

Гіпомагніємія, індукована прийомом лікарських засобів

Магній та калій (разом з натрієм і кальцієм) є базовими елементами людського організму, що підтримують гомеостаз і функціонування клітин. Внутрішньоклітинний магній – кофактор >600 ферментів, бере участь у біохімічних реакціях енергетичного обміну, синтезу білків і нуклеїнових кислот. За участю іонів магнію реалізується м'язова та нейрональна діяльність, здійснюється передача сигналу в тканинах, що мають електричну активність, відбувається синтез білків, регулюються частота серцевих скорочень, рівень артеріального тиску, судинний тонус, контролюється концентрація глюкози в крові [1]. Крім того, магній бере участь у контролюванні балансу внутрішньоклітинного калію, тому гіпомагніємія є однією із причин розвитку гіпокаліємії [2, 3]. Дефіцит магнію досить часто зустрічається навіть у здорових осіб, утім, у пацієнтів з гострими та хронічними захворюваннями його поширеність суттєво зростає. За різними оцінками, гіпомагніємію виявляють в 11-61% госпіталізованих пацієнтів, однак вона часто залишається нерозпізнаною, оскільки визначення рівня магнію в рутинній практиці здійснюється досить рідко [1]. Однак не слід забувати, що гіпомагніємія та гіпокаліємія можуть обтяжувати перебіг багатьох захворювань, спричиняти кардіоваскулярні, неврологічні, метаболічні й інші ускладнення.

У визначенні терміну «гіпомагніємія» існують деякі розбіжності. Так, одні автори під гіпомагніємією мають на увазі стан, за якого рівень магнію в сироватці крові знижується до <0,65 ммоль/л, інші вважають, що до 0,76 ммоль/л (і навіть нижче – до 0,70 ммоль/л) [1, 5, 6]. Слід зазначити, що гіпомагніємія не відображає повною мірою дефіцит магнію в організмі, оскільки більша його частина знаходиться в тканинах, а не в плазмі крові. У зв'язку із цим навіть в осіб з нормальним умістом магнію в крові може бути його дефіцит на рівні організму [1, 5].

Загалом поширеність гіпомагніємії у загальній популяції варіює у межах 2,5-15% [6]; до основних причин її розвитку належать недостатнє надходження магнію з їжею та захворювання кишечника, що супроводжується порушенням його всмоктування (хвороба Крона, виразковий коліт, цeliacія, синдром короткої кишки). Втім, досить часто дефіцит магнію розвивається на тлі прийому лікарських засобів (ЛЗ) [6]. На сьогодні відомо ≈50 препаратів, здатних індукувати гіпомагніємію [8].

Петльові діуретики

Точна поширеність гіпомагніємії, індукованої прийомом петльових діуретиків, вивчена недостатньо. Є дані, що при застосуванні фуросеміду цей показник може досягати 50% [10]. Близько 70% магнію, що фільтрується в нирках, піддається реабсорбції у висхідному коліні петлі Генле [1]. Захоплення іонів магнію відбувається пасивно за рахунок електрохімічного градієнта, створеного натрій-калій-хлоридним котранспортером (розташований в апікальній зоні ниркових каналців). При застосуванні петльових діуретиків відбувається блокада натрій-калій-хлоридного котранспортера, отже, не відбувається формування електрохімічного градієнта між порожниною просвіту каналців і перитубулярним простором. Магній не піддається реабсорбції, тому починає посилено виводитися із сечею [1].

Слід зазначити, що навіть нетривалий прийом петльових діуретиків здатен спричинити відчутне зниження рівня магнію в сироватці крові. За наявності вихідного дефіциту магнію навіть одноразове застосування діуретиків може супроводжуватися зниженням показників магніємії нижче критичного рівня (0,5 ммоль/л), за якого підвищується ризик загрозливих для життя порушень серцевого ритму та гострих коронарних подій [11].

Необхідно пам'ятати, що навіть в умовах нормомагніємії тривала терапія діуретиками зумовлює формування порушення електролітного гомеостазу та розвиток тканинного дефіциту магнію і калію [11].

