

ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ДЕФИЦИТА МАГНИЯ СЫВОРОТКИ КРОВИ У ПАЦИЕНТОВ С НАРУШЕНИЯМИ РИТМА СЕРДЦА, ПРИНИМАЮЩИХ АНТИАРИТМИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ III КЛАССА



Л. В. Колоцей, В. А. Снежицкий

Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

Цель. Определить распространенность дефицита магния сыворотки крови у пациентов с ишемической болезнью сердца и/или артериальной гипертензией и нарушениями ритма сердца, принимающих антиаритмические препараты III класса и установить прогностическое значение гипомагниемии для развития лекарственно-индуцированного удлинения интервала QT и желудочковых нарушений ритма (ЖНР).

Материал и методы. В исследование включены 117 пациентов с ишемической болезнью сердца и/или артериальной гипертензией и нарушениями ритма сердца, принимавших антиаритмические препараты III класса (амиодарон либо соталол). Всем пациентам проводились клинико-лабораторные и инструментальные исследования, в том числе определение магния сыворотки венозной крови. В зависимости от концентрации магния все пациенты были разделены на 3 группы. В группу А (n=21) вошли пациенты с концентрацией сывороточного магния ниже референсных значений (<0,75 ммоль/л), в группу В (n=77) – с нормальным содержанием магния (0,75-1,0 ммоль/л), в группу С (n=19) – пациенты с содержанием магния выше референсных значений (≥1,0 ммоль/л).

Результаты. Частота выявления гипомагниемии среди пациентов с нарушениями ритма сердца составила 18%. Уровень магния сыворотки крови достоверно коррелировал с приемом петлевых диуретиков ($R=-0,3$, $p=0,001$). У пациентов с дефицитом магния сыворотки крови наблюдались более высокие значения продолжительности скорректированного интервала QT и JT ($p<0,001$), интервала T peak – T end ($p<0,01$), индекса кардиоэлектрофизиологического баланса ($p<0,001$). Уровень магния <0,75 ммоль/л был ассоциирован с риском развития лекарственно-индуцированного удлинения интервала QT свыше 500 мс на фоне приема антиаритмической терапии (ОШ – 5,87 [95% ДИ 2,45-13,99]), развития лекарственно-индуцированных ЖНР (ОШ – 3,81 [95% ДИ 1,90-7,62]), в частности, неустойчивой полиморфной желудочковой тахикардии (ОШ – 4,06 [95% ДИ 1,77-9,29]).

Выводы. У пациентов с нарушениями ритма сердца, принимающих антиаритмические препараты III класса, гипомагниемия – предиктор развития лекарственно-индуцированного удлинения интервала QT и развития ЖНР, в том числе неустойчивой полиморфной желудочковой тахикардии. Рутинное определение уровня магния сыворотки у крови у пациентов, принимающих антиаритмические препараты, может иметь значение для прогнозирования и предотвращения развития лекарственно-индуцированных ЖНР.

Ключевые слова: магний; гипомагниемия; антиаритмические препараты III класса; лекарственно-индуцированный синдром удлиненного интервала QT; желудочковые нарушения ритма; полиморфная желудочковая тахикардия.

Для цитирования: Колоцей, Л. В. Прогностическое значение дефицита магния сыворотки крови у пациентов с нарушениями ритма сердца, принимающих антиаритмические препараты III класса / Л. В. Колоцей, В. А. Снежицкий // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2022. Т. 20, № 4. С. 380-386. <https://doi.org/10.25298/2221-8785-2022-20-4-380-386>

Введение

Магний – наиболее распространенный внутриклеточный двухвалентный катион и четвертый по распространенности минерал в организме человека [1]. Он выступает в качестве кофактора для более чем 600 ферментов, участвует в таких важных процессах, как окислительное фосфорилирование, гликолиз, синтез и транскрипция ДНК и РНК, синтез белка, а также регуляция работы трансмембранных ионных каналов [2, 3]. Магний играет ключевую роль в метаболизме глюкозы и инсулина, сокращении мышц и поддержании целостности костной ткани, регуляции сосудистого тонуса, а также в поддержании артериального давления и сердечного ритма [1, 4-6].

