

## Магний-дефицитные состояния при использовании диуретиков

Громова О.А., Торшин И.Ю., Гришина Т.Р., Калачева А.Г., Томилова И.К.

### Абстракт

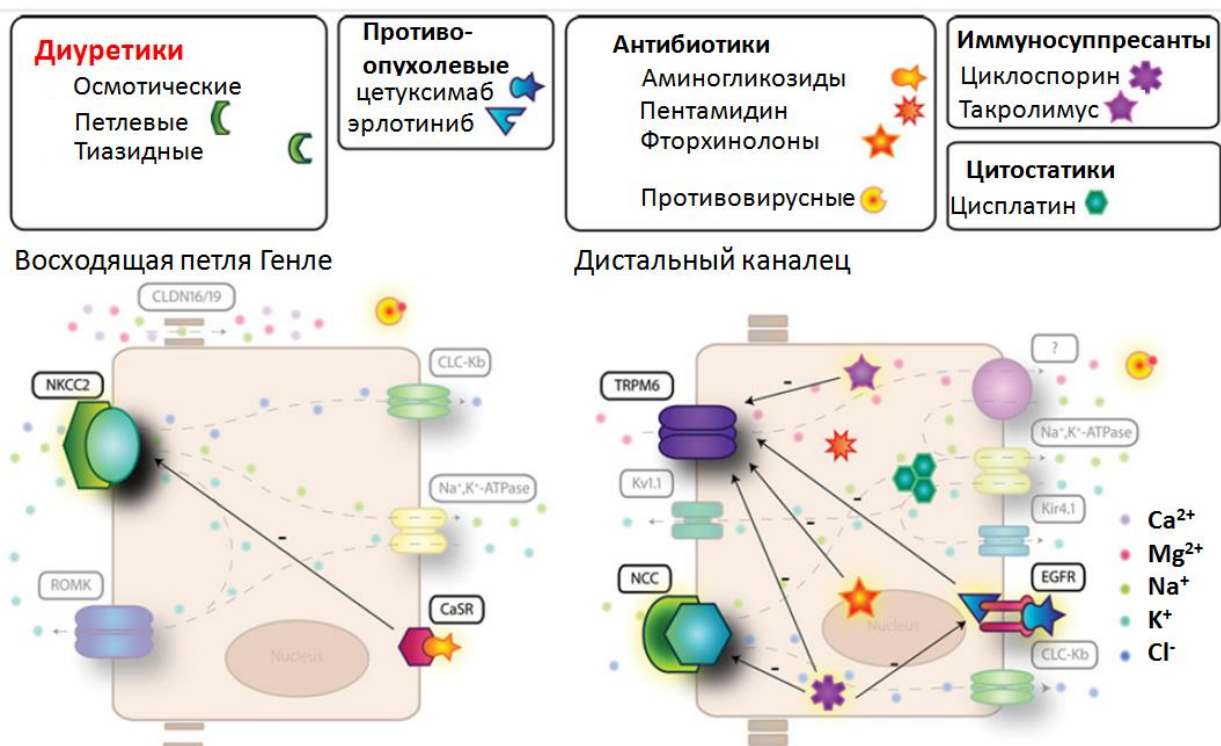
Рассмотрены магний-выводящие эффекты основных классов диуретиков (петлевые, тиазидные, калийсберегающие и др.) и их взаимосвязь с развитием нежелательных последствий терапии диуретиками. Установлено сходство между определёнными врожденными дисфункциями почек и ятрогенными эффектами приема диуретиков. Показана перспективность использования препаратов магния для компенсации гипомагниемии, гипокалиемии и других негативных эффектов диуретикотерапии.

**Ключевые слова:** диуретики, нежелательные эффекты, гипомагниемия, цитрат магния, Диаспорал.

### Введение

Многие фармакологические препараты стимулируют развитие гипомагниемии. Ятрогенная гипомагниемия весьма часто возникает при приёме ряда антибиотиков (фторхинолоны, аминогликозиды, макролиды, амфотерицины и др. [1]), иммунодепрессантов (циклоспорин, такролимус), противоопухолевых препаратов, ингибиторов протонной помпы и, в особенности, при приёме диуретиков (Рис. 1). Развивающиеся при употреблении этих препаратов потери магния повышают риск развития артериальной гипертензии, судорог, аритмий и других патологических состояний [2].

Рис. 1. Препараты, вызывающие гипомагниемиию и молекулярные механизмы их воздействия на гомеостаз магния. Указаны обозначения соответствующих генов по международной номенклатуре. Пентамидин и цисплатин, по всей видимости, не влияют на специфические белки гомеостаза магния, а способствуют потерям магния за счёт высокой нефротоксичности.



Диуретики часто комбинируются с антигипертензивными препаратами [3-5]. Снижая объем циркулирующей крови диуретики приводят к салиурезу, что предполагает потери не только натрия, но и других электролитов, в т.ч. магния. Ятрогенная гипомагниемия, возникающая как побочный эффект использования диуретиков [6], приводит к повышенному риску избыточного веса, судорог, инсульта, гипертонии, ИБС, диабета и аритмии [7, 8]. Следует отметить, что при недостаточном потреблении воды применение диуретиков потенцирует кристаллообразование и, соответственно, уролитиаз. Поэтому, компенсацию дефицита магния следует осуществлять, преимущественно, с использованием растворов для питья, содержащих высокорастворимый цитрат магния.

В настоящей работе рассмотрены фармакологические группы диуретиков, врожденная и ятрогенная дисфункции почек вследствие приема диуретиков, нежелательные побочные последствия применения диуретиков, результаты клинических исследований по использованию препаратов магния для компенсации гипомагниемии и других негативных эффектов терапии диуретиками.

### **Фармакологические группы диуретиков**

Информация о специфических антимагниевого свойствах каждого из фармакологических классов диуретиков весьма важна для адекватного ведения пациентов (в т.ч. для назначения солей магния и, при необходимости, калия), позволяющего избежать неблагоприятных побочных эффектов [9].

