия и магния аспарагината на уровень систолического АД (САД), диастолического АД (ДАД) и жесткость артерий в сравнении с лацидипином. Период наблюдения составил 4 нед. Были получены следующие результаты: в группе лацидипина САД и ДАД снизилось на $13,27 \pm 1,76$ мм рт. ст. и $6,33 \pm 1,55$ мм рт. ст. соответственно; в группе калия и магния аспарагината САД и ДАД снизилось на $7,83 \pm 1,87$ мм рт. ст. и $3,67 \pm 1,03$ мм рт. ст. Также в обеих группах было зафиксировано снижение общего периферического сопротивления на 11,9% и 16,6% соответственно ($p < 0,01$), повышение эластичности (податливости) резистивных артерий (в группе лацидипина — на 25,05% и 34,5% соответственно для проксимальных и дистальных артерий; в группе калия и магния аспарагината — на 12,44% и 45,25%).

Еще в одной работе изучалось влияние калия и магния аспарагината на инсулинорезистентность у пациентов с АГ [41]. В исследование вошло 58 пациентов, которые были рандомизированы на 2 группы. В первой группе ($n=30$) пациенты принимали калия и магния аспарагинат (препарат Панангин) в комбинации с дигидропиридиновым антагонистом кальция (АК), в другой группе ($n=28$) — только АК. Исходно в конце исследования проводился биохимический анализ крови с оценкой концентрации глюкозы, липидов, инсулина и чувствительности к инсулину, а также выполнялось измерение офисного АД. Результаты исследования показали, что после применения калия и магния аспарагината у пациентов с АГ индекс чувствительности к инсулину, а также отношение липопротеинов высокой плотности и липопротеинов низкой плотности значительно повысились в сравнении с исходными показателями, и они были выше аналогичных параметров у пациентов в группе монотерапии АК. В результате был сделан вывод, что калия и магния аспарагинат способствует снижению выраженности инсулинорезистентности при АГ, а также улучшает липидный обмен и повышает антигипертензивную эффективность АК.

Эффективность и безопасность калия и магния аспарагината (препарат Панангин) изучались также в комплексной терапии в раннем периоде у пациентов с острым инфарктом миокарда (ОИМ) [42]. В проспективное открытое многоцентровое рандомизированное контролируемое клиническое исследование вошли 3179 пациентов с ОИМ. В изучаемой группе ($n=1691$) в дополнение к стандартным ЛС для лечения ОИМ назначали калия и магния аспарагинат. В контрольной группе ($n=1488$) больные данным препаратом не получали. В качестве конечных точек оценивали влияние препарата на смертность в острой стадии инфаркта миокарда на фоне тромболитической терапии и воздействия на реперфузионные нарушения ритма. Авторы обнаружили, что смертность от всех причин в исследуемой группе была статистически значимо ниже, чем в контрольной группе (6,0% и 9,0%, $p=0,001$). В исследуемой группе смертность среди больных, которым не проводилась тромболитическая терапия, или пациентов, у которых процедура тромбо-

лизиса не являлась успешной, была статистически значимо ниже, чем в контрольной группе (6,5% и 10,0%, $p < 0,005$). Частота реперфузионных нарушений ритма сердца у пациентов исследуемой группы была также статистически значимо ниже, чем у больных контрольной группы (46,8% и 53,5%, $p = 0,026$). Был сделан вывод, что раннее применение калия и магния аспарагината в комплексной терапии в раннем периоде ОИМ может значимо улучшить состояние пациента, можно рекомендовать назначение данного препарата в качестве дополнения к стандартному алгоритму лечения ОИМ.

Помимо восполнения непосредственно дефицита магния (и, как правило, сопутствующего дефицита калия) пациентам с лекарственно-индуцированной гипомagneмией необходимо проводить коррекцию модифицируемых факторов риска этого состояния.

Профилактика

Специфических мероприятий по профилактике развития лекарственно-индуцированной гипомagneмии не существует. Вместе с тем ряд экспертов рекомендует превентивное применение препаратов магния при назначении ЛС, потенциально способных вызывать гипомagneмию [8]. Такая тактика, в частности, предлагается при терапии тиазидными диуретиками у пациентов с АГ в силу риска развития ассоциированных с дефицитом магния жизнеугрожающих аритмий и внезапной сердечной смерти [8]. Однако такой подход остается дискуссионным [5, 8]. В частности, профилактическое назначение препаратов магния в большинстве случаев не предотвращает цисплатин-индуцированную гипомagneмию, но вместе с тем предотвращает у таких больных почечное повреждение [1, 5, 8, 20].