Оказывая влияние на возбудимость, проводимость и автоматизм миокарда, магний обеспечивает правильное функционирование калиевых

и кальциевых ионных каналов кардиомиоцитов, а также действие натрий-калиевой АТФазы [2, 6]. Это имеет решающее значение для процесса реполяризации миокарда желудочков сердца и способствует удлинению периода рефрактерности, что на стандартной электрокардиограмме (ЭКГ) проявляется в виде удлинения интервала QT [7]. В ряде исследований сообщалось о взаимосвязи уровня магния сыворотки крови и развития полиморфной желудочковой тахикардии (ЖТ), а также фибрилляции желудочков [8-10].

Оценка дефицита магния в клинической практике вызывает определенные затруднения, поскольку около 99% всего магния содержится в организме внутриклеточно и лишь менее 1% находится в сыворотке крови и эритроцитах [1, 3]. Однако низкий уровень содержания магния в сыворотке коррелирует с общим дефицитом магния [11]. Хотя нормальная концентрация

магния в сыворотке крови может наблюдаться при наличии дефицита внутриклеточного магния, после снижения уровня магния в сыворотке крови маловероятно, что концентрация внутриклеточного магния останется в пределах нормальных значений.

Прием антиаритмических препаратов III класса, механизм действия которых основан на замедлении скорости реполяризации миокарда, – одна из наиболее распространенных причин развития приобретенного синдрома удлиненного интервала QT (СУИ QT). При назначении антиаритмических препаратов III класса удлинение интервала QT развивается в 1-5% случаев [11], а развитие электролитных нарушений, в том числе гипокалиемии и гипомagneмии, – дополнительный аритмогенный фактор у данной категории пациентов.

Цель настоящего исследования – оценить содержание магния сыворотки крови у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) и/или артериальной гипертензией (АГ) и нарушениями ритма сердца, принимающих антиаритмические препараты III класса и установить прогностическое значение концентрации сывороточного магния для развития лекарственно-индуцированного синдрома удлинения интервала QT и жизнеугрожающих желудочковых нарушений ритма (ЖНР).

Материал и методы

В исследование были включены 117 пациентов с ИБС и/или АГ и нарушениями ритма сердца. Пациенты с фибрилляцией предсердий (ФП) направлялись в стационар для проведения электрической кардиоверсии либо с целью подбора антиаритмической терапии. Пациенты с ЖНР госпитализировались с целью уточнения диагноза и определения тактики и стратегии дальнейшего лечения. Всем пациентам в стационаре с целью антиаритмической терапии назначались антиаритмические препараты III класса (амиодарон либо соталол).

Всем пациентам проводились клинико-лабораторные и инструментальные исследования, включавшие сбор анамнеза, физикальные исследования, запись ЭКГ в 12 отведениях, холтеровское мониторирование (ХМ-ЭКГ), общеклинические лабораторные исследования. Уровень магния определялся при поступлении пациентов в стационар в сыворотке венозной крови колориметрическим методом с ксилидиновым синим. Порядок приготовления проб, реагентов и схема опыта выполнялись согласно инструкции изготовителя тест-систем («Вектор-Бест», Россия). Референсные значения концентрации магния в сыворотке крови составляли 0,75-0,99 ммоль/л.

Электрокардиографическое исследование проводилось с использованием 12-канального цифрового компьютерного электрокардиографа для регистрации и анализа ЭКГ в покое «Интеркард-3» («Кардиан», Беларусь). ХМ-ЭКГ проводилось с использованием системы «Кардиотехника-04-8» (Инкарт, Санкт-Петербург) для регистрации нарушений ритма и проводимости,

возникающих на фоне приема антиаритмических препаратов III класса.

Статистический анализ выполнялся с использованием пакета прикладных программ STATISTICA 10.0 с предварительной проверкой на нормальность распределения с помощью гистограммы распределения. Поскольку большинство количественных признаков не подчинялось закону нормального распределения, при сравнении использовались непараметрические методы. Для оценки различий количественных признаков между двумя независимыми группами применяли критерий Манна-Уитни. Корреляционный анализ между интервальными величинами проводился с помощью рангового коэффициента корреляции Спирмена. Статистически значимыми считали различия данных и корреляции между данными при $p < 0,05$.

Исследование выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской Декларации. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

Результаты и обсуждение

В зависимости от концентрации магния сыворотки крови все пациенты, принимающие участие в исследовании, были разделены на 3 группы. В группу А ($n=21$, 18%) вошли пациенты с концентрацией сывороточного магния ниже референсных значений ($< 0,75$ ммоль/л), в группу В ($n=77$, 56%) – с нормальным содержанием магния (0,75-0,99 ммоль/л), в группу С ($n=19$, 16%) – пациенты с содержанием магния выше референсных значений ($\geq 1,0$ ммоль/л).