Классификация диуретиков основана на месте их действия в нефроне и соответствующих механизмах: 1. проксимально действующие ингибиторы карбоангидразы; 2. петлевые диуретики; 3. ранне-дистально действующие тиазиды; и 4. калийсберегающие диуретики, действующие в дистальных канальцах. Все диуретики действуют путем ингибирования поступления катиона  $\text{Na}^+$  либо аниона  $\text{HCO}_3^-$  в клетки.

*Ингибиторы карбоангидразы* (например, ацетазолamid) тормозят дегидратацию угольной кислоты  $\text{H}_2\text{CO}_3$  в люмене, гидратацию углекислоты  $\text{CO}_2$  внутри клеток проксимальных канальцев и выход аниона  $\text{HCO}_3^-$  из клетки. В результате, проксимальная реабсорбция  $\text{HCO}_3^-$  уменьшается, что индуцирует диурез и салиурез. Усиленное выведение  $\text{HCO}_3^-$  приводит к метаболическому ацидозу и гипокалиемии. Негативное влияние ингибиторов карбоангидраз на потери магния остаются неизученными.

*К-сберегающие диуретики* ингибируют  $\text{Na}$ -каналы люминальной мембраны кортикальной собирающей трубочки. Это приводит к умеренному диурезу на фоне заметного снижения потерь калия с почками [10]. К-сберегающие диуретики, отчасти, являются и магнийсберегающими диуретиками.

*Петлевые диуретики* ингибируют  $\text{Na,Cl}$ -транспортёр в толстой восходящей ветви петли Генле. Это приводит к выраженному диурезу и салиурезу, а также сопровождается повышенной экскрецией ионов  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$  и  $\text{K}^+$ .

*Тиазидные диуретики* ингибируют  $\text{Na,Cl}$ -транспортёр в начале дистальных канальцев. Диурез в случае тиазидов менее выражен, чем у петлевых диуретиков, но почечные потери ионов  $\text{K}^+$  и  $\text{Mg}^{2+}$  сопоставимы с петлевыми диуретиками. Таким образом, петлевые и тиазидные диуретики являются наиболее «антимагниевого» из всех известных диуретиков [5].

**Петлевые диуретики.** Реабсорбция магния в почечных канальцах имеет свои отличительные особенности по сравнению с реабсорбцией натрия и кальция. Концентрация магния в проксимальных канальцах возрастает в 1.5 раза выше, чем в клубочковом фильтрате. Около 20-30% отфильтрованного магния реабсорбируется в проксимальных канальцах (натрия или кальция - 50-60%). Несмотря на то, что реабсорбция магния составляет лишь половину реабсорбции натрия, она зависит от уровней натрия и объема внеклеточной жидкости. Основная порция отфильтрованного магния (около 65%) реабсорбируется в петле Генле, преимущественно в восходящей части

[11]. Поэтому, диуретики, действующие в этой области и блокирующие обратный захват магния, будут наиболее сильно стимулировать потери магния организмом.

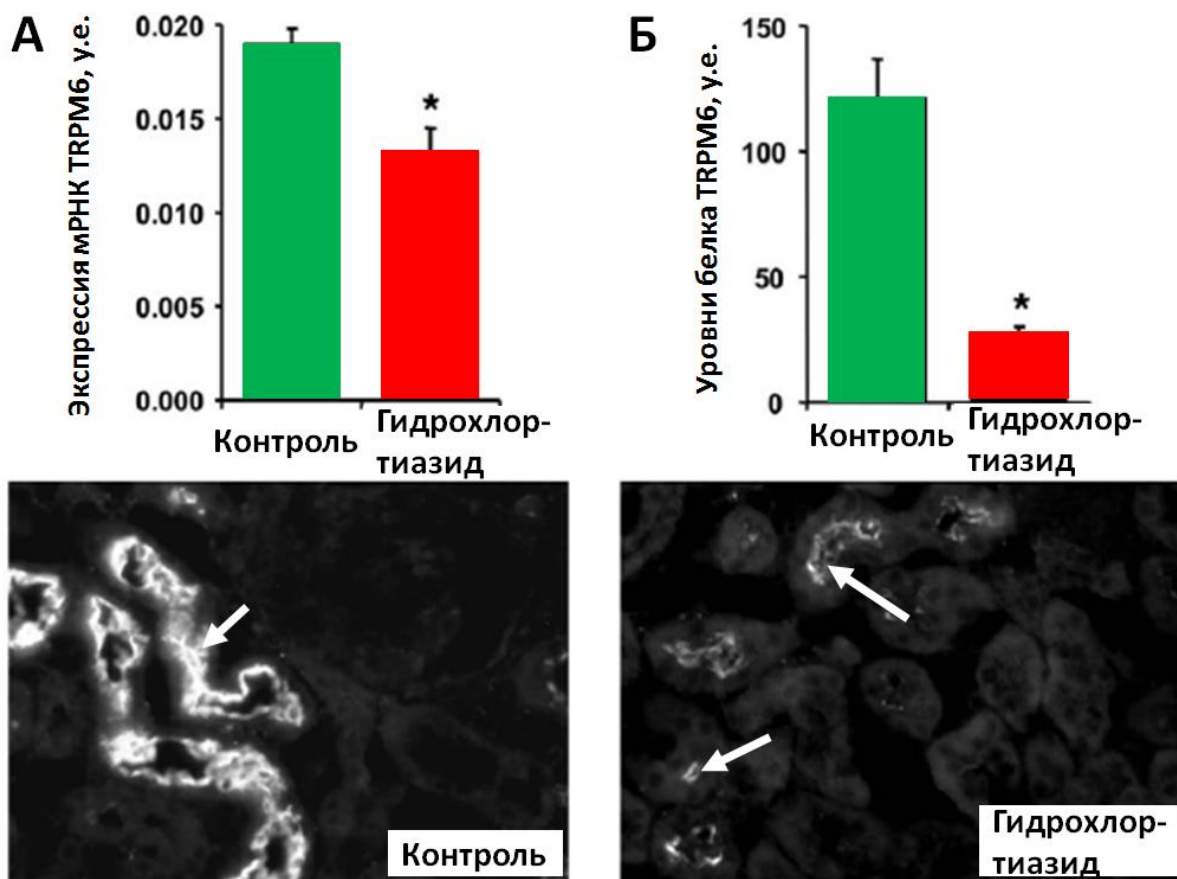
Петлевые диуретики (фуросемид, пиретанид, буметанид) обратимо связываются с NaCl-K-транспортёром, отвечающим за всасывание Cl<sup>-</sup> в восходящем колене петли Генле. В результате, реабсорбция NaCl в этом сегменте нефрона снижается, что приводит к уменьшению обратного всасывания воды, реабсорбции Ca<sup>2+</sup> и Mg<sup>2+</sup> и увеличивают экскрецию магния, кальция и калия с мочой [12]. Реабсорбция NaCl в толстой восходящей ветви петли Генле опосредована через Na/K-транспортёр NKCC2. Транспортёр активируется при низкой внутриклеточной концентрации Na<sup>+</sup>, регулируемой базолатеральной Na/K-АТФазой, K/Cl-транспортёром и Cl-каналом CLC-K2 [13].