Для предотвращения лекарственно-индуцированного снижения уровня магния в крови необходимо строго придерживаться предписаний инструкции по медицинскому применению ЛС, проводить учет возможных межлекарственных взаимодействий, а также избегать полипрагмазии. Для своевременного и раннего выявления электролитных нарушений можно также рекомендовать регулярно контролировать уровень магния и других электролитов в крови у больных, принимающих ЛС, которые повышают риск развития гипомagneмии.

Заключение

Таким образом, лекарственно-индуцированная гипомagneмия является довольно часто встречающимся состоянием, которое при этом довольно сложно диагностировать, используя рутинное биохимическое исследование крови. Клиническая значимость лекарственно-индуцированной гипомagneмии заключается в широком спектре ее осложнений, в числе которых и жизнеугрожающие события, а также в высокой вероятности наличия сопутствующего дисбаланса гомеостаза прочих ионов (в первую очередь, в виде гипокалиемии). В качестве терапевтической тактики при наличии гипомagneмии показано назначение комбинированного препарата калия и магния аспарагината (препарат Панангин), который отличается высокой эффективностью и безопасностью, обладает высокой биодоступностью и позволяет проводить сочетанную коррекцию нарушений электролитного состава при гипомagneмии.

Благодарность

Редакция благодарит компанию ООО «Гедеон Рихтер Фарма» за оказанную помощь в технической редакции настоящей публикации.