Клинико-лабораторная характеристика и особенности фармакологического анамнеза исследуемых групп пациентов представлены в таблице 1.

Пациенты исследуемых групп были сопоставимы по полу, возрасту и нозологической характеристике, а также по общему количеству принимаемых лекарственных препаратов, в том числе с риском удлинения интервала QT. Единственное различие в фармакологическом анамнезе заключалось в частоте приема петлевых диуретиков. Так, в группе пациентов с дефицитом магния ($< 0,75$ ммоль/л) петлевые диуретики принимали 29% пациентов, в то время как в группе с нормальным уровнем магния – 5% пациентов ($p=0,002$), а в группе пациентов с гипермагниемией ($\geq 1,0$ ммоль/л) петлевые диуретики не принимал ни один из пациентов ($p=0,01$). Необходимо отметить, что общая частота приема диуретиков, а также частота приема тиазидных диуретиков между группами были сопоставимы. Соотношения процентных долей петлевых и тиазидных диуретиков в исследуемых группах пациентов представлены на рисунке. При проведении корреляционного анализа выявлена достоверная отрицательная взаимосвязь между уровнем магния сыворотки крови и приемом петлевого диуретика ($R=-0,3$, $p=0,001$).

Таблица 1. – Клинико-лабораторная характеристика и особенности фармакологического анамнеза исследуемых групп пациентов**Table 1.** – Clinical and laboratory characteristics and pharmacological history of the studied groups of patients

Параметры	Концентрация магния сыворотки крови, ммоль/л			P A-B	P A-C	P B-C
	<0,75 – группа А	0,75-0,99 – группа В	≥1,0 – группа С			
Количество пациентов, n (%)	21	77	19			
Женский пол, n (%)	14 (66%)	35 (45%)	9 (47%)	0,070	0,101	0,588
Возраст, лет	57 (51; 68)	57 (52; 62)	54 (51; 59)	0,541	0,222	0,193
ИМТ, кг/м ²	28,6 (26; 30)	29,9 (28; 32)	30,0 (28; 33)	0,212	0,273	0,600
Курение, n (%)	4 (19%)	18 (23%)	3 (16%)	0,673	0,786	0,473
Артериальная гипертензия, n (%)	19 (90%)	68 (88%)	18 (94%)	0,781	0,609	0,411
Фибрилляция предсердий, n (%)	8 (39%)	47 (61%)	9 (47%)	0,062	0,553	0,279
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	5 (23%)	11 (15%)	1 (5%)	0,295	0,101	0,287
Общее количество принимаемых ЛС, n (%)	8,3 (8; 10)	7,4 (6; 9)	6,8 (6; 8)	0,148	0,144	0,679
Доля принимаемых ЛС, удлиняющих интервал QT в общей структуре, n (%)	28 (19; 25)	21 (14; 22)	19 (14; 25)	0,198	0,578	0,493
Прием диуретика, n (%)	9 (43%)	23 (30%)	4 (21%)	0,261	0,141	0,443
Прием петлевого диуретика, n (%)	6 (29%)	4 (5%)	0 (0%)	0,002	0,011	0,310
Креатинин, мкмоль/л	92 (80; 104)	90 (77; 99)	96 (87; 106)	0,386	0,376	0,085
Калий, ммоль/л	4,2 (3,8; 4,4)	4,3 (4,0; 4,6)	4,4 (4,2; 4,7)	0,179	0,059	0,254
Кальций, ммоль/л	2,17 (2,05; 2,3)	2,27 (2,13; 2,4)	2,41 (2,26; 2,59)	0,036	0,006	0,007
Натрий, ммоль/л	143,5 (142; 145)	143,1 (141; 145)	144,1 (143; 146)	0,982	0,766	0,553

Примечание – ИМТ – индекс массы тела; ВСС – внезапная сердечная смерть; ЛС – лекарственное средство