Тіазидоподібні діуретики

Серед тіазидоподібних діуретиків найчастіше в клінічній практиці застосовують індапамід і хлорталідон. У доступній літературі випадків виникнення гіпомагніємії, асоційованої з прийомом індапаміду, не описано, тому це питання потребує подальшого вивчення.

Здатність хлорталідону посилювати виведення магнію добре відома. Механізми розвитку гіпомагніємії на тлі прийому хлорталідону включають безпосереднє посилення виведення іона магнію нирками, а також розвиток вторинного гіперальдостеронізму, що також підвищує екскрецію магнію і калію [34].

Уявлення про поширеність хлорталідон-асоційованої гіпомагніємії в реальній клінічній практиці дають результати дослідження LEGEND, в якому аналізували бази даних медичного страхування, порівнюючи ефективність і безпеку хлорталідону та гідрохлортіазиду як антигіпертензивної терапії першої лінії. Клінічно значима гіпомагніємія на тлі застосування хлорталідону спостерігалася у 112 із 36 760 пацієнтів.

В іншій роботі порівнювали ефекти двох режимів антигіпертензивної терапії: монотерапії β-блокаторами та їхніми комбінаціями із хлорталідоном у дозах 12,5-50 мг протягом року. В групі терапії β-блокаторами концентрація магнію наприкінці дослідження не змінилася, тоді як у групі комбінованої терапії спостерігалася тенденція до зниження рівня цього катіона.

Тіазидні діуретики

Прийом тіазидних діуретиків асоціюється зі зниженням рівня магнію в крові на 5-10% [5]. До 50% пацієнтів, які отримують ці препарати, мають дефіцит внутрішньоклітинної фракції магнію, незважаючи на його нормальний уміст у крові [5]. Втім, цей вплив є опосередкованим.

Спочатку на тлі застосування тіазидних діуретиків відбувається збільшення екскреції хлориду натрію за рахунок пригнічення відповідного насоса, що в нормі забезпечує його реабсорбцію; це зумовлює збільшення виведення первинної сечі та розвиток гіповолемії з подальшою активацією ренін-ангіотензин-альдостеронової системи. Надлишок альдостерону сприяє розвитку гіпокаліємії та метаболічного алкалозу. Одним з ефектів гіпокаліємії є швидке зменшення реабсорбції магнію в дистальних каналцях. Механізми такого зв'язку вивчені недостатньо [1].

Отже, клініцисту важливо знати, чи є у пацієнта з гіпокаліємією супутня гіпомагніємія. Якщо так, то дефіцит магнію необхідно обов'язково коригувати одночасно з дефіцитом калію. В іншому випадку може з'явитися рефрактерна до лікування гіпокаліємія. Це стосується також і корекції інших електролітних порушень (гіпокальціємія, гіпофосфатемія, гіпонатріємія) що з'являються на тлі індукованої тіазидними діуретиками гіпомагніємії [5].

Інгібітори протонної помпи (ІПП)

Розвитку гіпомагніємії може сприяти тривалий прийом ІПП [5]. За даними Управління з контролю за якістю продуктів харчування та лікарських засобів (FDA), гіпомагніємія спостерігається в 1% усіх небажаних лікарських реакцій, зумовлених ІПП, причому найбільший ризик розвитку дефіциту магнію мають хворі віком ≥65 років (p<0,001). Дві третини випадків гіпомагніємії пов'язані з прийомом омепразолу й езомепразолу [43].

Експерти FDA наголошують, що в дорослих пацієнтів гіпомагніємія може з'являтися вже після 3 міс використання ІПП, однак у більшості випадків вона зустрічається протягом ≥1 року терапії цими препаратами. Приблизно у 25% пацієнтів гіпомагніємія потребує відміни ІПП і призначення препаратів магнію. В низці випадків після припинення прийому ІПП гіпомагніємія минає, однак відновлення їхнього використання знову супроводжується формуванням дефіциту магнію в організмі. Період, протягом якого знову розвивається гіпомагніємія після повторного прийому ІПП, набагато коротший і в середньому становить 2 тиж. Утім, після відміни ІПП і відновлення нормомагніємії лікування цими представниками ІПП зазвичай не продовжують.