Литература

- Katopodis P., Karteris E., Katopodis K.P. Pathophysiology of Drug-Induced Hypomagnesaemia. *Drug Saf.* 2020;43(9):867–880. DOI: 10.1007/s40264-020-00947-y.
- Huang C.L., Kuo E. Mechanism of hypokalemia in magnesium deficiency. *J Am Soc Nephrol.* 2007;18(10):2649–2652. DOI: 10.1681/ASN.2007070792.
- Аверин Е.Е., Никитин А.Э., Поздняк А.О. и др. Резолюция экспертного совета. Практические аспекты диагностики и коррекции калий- и магнийдефицитных состояний. *Кардиология.* 2020;60(2):155–164. [Averin E.E., Nikitin A.E., Pozdnyak A.O. et al. Expert Council Resolution. Practical Aspects of the Diagnosis and Correction of Potassium and Magnesium Deficiency States. *Kardiologia.* 2020;60(2):155–164 (in Russ.)]. DOI: 10.18087/cardio.2020.2.n972.
- Григус Я.И., Михайлова О.Д., Горбунов А.Ю., Вахрушев Я.М. Значение магния в физиологии и патологии органов пищеварения. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2015;116(6):89–94. [Grigus Ya.I., Mikhaylova O.D., Gorbunov A. Yu., Vakhrushev Ya.M. Significance of magnesium in physiology and pathology of the digestive system. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya Gastroenterologiya.* 2015;116(4):89–94 (in Russ.)].
- Gröber U. Magnesium and Drugs. *Int J Mol Sci.* 2019;20(9):2094. DOI: 10.3390/ijms20092094.
- Hypomagnesaemia. *Drug Ther Bull.* 2013;51(3):33–36. DOI: 10.1136/dtb.2013.1.0169.
- Walker H.K., Hall W.D., Hurst J.W., editors. *Clinical Methods: The History, Physical, and Laboratory Examinations.* 3rd edition. Boston: Butterworths; 1990.
- Atsmon J., Dolev E. Drug-induced hypomagnesaemia: scope and management. *Drug Saf.* 2005;28(9):763–788. DOI: 10.2165/00002018-200528090-00003.
- Bégin M.J., Ste-Marie L.G., Coupal L. et al. Hypomagnesemia During Teriparatide Treatment in Osteoporosis: Incidence and Determinants. *J Bone Miner Res.* 2018;33(8):1444–1449. DOI: 10.1002/jbmr.3438.
- Electrolytes (Anesthesia Text). (Electronic resource). URL: https://www.openanesthesia.org/electrolytes_anesthesia_text/ (access date: 28.08.2020).
- Громова О.А., Гришина Т.Р., Торшин И.Ю. и др. Прием диуретиков провоцирует дефицит магния: тактика коррекции. *Терапия.* 2017;2(12):122–133. [Gromova O.A., Grishina T.R., Torshin I. Yu. et al. Diuretics induce magnesium deficiency: tactics of correction. *Therapy.* 2017;2(12):122–133 (in Russ.)].
- Yong T.Y., Huang J.E., Lau S.Y., Li J.Y. Severe hyponatremia and other electrolyte disturbances associated with indapamide. *Curr Drug Saf.* 2011;6(3):134–137. DOI: 10.2174/157488611797579249.
- Reyes A.J., Leary W.P., Van der Byl K. Urinary magnesium output after a single dose of indapamide in healthy adults. *S Afr Med J.* 1983;64(21):820–822.
- Taylor D.R., Constable J., Sonnekus M., Milne F.J. Effect of indapamide on serum and red cell cations, with and without magnesium supplementation, in subjects with mild hypertension. *S Afr Med J.* 1988;74(6):273–276.
- Hripcsak G., Suchard M.A., Shea S. et al. Comparison of Cardiovascular and Safety Outcomes of Chlorthalidone vs Hydrochlorothiazide to Treat Hypertension. *JAMA Intern Med.* 2020;180(4):542–551. DOI: 10.1093/jamainternmed.2019.7454.
- FDA Drug Safety Communication: Low magnesium levels can be associated with long-term use of Proton Pump Inhibitor drugs (PPIs). (Electronic resource). URL: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-low-magnesium-levels-can-be-associated-long-term-use-proton-pump> (access date: 28.08.2020).
- Srinuttha T., Chewcharat A., Takkavatakar N. et al. Proton pump inhibitors and hypomagnesemia: A meta-analysis of observational studies. *Medicine (Baltimore).* 2019;98(44):e17788. DOI: 10.1097/MD.00000000000017788.
- Janett S., Camozzi P., Peeters G.G. et al. Hypomagnesemia Induced by Long-Term Treatment with Proton-Pump Inhibitors. *Gastroenterol Res Pract.* 2015;2015:951768. DOI: 10.1155/2015/951768.
- Verzicco I., Regolisti G., Quaini F. et al. Electrolyte Disorders Induced by Antineoplastic Drugs. *Front Oncol.* 2020;10:779. DOI: 10.3389/fonc.2020.00779.
- Berardi R., Torniai M., Lenci E. et al. Electrolyte disorders in cancer patients: a systematic review. *J Cancer Metastasis Treat.* 2019;5:79. DOI: 10.20517/2394-4722.2019.008.
- Gommers L.M., Hoenderop J.G., Bindels R.J., de Baaij J.H. Hypomagnesemia in Type 2 Diabetes: A Vicious Circle? *Diabetes.* 2016;65(1):3–13. DOI: 10.2337/db15-1028.
- Paolisso G., Sgambato S., Passariello N. et al. Insulin induces opposite changes in plasma and erythrocyte magnesium concentrations in normal man. *Diabetologia.* 1986;29(9):644–647. DOI: 10.1007/BF00869264.
- Paolisso G., Sgambato S., Giugliano D. et al. Impaired insulin-induced erythrocyte magnesium accumulation is correlated to impaired insulin-mediated glucose disposal in type 2 (non-insulin-dependent) diabetic patients. *Diabetologia.* 1988;31(12):910–915. DOI: 10.1007/BF00265376.
- Chennuru S., Koduri J., Baumann M.A. Risk factors for symptomatic hypocalcaemia complicating treatment with zoledronic acid. *Intern Med J.* 2008;38(8):635–637. DOI: 10.1111/j.1445-5994.2007.01580.x.
- Tisdale J.E., Miller D.A. *Drug-induced diseases: prevention, detection, and management.* 3rd ed. Bethesda: ASHP; 2018.
- Seelig C.B. Magnesium deficiency in two hypertensive patient groups. *South Med J.* 1990;83(7):739–742. DOI: 10.1097/00007611-199007000-00004.

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>