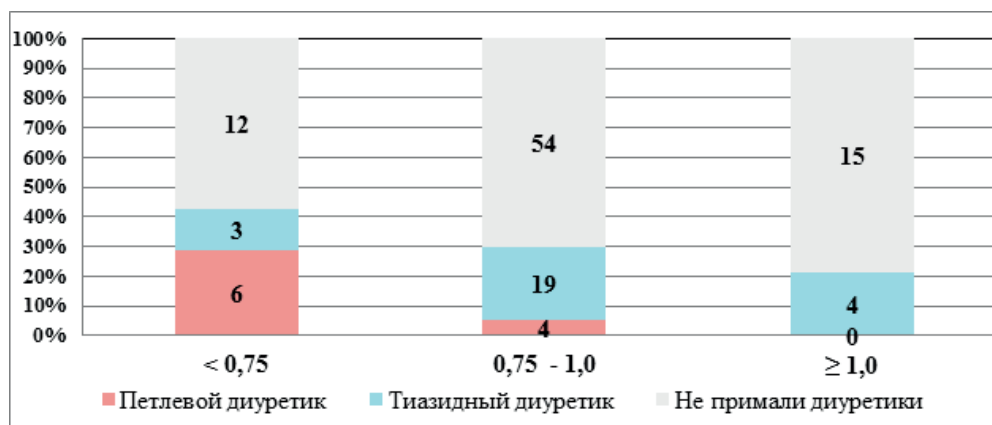


Рисунок. – Гистограмма соотношения процентных долей петлевых и тиазидных диуретиков в зависимости от концентрации магния сыворотки крови (ммоль/л) в исследуемых группах пациентов

Figure. – Histogram of the of the percentage ratio of loop and thiazide diuretics depending on the magnesium serum concentration (mmol/l) in the studied groups of patients

При оценке лабораторных показателей обращало на себя внимание отсутствие межгрупповых различий в содержании креатинина, калия и натрия сыворотки крови. Следует отметить, однако, что в группах А и В было 4 пациента с гипомагниемией (21,1 и 5,2%, $p=0,313$), в то время как в группе С у всех пациентов уровень калия находился в пределах референсных значений ($p=0,138$).

При анализе параметров ЭКГ в исследуемых группах пациентов (табл. 2) нами установлено, что на фоне приема антиаритмических препаратов III класса у пациентов с гипомагниемией наблюдались более высокие значения продолжительности скорректированных интервалов QT и JT

и продолжительности интервала T peak – T end ($p<0,01$) по сравнению с остальными группами пациентов. Показатели баланса деполяризации и реполяризации миокарда желудочков (индекс кардиоэлектрофизиологического баланса и его скорректированный эквивалент) также были выше в группе пациентов с гипомагниемией ($p<0,01$).

При проведении корреляционного анализа Спирмена среди исследуемых групп пациентов установлены статистически значимые взаимосвязи ($p<0,01$) между отдельными электрокардиографическими параметрами и уровнем магния сыворотки крови. Так, уровень магния имеет достоверную отрицательную взаимосвязь с продолжительностью скорректированного интервала

Таблица 2. – Характеристика электрокардиографических показателей исследуемых пациентов в зависимости от содержания сывороточного магния, ммоль/л (Ме (25%; 75%))

Table 2. – Characteristics of the electrocardiographic parameters of the studied patients depending on the serum magnesium level, mmol/l (Me (25%; 75%))

Параметры	Концентрация магния сыворотки крови, ммоль/л			P A-B	P A-C	P B-C
	<0,75 – группа А	0,75-0,99 – группа В	≥1,0 – группа С			
Продолжительность скорректированного интервала QT (Bazett), мс	498 (476; 517)	448 (416; 473)	428 (405; 442)	<0,001	<0,001	0,056
Продолжительность скорректированного интервала JT (Bazett), мс	413 (393; 436)	361 (323; 388)	338 (310; 356)	<0,001	<0,001	0,031
Дисперсия интервала QT, мс	76 (56; 80)	66 (53; 76)	69 (59; 79)	0,201	0,849	0,325
Дисперсия интервала JT, мс	71 (56; 80)	62 (50; 73)	63 (55; 73)	0,198	0,524	0,547
Индекс кардиоэлектрофизиологического баланса	5,9 (5,4; 6,5)	5,3 (4,8; 5,7)	5,0 (4,5; 5,4)	0,002	0,005	0,122
Корректированный индекс кардиоэлектрофизиологического баланса	5,9 (5,4; 6,4)	5,2 (4,6; 5,7)	4,8 (4,3; 5,0)	<0,001	<0,001	0,022
Продолжительность интервала T peak – T end, мс	128 (113; 140)	111 (97; 127)	107 (90; 121)	0,020	0,003	0,360
Дисперсия интервала T peak – T end, мс	29 (20; 30)	27 (20; 30)	27 (20; 30)	0,527	0,625	0,956

Таблица 3. – Исходы, наблюдаемые у исследуемых пациентов в ответ на прием антиаритмических препаратов III класса в зависимости от содержания сывороточного магния, ммоль/л (Ме (25%; 75%))