Препарати інсуліну

Частота розвитку гіпомагніємії, асоційованої із застосуванням препаратів, достеменно невідома. За допомогою низки досліджень було продемонстровано, що інсулін може спричиняти зниження концентрації магнію в крові [22, 23]. Припускають, що зазначені ефекти реалізуються через блокування інсуліном мембранних Na⁺/Mg²⁺-каналів, а також прискорення раннього ефлюксу іонів магнію з мітохондрій та інших органел у цитоплазму клітини [5]. Інсулін-індукована гіпомагніємія в більшості випадків має перерозподільний характер, оскільки катіони магнію

переходять із крові у внутрішньоклітинне середовище за рахунок підвищення експресії тих самих магнієвих мембранних каналів на рівні організму [1, 21]. Особливо виражена схильність до гіпомагніємії спостерігається в пацієнтів з діабетичним кетоацидозом, можливо, у зв'язку із супутнім зсувом рН внутрішнього середовища [1].

Варто враховувати, що гіпомагніємія пригнічує секрецію інсуліну, оскільки магній бере безпосередню участь у секретції інсуліну в β-клітинах підшлункової залози [21]. Отже, дефіцит магнію може спричинити погіршення контролю цукрового діабету 2 типу.

Аміноглікозиди

Аміноглікозиди більше ніж у 30% випадків зумовлюють порушення кислотно-основного стану та балансу електролітів крові [1]. Зазвичай на тлі прийому аміноглікозидів спостерігаються гіпокаліємія, метаболічний алкалоз, гіпомагніємія та гіпокальціємія [1].

Основним патогенетичним механізмом розвитку гіпомагніємії при застосуванні аміноглікозидів є активація кальцій-чутливого рецептора (calcium-sensing receptor, CaSR), який експресується на апікальній мембрані проксимальних каналців, базолатеральній мембрані епітеліоцитів висхідного коліна петлі Генле та дистальних звивистих каналців. Стимуляція CaSR пригнічує транспорт двовалентних іонів (Mg²⁺ і Ca²⁺) із просвіту каналців у кров [1].

Протипухлинні засоби

В пацієнтів онкологічного профілю гіпомагніємія часто обумовлена прийомом протипухлинних ЛЗ [20]. Найзначніший вплив на зниження рівня магнію в крові чинять препарати платини та моноклональні антитіла до рецепторів епідермального фактора росту [1, 20]. Найтипівішим механізмом розвитку гіпомагніємії на тлі застосування протипухлинних препаратів є посилення втрати магнію із сечею [20]. Ризик індукованої протипухлинними препаратами гіпомагніємії зростає за наявності супутнього цукрового діабету, гіперфункції щитоподібної та парашитоподібної залоз, тяжкої хронічної хвороби нирок, гемодіалізу [20]. Крім того, ризик дефіциту магнію підвищується при одночасному прийомі з протипухлинними препаратами діуретиків, антибіотиків, β-агоністів, амфотерицину В.

Частота гіпомагніємії, індукованої цисплатином, варіює від 56 до 90% [19]. Препарат має нефротоксичні властивості, що проявляються у вигляді гострого ушкодження нирок, електролітних порушень (гіпомагніємія, гіпокаліємія), ацидозу дистальних каналців, кумуляції у нирках, синдрому Фанконі, хронічної хвороби нирок [1, 19, 20]. Некроз епітеліоцитів дистальних каналців (зон реабсорбції магнію) спричиняє магнійурію та гіпомагніємію [1].

Лікування гіпомагніємії

У випадку розвитку гіпомагніємії, спричиненої прийомом ЛЗ, необхідно насамперед розглянути можливість відміни препарату, що зумовив її появу, чи хоча б зниження його дози за неможливості відміни [25]. Слід зазначити, що гіпомагніємія після відміни препарату-індуктора може існувати тривалий час, що потрібно враховувати при корекції цього стану [8].