Петлевые диуретики усиливает выведение магния даже без увеличения диуреза как такового. В эксперименте показано, что диурез значительно увеличивался при дозах фуросемида в 2.4 мг/кг и выше. Тем не менее, при использовании фуросемида в дозе всего в 0.8 мг/кг происходило достоверно падение уровней магния в сыворотке крови, а при дозе в 1.6 мг/кг отмечено достоверное повышение потерь магния с мочой [14].

**Тиазидные диуретики** действуют в дистальных извитых канальцах. Дистальный каналец реабсорбирует 70-80% от количества магния, поступающего из петли Генле. Поскольку реабсорбция ионов Mg<sup>2+</sup> после прохождения дистального канала крайне мала, данный сегмент выводящих трубочек играет важную роль в определении количества выводимого с мочой магния. Пептидные гормоны (например, антидиуретический гормон, паратиреоидный гормон, кальцитонин, глюкагон, аргинин-вазопрессин) усиливают обратный захват Mg<sup>2+</sup> в дистальных канальцах. Повышение уровней Mg<sup>2+</sup> в плазме крови приводит к активации Mg-чувствительного белка-сенсора CASR, что пропорционально снижает всасывание магния обратно в кровотоки [15].

Тиазидные диуретики повышают почечную экскрецию Na<sup>+</sup>, блокируя NaCl-транспортёр NCC в дистальных канальцах. В эксперименте, тиазид-индуцированная гипомagneземия ассоциирована с пониженными уровнями экспрессии гена TRPM6 и более низкими уровнями белка Mg-транспортирующего канала TRPM6 [16] (Рис. 3).

Рис. 3. Влияние курсового применения гидрохлортиазида (25 мг/кг/сут, 6 сут.) на экспрессию гена и белка магниевого канала TRPM6 в почках. (А) уровни экспрессии гена TRPM6 в почках. (Б) Уровни белка TRPM6. Оценка уровней белка проводилась посредством компьютерного анализа иммуногистохимических изображений. \*P <0.05 в сравнении с плацебо.



**Калий-сберегающие диуретики.** Совместное использование калийсберегающих диуретиков с тиазидными и петлевыми диуретиками несколько снижает риск развития гипокалиемии и гипомagneзмии [13]. Петлевые диуретики фильтруются через клубочки и достигают сайтов своего действия в петле Генле после секретирования в проксимальных канальцах. Они обратимо ингибируют Na/K-транспортёр (ген NKCC2) в апикальной мембране эпителиальных клеток толстой восходящей ветви петли Генле. В то же время, калийсберегающие диуретики непосредственно блокируют натриевые ENaC каналы и, следовательно, тормозят реабсорбцию натрия в дистальных и собирательных канальцах [13].

Действие калийсберегающих диуретиков осуществляется в дистальных и собирательных канальцах. Реабсорбция  $\text{Na}^+$  происходит через амилорид-чувствительный эпителиальный Na-канал (ENaC). Альдостерон увеличивает активность ENaC и Na/K-АТФазы, что повышает реабсорбцию  $\text{Na}^+$ , секрецию  $\text{K}^+$  и  $\text{H}^+$  в мочу. Альдостерон также регулирует уровни гидрокарбоната  $\text{HCO}_3^-$  в плазме крови, тем самым поддерживая кислотно-щелочной баланс крови. Антагонисты альдостерона (эплеренон, спиронолактон) конкурентно ингибируют связывание альдостерона с минералокортикоидным рецептором (MR), в то время как амилорид и триамтерен непосредственно блокируют натриевые каналы ENaC, и, таким образом, обратное всасывание  $\text{Na}^+$  [13].

К-сберегающие диуретики проявляют слабый магний-сберегающий эффект. Действительно, магнизурия, индуцированная тиазидами, может быть частично уменьшена низкими дозами калийсберегающих диуретиков (например, триамтереном в средней дозе 25 мг). Однако, такие дозировки необходимо подбирать для каждого пациента, т.к. слишком высокие или слишком низкие дозы триамтерена не проявляют магний-сберегающих эффектов [17].

Заметим также, что сочетание диуретиков с другими препаратами (антибиотиками, цитостатиками и др.) могут существенно усугублять магниев-выводящие эффекты диуретиков, несмотря на использование калийсберегающих диуретиков. Например, использование ингибиторов протонного насоса в популяционной когорте (n=724) было ассоциировано с повышенным риском гипомagneзмии (уровни магния в плазме крови менее 0.72 ммоль/л, О.Р. 2.0, 95% ДИ 1.4-2.9), особенно на фоне приема диуретиков (О.Р. 7.2, 95% ДИ 1.7-31) [18, 19].

### **Прием диуретиков – фармакологическая маска врожденной дисфункции почек**

Проведенный нами систематический анализ показал, что клинические последствия применения магниев-выводящих диуретиков характеризуются определённой степенью схожести с такими врождёнными заболеваниями почек, как синдром Гительмана и синдром Бартера.

*Синдром Гительмана* – врождённое заболевание почек, при котором дисфункция дистальных канальцев (вследствие дефекта гена NaCl-транспортёра) приводит к метаболическому алкалозу с нормальным артериальным давлением, гипокалиемией, гипомagneзмией и гипокальциурией. Лечение состоит в приёме дотаций калия и магния внутрь и, при необходимости, использовании калийсберегающих диуретиков [20].