Table 3. – Outcomes observed in patients in response to class III antiarrhythmic drugs depending on the serum magnesium level, mmol/l (Me (25%; 75%))

Параметры	Концентрация магния сыворотки крови, ммоль/л			P A-B	P A-C	P B-C
	<0,75 – группа А	0,75-0,99 – группа В	≥1,0 – группа С			
Развитие лекарственно-индуцированного удлинения интервала QT свыше 500 мс	9 (43%)	13 (17%)	1 (5%)	0,021	0,040	0,208
Развитие лекарственно-индуцированной ЖТ (мономорфной либо полиморфной)	10 (47%)	11 (14%)	1 (5%)	0,017	0,020	0,535
Развитие лекарственно-индуцированной мономорфной ЖТ	2 (9%)	2 (3%)	1 (5%)	0,423	0,822	0,848
Развитие лекарственно-индуцированной полиморфной ЖТ	8 (38%)	9 (12%)	0 (0%)	0,005	0,003	0,117

QT ($R=-0,51$), скорректированного интервала JT ($R=-0,53$), индекса кардиоэлектрофизиологического баланса ($R=-0,39$) и скорректированного индекса кардиоэлектрофизиологического баланса ($R=-0,47$).

Анализ исходов, наблюдаемых у пациентов исследуемых групп в ответ на прием антиаритмических препаратов III класса, представлен в таблице 3. По результатам ХМ-ЭКГ на фоне лечения у 23 пациентов выявлены эпизоды удлинения интервала QT свыше 500 мс, у 17 пациентов – неустойчивая полиморфная ЖТ, у 5 пациентов – неустойчивая мономорфная ЖТ. Средняя длительность эпизода полиморфной ЖТ составила $6,1 \pm 2,9$ секунды, количество эпизодов за сутки – от 1 до 9, средняя ЧСС – 234 ± 35 ударов в минуту. Средняя длительность эпизода мономорфной ЖТ – $1,9 \pm 0,9$ секунды, среднее количество эпизодов за сутки – от 1 до 7, средняя ЧСС – 177 ± 45 ударов в минуту.

Учитывая отсутствие достоверных межгрупповых различий между пациентами с нормальным и высоким уровнем магния сыворотки

крови, было принято решение при проведении бинарной однофакторной логистической регрессии объединить данные группы пациентов.

Нами установлено, что уровень магния $<0,75$ ммоль/л служит независимым предиктором развития лекарственно-индуцированного удлинения интервала QT свыше 500 мс на фоне приема антиаритмической терапии (ОШ $-5,87$ [95% ДИ 2,45-13,99]), развития лекарственно-индуцированных ЖНР (ОШ – 3,81 [95% ДИ 1,90-7,62]), в частности неустойчивой полиморфной ЖТ (ОШ – 4,06 [95% ДИ 1,77-9,29]). При этом уровень магния $<0,75$ ммоль/л не был достоверным предиктором развития лекарственно-индуцированной мономорфной ЖТ ($p=0,205$).

Нарушения электролитного обмена, в частности, гипокалиемия и гипомagneмия, ассоциированы с развитием нарушений процесса реполяризации миокарда желудочков сердца и развитием лекарственно-индуцированного интервала QT [1, 3, 5, 7, 11]. Нормальный уровень сывороточного магния, согласно данным, полученным в ходе исследования NHANES I, вклю-

чавшего более 32 тысяч участников, составляет 0,75-0,95 ммоль/л [12]. Согласно данным того же исследования, уровень магния сыворотки менее 0,8 ммоль/л был значимо ассоциирован с общей смертностью, а менее 0,7 ммоль/л – с сердечно-сосудистой смертностью в общей популяции [12]. Согласно полученным нами данным, частота выявления гипомagneмии (менее 0,75 ммоль/л) среди пациентов с нарушениями ритма сердца составила 18%, что сопоставимо с данными клиники Mayo (20,2% среди всех госпитализированных пациентов) [13] и существенно выше, чем в общей популяции (7% по данным исследования NHANES I) [12].

Снижение уровня сывороточного магния описано при хронической сердечной недостаточности, ишемической болезни сердца и артериальной гипертензии, а также при СУИ QT [14-16]. Так, К. Hoshino и соавт. выявили, что более половины пациентов с врожденным СУИ QT находятся, как правило, в магнии-дефицитном состоянии, которое усугубляет удлинение интервала QT и стимулирует развитие ЖНР. При сравнении группы пациентов с врожденным СУИ QT (n=22) и контрольной группы (n=30) дефицит магния менее 0,8 ммоль/л был выявлен у 53% пациентов основной группы и у 33% участников контрольной группы (p<0,01) [17].