Тяжка гіпомагніємія (<0,50 ммоль/л) потребує негайного внутрішньовенного введення препаратів магнію. Такий спосіб корекції рекомендується розглянути в хворих із захворюваннями шлунково-кишкового тракту, що супроводжуються порушенням всмоктування магнію в шлунково-кишковому тракті [8].

У випадку помірної гіпомагніємії (0,50-0,65 ммоль/л) доцільним є призначення пероральних препаратів магнію [8]. Слід урахувати, що гіпомагніємія часто супроводжується розвитком гіпокаліємії (переважно за рахунок збільшення ниркових втрат калію).

У зв'язку із цим раціональним підходом до лікування гіпомагніємії вважається одночасне призначення сполук магнію і калію. Добре відомим на українському ринку препаратом, який поєднує у своєму складі калієву та магнієву солі аспарагінової кислоти, є Панангін Форте. Аспарагінат магнію має високий ступінь розчинності у воді, що забезпечує більш повне його всмоктування (порівняно з іншими солями магнію). Такі властивості Панангіну Форте дозволяють розраховувати на швидке відновлення нормальних показників магніємії та утримання їх на високому рівні. Слід урахувати, що Панангін Форте чинить сприятливий вплив на перебіг багатьох захворювань та патологічних станів, зокрема серцево-судинні захворювання, цукровий діабет, ендотеліальна дисфункція.

Список літератури знаходиться в редакції.

Підготував **В'ячеслав Килимчук**



Регулярне живлення для серця



ПОДВІЙНЕ ДОЗУВАННЯ
магнію та калію



ЗРУЧНІСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ
1 таблетка 3 рази на добу



ПІДВИЩЕННЯ ПРИХИЛЬНОСТІ ДО ЛІКУВАННЯ
дотримання пацієнтом рекомендацій лікаря

Коротка інструкція для медичного застосування препарату ПАНАНГІН ФОРТЕ

Склад: діючі речовини: магнію аспарагінат, калію аспарагінат; 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить: 280 мг магнію аспарагінату (у вигляді 350 мг магнію аспарагінату тетрагідрату); 316 мг калію аспарагінату (у вигляді 332,6 мг калію аспарагінату гемігідрату). **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Мінеральні речовини. Препарати інших мінеральних речовин. Код АТХ А12С Х. **Показання.** Додаткова терапія при хронічних захворюваннях серця (при серцевій недостатності, пацієнтам у постінфарктний період) і порушеннях ритму серця (насамперед при шлуночкових аритміях), за рекомендацією лікаря. Додаткова терапія при лікуванні препаратами наперстянки, за рекомендацією лікаря. Як доповнення до дієти для збільшення рівнів магнію і калію в організмі. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючих речовин або до будь-якої з допоміжних речовин препарату. Гостра або хронічна ниркова недостатність. Хвороба Аддісона. Атріовентрикулярна блокада III ступеня. Кардіогенний шок (артеріальний тиск < 90 мм рт. ст.). **Спосіб застосування та дози.** Рекомендована добова доза становить 1 таблетку 3 рази на добу. Максимальна добова доза становить 1 таблетку 3 рази на добу. **Побічні реакції.** З боку шлунково-кишкового тракту: при застосуванні великих доз препарату можливе збільшення частоти випорожнень. За деякими даними, можуть виникати нудота, блювання і біль у животі. **Умови зберігання.** Зберігати за температури не вище 30 °С в оригінальній упаковці. Зберігати у недоступному для дітей місці. **Упаковка.** По 15 таблеток у блістері. По 4 блістера у картонній упаковці. **Категорія відпуску.** Без рецепта. **Виробник.** ВАТ «Гедеон Ріхтер». ТОВ «Гедеон Ріхтер Польща».

Реєстраційне посвідчення № UA/18351/01/01 від 30.09.2020. Інструкція затверджена / Зміни внесені: Наказ Міністерства охорони здоров'я України № 2220 від 30.09.2020.

Інформація для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ, лікарів і фармацевтичних працівників, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах із медичної тематики. Матеріал призначений виключно для спеціалістів сфери охорони здоров'я. Перед застосуванням обов'язково ознайомтеся з повною інструкцією.