Для синдрома Гительмана характерны тяжелая гипокалиемия (калий в сыворотке крови – 2.7...3.0 ммоль/л), гипомagneзмия, метаболический алкалоз и выраженная стимуляция ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Клинические проявления включают усталость, мышечные судороги и слабость. Увеличение выделение натрия с мочой наблюдается после введения фуросемида, но не после введения гидрохлортиазида, что указывает на дефект активности тиазид-чувствительного натрий-хлоридного белка-транспортёра в дистальных извитых канальцах. Терапия заключается в пожизненном назначении смесей солей магния и калия [21].

Долгосрочный прием диуретиков провоцирует развитие *псевдо-синдрома Бартера*, который весьма схож с врожденными формами синдрома Бартера. Пациенты с врожденным синдромом Бартера характеризуются как нормотензивные, гиперренинемические, гипокалиемические пациенты с метаболическим алкалозом с нормальной экскрецией хлорида с мочой и, конечно, без следов диуретиков в моче. Пациенты с псевдо-синдромом Бартера содержат в моче значительные количества диуретиков и их метаболитов, а также высокие уровни мочевой кислоты в плазме крови. Эти две группы пациентов не отличаются по уровням  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Cl}^-$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{HCO}_3^-$ , ренина, и альдостерона в плазме крови. Фармакологической пробой на псевдо-синдром Бартера является введение фуросемида (40 мг в/в), что вызывает резкое усиление оттока мочи (11.7-21.8 мл/мин), осмоляльности мочи (148-186 мОсм/кг) и фракционной экскреции натрия (15-24%) при синдроме Бартера, но не в случае псевдо-синдрома Бартера [22].

### **Побочные эффекты диуретиков**

Как показано выше, все диуретики способствуют выведению из организма натрия, многие усиливают выведение катионов калия, кальция, магния, а также хлорид- и бикарбонат-анионов. Усиление экскреции анионов хлорида и бикарбоната приводит к расстройствам кислотно-щелочного баланса, сопровождающим использование диуретиков. Побочные эффекты, как правило, дозозависимы и обратно пропорциональны объёму крови [23].

Идиосинкратические реакции на диуретики включают интерстициальный нефрит, панкреатит, миалгии, кожную сыпь, тошноту, головокружение [23]. Петлевые и тиазидные диуретики стимулируют развитие гипокалемического, гипомagneмического метаболического алкалоза. Ингибиторы карбоангидраз, назначаемые более 3-х суток, могут вызывать метаболический ацидоз (зачастую, симптоматический) [24]. Тиазидные

диуретики повышают риск сахарного диабета и ассоциированы с глюкозотолерантностью и гиперхолестеринемией [24].

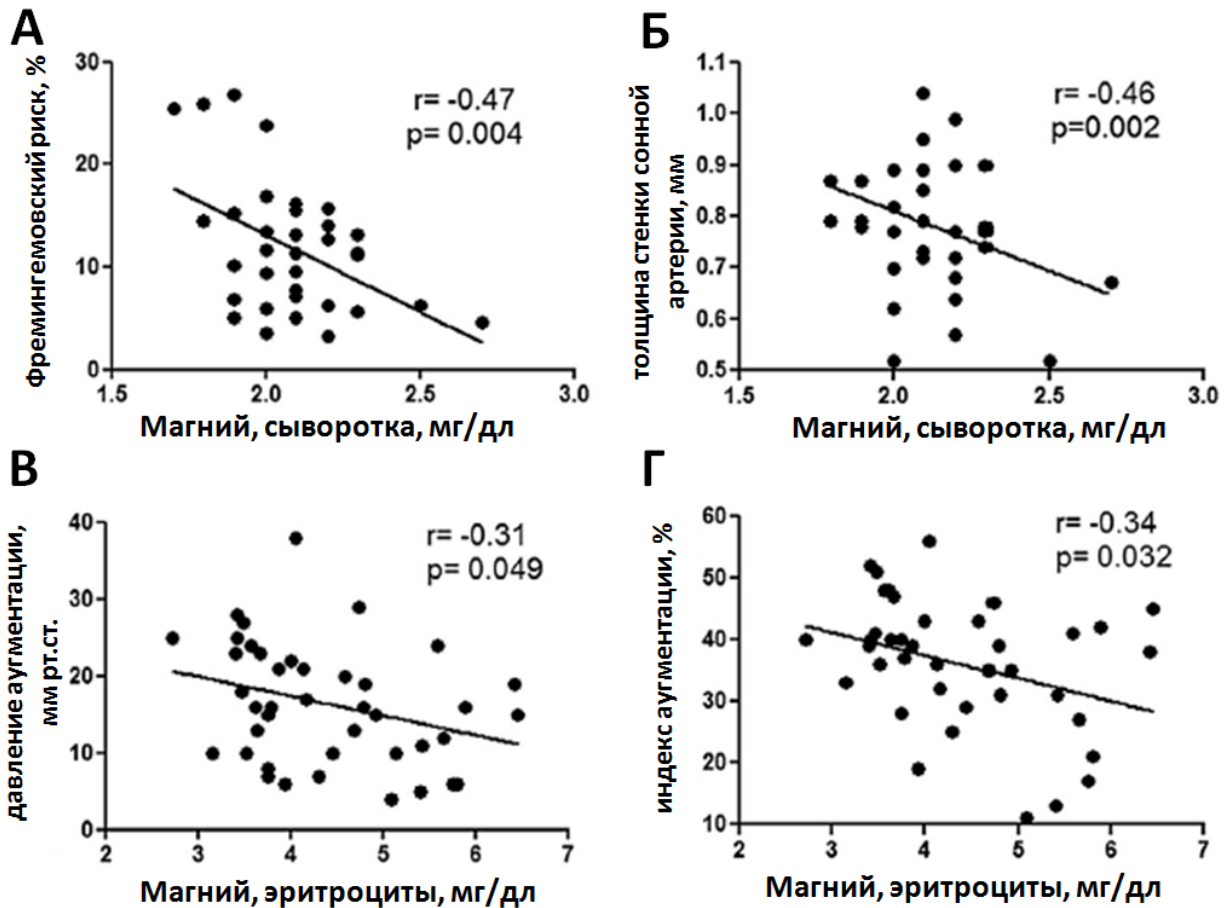
Обычно, уделяют большее внимание именно гипокалиемии, возникающей в результате использования диуретиков. В то же время, гипомагниемия характеризуется не менее серьезными последствиями. Например, более низкие уровни магния в плазме крови ассоциированы с сердечнососудистым риском и смертностью пациентов на гемодиализе (n=206) [25]. Развитие глубокой гипомагниемии у пациентов отделения интенсивной терапии (n=446) ассоциировано с более высокими показателями смертности (35%, норма - 12%,  $p < 0.01$ ) и было результатом не только септического шока ( $p < 0.01$ ), но и использования диуретиков ( $p < 0.01$ ) [26].

Более того, именно возникновение гипомагниемии объясняет широкий спектр неблагоприятных побочных эффектов диуретиков. Так, клинические симптомы, ассоциированные с использованием диуретиков, включают депрессию, мышечную слабость, гипокалиемию, резистентную к применению солей калия, и фибрилляции предсердий, невосприимчивые к терапии дигоксином. Этот же набор симптомов характерен и для дефицита магния [27]. Более того, дотации магния способствуют быстрому преодолению этих клинических проявлений, возникающих при использовании диуретиков [28].

Глюкозотолерантность и гиперхолестеринемия, ассоциированные с использованием диуретиков (в частности, тиазидных) также возникают как вторичное следствие гипомагниемии [28]. Действительно, ион магния необходим для передачи сигнала от рецептора инсулина и, кроме того, для поддержания ферментативной активности ацилсинтетаз жирных кислот. Поэтому именно дефицит магния, а не калия, ассоциирован с глюкозотолерантностью и нарушениями липидного профиля [27].

Гипомагниемия, стимулируемая применением диуретиков (в частности, тиазидных) стимулирует развитие гиперхолестеринемии и, в результате, способствует формированию нарушений строения сосудистой стенки у пациентов с артериальной гипертонией (АГ). Например, в исследовании пациенток с АГ участницы были разделены на две группы в соответствии с низкими ( $< 0.83$  ммоль/л) или нормальными ( $\geq 0.83$  ммоль/л) концентрациями Mg в плазме крови. Та же группа пациенток разделялась в соответствии с низкими ( $< 1.56$  ммоль) и нормальными ( $\geq 1.56$  ммоль/л) концентрациями Mg в эритроцитах. Низкие уровни Mg в плазме были ассоциированы с повышенным сердечнососудистым риском по Фремингемской шкале ( $16\% \pm 3\%$ , норма -  $11\% \pm 1\%$ ;  $p = 0.024$ ), более высоким артериальным давлением, как систолическим АД ( $148 \pm 7$  мм рт.ст., норма -  $135 \pm 3$  мм рт.ст.,  $p = 0.049$ ), так и диастолическим АД ( $91 \pm 3$  мм рт.ст., норма -  $84 \pm 2$  мм рт.ст.,  $p = 0.042$ ). Гипомагниемия также была ассоциирована с повышенной толщиной стенки сонной артерии ( $0.92 \pm 0.09$  мм, норма -  $0.76 \pm 0.02$  мм,  $p = 0.023$ ). Низкие концентрации Mg в эритроцитах были ассоциированы с повышенными значениями параметров жесткости сосудистой стенки - повышенным давлением аугментации ( $20 \pm 2$  мм рт.ст., норма -  $15 \pm 1$  мм рт.ст.,  $p = 0.032$ ) и индексом аугментации ( $43\% \pm 2\%$  по сравнению с  $33\% \pm 2\%$ ;  $p = 0.004$ ) [29].

Рис. . Корреляция между уровнями магния и сердечно-сосудистыми рисками. А) фремингемовский риск сердечно-сосудистых событий, (Б) толщина стенки сонной артерии, (В) давление аугментации, (Г) индекс аугментации. [23735418]



Гипомагниемия вследствие диуретиков стимулирует повышение уровней катехоламинов в крови, что приводит к увеличению в плазме крови фракции липопротеинов и к подъёму АД [30]. Повышение уровней катехоламинов на фоне недостаточности магния связано со снижением активности магний-зависимого фермента метаболизма катехоламинов, катехоламин-О-метилтрансферазы [27]. И наоборот, дотации магния нормализуют метаболизм катехоламинов, что приводит к нормализации АД. Например, пациенты, проходившие длительное лечение АГ диуретиками ( $n=18$ ) получали дотации магния в виде гидрохлорида аспартата магния (330 мг/сут в расчёте на элементный магний, 6 мес.). И систолическое, и диастолическое АД достоверно снижались (в среднем, на  $12 \pm 8$  мм рт.ст.,  $P < 0.05$ ) [31].

Даже однократный приём диуретиков усиливает почечную экскрецию магния. Например, однократный приём фуросемида, этакриновой кислоты или политиазида здоровыми добровольцами приводил к значительному увеличению почечной экскреции магния. Повышенная экскреция Mg коррелировала с почечной экскрецией натрия после применения фуросемида ( $r=0.69$ ,  $p=0.001$ ), этакриновой кислоты ( $r=0.87$ ,  $p=0.001$ ) и политиазида ( $r=0.59$ ,  $p$  менее 0.01) [32].

Важность магний-выводящего эффекта однократного приёма диуретиков становится особенно очевидной у пациентов с сердечнососудистой патологией. Если у таких пациентов имелась недостаточность магния и она не была замечена лечащим врачом, то и однократное применение диуретиков может одновременно снизить уровни магния в плазме крови ниже критического уровня (0.5 ммоль/л). Это существенно повысит риск тахикардий и инфаркта миокарда. Клинические исследования показали взаимосвязь между применением тиазидных диуретиков и возникновением желудочковых аритмий вследствие дисбаланса электролитов. У пациентов с АГ в пожилом возрасте дефицит магния особенно повышает вероятность внезапной смерти вследствие

желудочковой тахикардии. При этом известно, что дотации калия недостаточны для восстановления электролитного баланса после приёма диуретиков и купирования аритмий, что обуславливает необходимость использования препаратов магния [33].

Хроническая гипомагниемия, возникающая вследствие длительного приема диуретиков, пусть даже в малых дозах, стимулирует формирование синдрома удлиненного QT, который является промежуточной стадией и предвестником формирования аритмий [34]. QT интервал определяется как время от начала Q волны до конца зубца T и представляет собой меру сердечной реполяризации. Длительность интервала QT на электрокардиограмме (ЭКГ) в 350...440 миллисекунд. Большие значения QT могут быть результатом недостаточного питания, ведущего к магнию и калию низким уровнем в крови или возникают при использовании диуретиков и других лекарственных препаратов [27]. При наличии синдрома длинного QT (МКБ-10 I45.8) задержка реполяризации миокарда после удара сердца повышает риск эпизодов аритмии «пируэт», что приводит к обморокам и к внезапной смерти вследствие фибрилляции желудочков [35].

Важность гипомагниемии как центрального звена, обуславливающего возникновение негативных побочных эффектов диуретиков, заключается и в том, что *гипомагниемия способствует нарушению гомеостаза калия и усилению потерь калия с мочой*. Даже при использовании низких доз тиазидных или петлевых диуретиков, гипокалиемия возникает у 11% пациентов, причем у 40% этой подгруппы пациентов гипокалиемия обязательно сопровождается гипомагниемией [36]. Калийсберегающие свойства иона магния [37] обусловлены тем, что магний является кофактором Na-K-АТФаз, участвует в энергетическом обмене и в поддержании активности Na-K-транспортёров. Поэтому, дефицит ионов магния ухудшает процессы перекачивания ионов натрия из клетки и ионов калия в клетку. Дефицит ионов магния выпрямительных K-каналах миокарда вызывает аритмию. Гиперальдостеронизм, неполноценный рацион питания, приём алкоголя усугубляют потери магния и калия с мочой [38].

И наконец следует заметить, что даже при отсутствии формально регистрируемой гипомагниемии (уровни магния в крови менее 0.82 ммоль/л) изменения концентраций электролитов и натрий-калиевых белков-транспортёров, возникающие при продолжительном приёме диуретиков, способствуют *формированию хронического дефицита калия и магния в мышечной ткани*. Например, в группе пациентов, получавших диуретики в течение 2-14 лет (n=25), средние концентрации калия, магния и натрий-калиевых белков-транспортёров в биопсиях скелетных мышц были значительно ниже, чем в контрольной группе. Несмотря на то, что пациенты получали дотации калия, у 56% пациентов средняя концентрация калия в мышцах была ниже 3.4 ммоль/л, что соответствует выраженной недостаточности калия [39]. Уровни калия были прямо пропорциональны уровням магния в мышцах.

### **Клинические исследования препаратов магния при приёме диуретиков**

Один из способов избежать побочных эффектов диуретиков очевиден – индивидуальное снижение дозы диуретика. В то же время совершенно ясно, что этот подход снижает и эффективность терапии диуретиками [40].

Резистентность пациентов к высоким дозам петлевых диуретиков может быть преодолена посредством совместного использования с тиазидными диуретиками. Однако, такой подход к терапии существенно усугубляет нарушения электролитного баланса, вызывая глубокую гипомагниемию. Хотя магнизурия, индуцированная тиазидами, может быть частично уменьшена посредством приёма низких доз калийсберегающих диуретиков, данный подход требует индивидуального подбора сочетания диуретиков для каждого пациента [17].

У некоторых пациентов, потери калия и магния при использовании тиазидных диуретиков могут быть несколько снижены за счёт совместного применения с петлевым



диуретиком торасемидом. В исследовании 12 здоровых добровольцев совместное применение гидрохлортиазида (25 мг) и торасемида (5...10 мг) в большей степени увеличивало натрийурез, чем экскрецию  $K^+$  и  $Mg^{2+}$  [41]. Однако, такой режим не позволяет эффективно профилактировать гипомагнезмию.

Принимая во внимание, что широкий круг побочных эффектов диуретиков ассоциирован именно с гипомагнеземией, следует признать, что *компенсация дефицита магния не менее, а то и более важна, чем компенсация дефицита калия или других электролитов* [37].

Поэтому, гораздо более эффективным средством предотвращения нарушений электролитного баланса при использовании диуретиков является одновременное назначение органических солей магния (при необходимости, также и калия). Например, пероральный приём дотаций органических солей магния (300 мг/сут в расчёте на элементный магния, не менее 30 сут.) является эффективным способом достижения существенного прироста уровней магния и калия в плазме крови и в эритроцитах у пациентов с тяжелой застойной сердечной недостаточностью, проходящих терапию фуросемидом (>80 мг/сут) [42].

В исследовании здоровых добровольцев (n=22) участники получали гидрохлортиазид в дозе 50 мг/сут и были рандомизированы на получение смеси солей калия (160 мг/сут в расчёте на элементный калий) и магния (240 мг/сут) или на получение только калия в форме хлорида (160 мг/сут в расчёте на элементный калий). Однако, только совместное использование солей магния профилактировало гипомагнезмию и гипокалиемию, чего не наблюдалось при отдельном назначении хлорида калия [43].

Использование смесей органических солей калия и магния является эффективным способом предотвращения провоцируемых тиазидными диуретиками гипокалиемии, гипомагнезмии и соответствующих негативных побочных эффектов, в т.ч. мочекаменной болезни. Здоровые добровольцы (n=61) принимали гидрохлортиазид (50 мг/сут) в течение 3-х нед. и у них развились гипокалиемия и гипомагнезмия. Прием не менее чем 300 мг/сут элементного магния способствовал нормализации уровней магния в крови. Побочные эффекты терапии тиазидными диуретиками практически полностью при приеме 2800 мг/сут калия и 420 мг/сут магния [44, 45].

*Только долговременный прием пероральных препаратов магния позволяет полностью компенсировать дефицит магния, возникающий в организме при использовании диуретиков.* Например, дотации магния педиатрическим пациентам, длительно получающим диуретики (n=76, возраст 1-17 лет), нормализует уровень магния, калия и натрия в скелетных мышцах. При этом, короткий срок приема препарата (2-12 недель) позволял частично компенсировать гипомагнемию, что практически не затронуло уровни магния в мышцах. Дотации магния в течение 26 недель (6 месяцев) позволили нормализовать уровни магния и калия в мышечной ткани у большинства пациентов [46].

*Сопровождение диуретикотерапии дотациями магния улучшает метаболизм глюкозы,* нарушения которого возникают именно вследствие гипомагнезмии. У пациентов с АГ (n=18) после лечения тиазидными диуретиками отмечено повышение уровней инсулина в плазме крови (от  $66 \pm 7$  до  $87 \pm 8$  пмоль/л,  $P < 0.02$ ), триглицеридов (от  $1,88 \pm 0,24$  до  $2,34 \pm 0,44$  ммоль/л,  $P < 0.05$ ). Дотации магния в течение 8 недель (180 мг/сут в расчёте на элементный магний) стимулировали достоверное повышение уровней магния в плазме ( $P < 0.05$ ) и в эритроцитах ( $P < 0.01$ ), улучшение всасывания и окислительного метаболизма глюкозы. Уровни магния в эритроцитах были обратно пропорциональны уровням инсулина в плазме крови ( $P < 0.05$ ) [47].

## **Заключение**

Современная технология компенсации дефицита магния при приеме диуретиков должна включать (1) оптимальную по растворимости и биусвояемости форму магния и (2) достаточное потребление чистой питьевой воды. Этим условиям соответствует

приготовление раствора цитрата магния (например, препарат Магний Диаспорал 300, содержащий 300 мг элементарного магния). Оптимальный объем воды для растворения одной дозы лежит в диапазон 200-400 мл (в зависимости от состояния и массы тела пациента). *Цитрат магния* имеет неоспоримые преимущества в лечении пациентов с заболеваниями почек, уролитиазисом. Катион магния синергиден с цитрат-анионом [27] и потенцирует защитные эффекты цитрат-аниона по отношению к паренхиме почек. Применение такого раствора для питья позволяет преодолевать негативные последствия приёма диуретиков: крайнюю слабость, обезвоживание, ятрогенную гипотензию (особенно у пациентов с артериальной гиперотонией), судороги мышц, аритмии и др.

### Литература

1. Kawamura Y. [Drugs affecting serum magnesium concentration]. *Clin Calcium*. 2012;22(8):1211-6 doi.
2. Lameris AL, Monnens LA, Bindels RJ, Hoenderop JG. Drug-induced alterations in Mg<sup>2+</sup> homeostasis. *Clin Sci (Lond)*. 2012;123(1):1-14 doi.
3. Achhammer I, Metz P. Low dose loop diuretics in essential hypertension. Experience with torasemide. *Drugs*. 1991;41 Suppl 3:80-91.
4. Khaw KS, Lau SY, Li JY, Yong TY. Diuretic-associated electrolyte disorders in the elderly: risk factors, impact, management and prevention. *Curr Drug Saf*. 2014;9(1):2-15.
5. Wile D. Diuretics: a review. *Ann Clin Biochem*. 2012;49(Pt 5):419-31 doi.
6. Classen HG, Grober U, Kisters K. [Drug-induced magnesium deficiency]. *Med Monatsschr Pharm*. 2012;35(8):274-280.
7. О. А. Громова, А. Г. Калачева, И. Ю. Торшин с соавт. Недостаточность магния – достоверный фактор риска коморбидных состояний: результаты крупномасштабного скрининга магниевых статусов в регионах России. *Фарматека*. – 2013. – № 6 (259). – С. 115–29.
8. Громова О.А., Торшин И.Ю., Лиманова О.А., Гоголева И. В. с соавт. Анализ взаимосвязи между обеспеченностью магнием и риском соматических заболеваний у россиянок 18-45 лет методами интеллектуального анализа данных. *Эффективная фармакотерапия. Акушерство и Гинекология* 2014; 2:10-23.
9. Sarafidis PA, Georgianos PI, Lasaridis AN. Diuretics in clinical practice. Part II: electrolyte and acid-base disorders complicating diuretic therapy. *Expert Opin Drug Saf*. 2010;9(2):259-73 doi.
10. Greger R, Lohrmann E, Schlatter E. Action of diuretics at the cellular level. *Clin Nephrol*. 1992;38 Suppl 1:S64-S68.
11. Quamme GA. Renal handling of magnesium: drug and hormone interactions. *Magnesium*. 1986;5(5-6):248-272.
12. Greger R, Wangemann P. Loop diuretics. *Ren Physiol*. 1987;10(3-4):174-183.
13. Tamargo J, Segura J, Ruilope LM. Diuretics in the treatment of hypertension. Part 2: loop diuretics and potassium-sparing agents. *Expert Opin Pharmacother*. 2014;15(5):605-21 doi.
14. Kim N, Cheema-Dhadli S, Hare GM, Chong CK, Halperin ML, Kamel KS, Mazer CD. Non-natriuretic doses of furosemide: potential use for decreasing the workload of the renal outer medulla with minimal magnesium wasting in the rat. *Nephron Physiol*. 2012;122(1-2):7-12 doi.
15. Dai LJ, Ritchie G, Kerstan D, Kang HS, Cole DE, Quamme GA. Magnesium transport in the renal distal convoluted tubule. *Physiol Rev*. 2001;81(1):51-84.
16. Nijenhuis T, Vallon V, van der Kemp AW, Loffing J, Hoenderop JG, Bindels RJ. Enhanced passive Ca<sup>2+</sup> reabsorption and reduced Mg<sup>2+</sup> channel abundance explains thiazide-induced hypocalciuria and hypomagnesemia. *J Clin Invest*. 2005;115(6):1651-8 Epub 2005 Ma.
17. Labeeuw M, Pozet N, Zech P, Hadj-Aissa A, Sassard J. Magnesuria induced by thiazides and the influence of triamterene. *Fundam Clin Pharmacol*. 1987;1(3):225-232.

18. Kieboom BC, Kieft-de Jong JC, Eijgelsheim M, Franco OH, Kuipers EJ, Hofman A, Zietse R, Stricker BH, Hoorn EJ. Proton pump inhibitors and hypomagnesemia in the general population: a population-based cohort study. *Am J Kidney Dis.* 2015;66(5):775-82 doi.
19. Danziger J, William JH, Scott DJ, Lee J, Lehman LW, Mark RG, Howell MD, Celi LA, Mukamal KJ. Proton-pump inhibitor use is associated with low serum magnesium concentrations. *Kidney Int.* 2013;83(4):692-9 doi.
20. Martin-Miguel V, Lafarga-Giribets MA, Garcia-Esteve L, Rodrigo-Claverol MD. [Casual diagnosis of Gitelman's syndrome]. *Semergen.* 2014;40(7):e95-8 doi.
21. Kurschat C, Heering P, Grabensee B. [Gitelman's syndrome: an important differential diagnosis of hypokalemia]. *Dtsch Med Wochenschr.* 2003;128(22):1225-1228.
22. Colussi G, Rombola G, Airaghi C, De Ferrari ME, Minetti L. Pseudo-Bartter's syndrome from surreptitious diuretic intake: differential diagnosis with true Bartter's syndrome. *Nephrol Dial Transplant.* 1992;7(9):896-901.
23. Prichard BN, Owens CW, Woolf AS. Adverse reactions to diuretics. *Eur Heart J.* 1992;13 Suppl G:96-103.
24. Greenberg A. Diuretic complications. *Am J Med Sci.* 2000;319(1):10-24.
25. Joao Matias P, Azevedo A, Laranjinha I, Navarro D, Mendes M, Ferreira C, Amaral T, Jorge C, Aires I, Gil C, Ferreira A. Lower serum magnesium is associated with cardiovascular risk factors and mortality in haemodialysis patients. *Blood Purif.* 2014;38(3-4):244-52 doi.
26. Soliman HM, Mercan D, Lobo SS, Melot C, Vincent JL. Development of ionized hypomagnesemia is associated with higher mortality rates. *Crit Care Med.* 2003;31(4):1082-1087.
27. Torshin I.Y., Gromova O.A. Magnesium and pyridoxine: fundamental studies and clinical practice. *Nova Science Publ.;* 2011. 196 p.
28. Sheehan J, White A. Diuretic-associated hypomagnesaemia. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1982;285(6349):1157-1159.
29. Cunha AR, Medeiros F, Umbelino B, Oigman W, Touyz RM, Neves MF. Altered vascular structure and wave reflection in hypertensive women with low magnesium levels. *J Am Soc Hypertens.* 2013;7(5):344-52 doi.
30. Reyes AJ, Leary WP. Diuretic therapy, magnesium deficiency and lipid metabolism. *S Afr Med J.* 1983;64(10):355-356.
31. Dyckner T, Wester PO. Effect of magnesium on blood pressure. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1983;286(6381):1847-1849.
32. Sotornik I, Schuck O. Effect of single dose of diuretics on renal magnesium excretion in man, with special reference to their site of action. *Physiol Bohemoslov.* 1976;25(3):207-212.
33. Hollifield JW. Thiazide treatment of systemic hypertension: effects on serum magnesium and ventricular ectopic activity. *Am J Cardiol.* 1989;63(14):22G-25G.
34. Громова Ю.А., Торшин И.Ю., Калачева А.Г., Гришина Т.Р. О синергизме калия и магния в поддержании функции миокарда. *Кардиология,* 2016. -N 3. -С.73-80.
35. Morita H, Wu J, Zipes DP. The QT syndromes: long and short. *Lancet.* 2008 Aug 30;372(9640):750-63. doi: 10.1016/S0140-6736(08)61307-0.
36. Kramer BK, Endemann D. [Cardiac risks of hypokalemia and hypomagnesemia]. *Ther Umsch.* 2000;57(6):398-399.
37. Громова О.А., Калачева А.Г., Торшин И.Ю., Гришина Т.Р., Юдина Н.В. Калийсберегающие свойства магния. *Кардиология.* 2013; 53(10): 38-48.
38. Wester PO, Dyckner T. Problems with potassium and magnesium in diuretic-treated patients. *Acta Pharmacol Toxicol (Copenh).* 1984;54 Suppl 1:59-65.
39. Dorup I, Skajaa K, Clausen T, Kjeldsen K. Reduced concentrations of potassium, magnesium, and sodium-potassium pumps in human skeletal muscle during treatment with diuretics. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1988;296(6620):455-458.
40. Reyes AJ. Renal excretory profiles of loop diuretics: consequences for therapeutic application. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1993;22 Suppl 3:S11-S23.

41. Knauf H, Mutschler E, Velazquez H, Giebisch G. Torasemide significantly reduces thiazide-induced potassium and magnesium loss despite supra-additive natriuresis. *Eur J Clin Pharmacol.* 2009;65(5):465-72 doi.
42. Cohen N, Alon I, Almozni-Sarafian D, Zaidenstein R, Weissgarten J, Gorelik O, Berman S, Modai D, Golik A. Metabolic and clinical effects of oral magnesium supplementation in furosemide-treated patients with severe congestive heart failure. *Clin Cardiol.* 2000;23(6):433-436.
43. Odvina CV, Mason RP, Pak CY. Prevention of thiazide-induced hypokalemia without magnesium depletion by potassium-magnesium-citrate. *Am J Ther.* 2006;13(2):101-108.
44. Ruml LA, Gonzalez G, Taylor R, Wuermsler LA, Pak CY. Effect of varying doses of potassium-magnesium citrate on thiazide-induced hypokalemia and magnesium loss. *Am J Ther.* 1999;6(1):45-50.
45. Ruml LA, Wuermsler LA, Poindexter J, Pak CY. The effect of varying molar ratios of potassium-magnesium citrate on thiazide-induced hypokalemia and magnesium loss. *J Clin Pharmacol.* 1998;38(11):1035-1041.
46. Dorup I, Skajaa K, Thybo NK. [Oral magnesium supplementation to patients receiving diuretics--normalization of magnesium, potassium and sodium, and potassium pumps in the skeletal muscles]. *Ugeskr Laeger.* 1994;156(27):4007-10, 4013.
47. Paolisso G, Di Maro G, Cozzolino D, Salvatore T, D'Amore A, Lama D, Varricchio M, D'Onofrio F. Chronic magnesium administration enhances oxidative glucose metabolism in thiazide treated hypertensive patients. *Am J Hypertens.* 1992;5(10):681-686.