Воздействие магния на длительность интервала QT осуществляется с помощью сложных молекулярных механизмов, в которые вовлечены калиевые и кальциевые каналы кардиомиоцитов, рианодинные рецепторы и кальций-связывающий белок кальмодулин.

Как естественный антагонист кальция, магний участвует в поддержании внутриклеточного гомеостаза кальция, регулирует входящий ток ионов кальция в кардиомиоциты путем ингибирования кальциевых каналов L-типа [18]. При дефиците магния происходит локальное повышение уровня кальция в цитоплазме, что в дальнейшем может приводить к его повторному захвату соединительным саркоплазматическим ретикулумом и вызывать преждевременное повторное высвобождение кальция через рианодинный рецептор в виде спонтанных диастолических кальциевых волн. Проаритмический характер спонтанных кальциевых волн ассоциирован с деполяризацией мембран кардиомиоцитов и возникновением ранних и отсроченных постдеполяризаций, которые создают потенциальный субстрат для характерной синусоидальной волны полиморфной желудочковой тахикардии типа «пируэт», которая в дальнейшем может переходить в фибрилляцию желудочков [18].

В проведенном нами исследовании низкий уровень магния сыворотки крови был независимым предиктором развития лекарственно-индуцированного удлинения интервала QT

и развития ЖНР, в частности неустойчивой полиморфной ЖТ, однако не был ассоциирован с возникновением лекарственно-индуцированной мономорфной ЖТ. Таким образом, рутинное определение уровня магния сыворотки крови у пациентов, принимающих антиаритмические препараты, может иметь значение для прогнозирования и предотвращения развития лекарственно-индуцированных ЖНР.

Наше исследование имело некоторые ограничения. Во-первых, была исследована относительно небольшая выборка пациентов с нарушениями сердечного ритма, причем в нее были включены только пациенты, получавшие антиаритмические препараты III класса (амиодарон и соталол). Во-вторых, нами исследовался уровень магния сыворотки крови, который менее чувствителен для оценки общего содержания магния в организме, чем уровень магния в эритроцитах и уровень магния в суточной моче [7]. Тем не менее, наше внимание в данном исследовании уделяется не общему содержанию магния в организме, а содержанию магния в сыворотке крови.

Выводы

1. Гипомagneмия выявлена у 18% пациентов с ИБС и/или АГ и нарушениями ритма сердца, включенных в настоящее исследование.

2. Уровень магния сыворотки крови достоверно коррелировал с приемом петлевых диуретиков (R=-0,3, p=0,001), однако не имел связи с приемом тиазидных диуретиков.

3. У пациентов с ИБС и/или АГ и нарушениями ритма и содержанием магния сыворотки крови менее 0,75 ммоль/л наблюдались более высокие значения продолжительности скорректированного интервала QT и JT (p<0,001), интервала T peak – T end (p<0,01), а также скорректированного индекса кардиоэлектрофизиологического баланса (p<0,001).

4. Установлены достоверные отрицательные корреляционные взаимосвязи между уровнем магния сыворотки крови и электрокардиографическими параметрами, характеризующими реполяризацию миокарда желудочков сердца.

5. У пациентов с ИБС и/или АГ и нарушениями ритма сердца содержание магния сыворотки крови менее 0,75 ммоль/л служит предиктором развития лекарственно-индуцированного удлинения интервала QT (ОШ – 5,87 [95% ДИ 2,45-13,99]), развития лекарственно-индуцированных ЖНР (ОШ – 3,81 [95% ДИ 1,90-7,62]), в частности неустойчивой полиморфной ЖТ (ОШ – 4,06 [95% ДИ 1,77-9,29]).

Благодарность. Авторы выражают благодарность главному врачу УЗ «Гродненский областной клинический кардиологический центр», канд. мед. наук, доценту Янушко Андрею Вячеславовичу за создание надлежащих условий, способствующих выполнению данного исследования.

Литература

1. Tangvoraphonkchai, K. Magnesium and Cardiovascular Disease / K. Tangvoraphonkchai, A. Davenport // Adv. Chronic. Kidney Dis. – 2018. – Vol. 25, № 3. – P. 251-260. – doi: 10.1053/j.ackd.2018.02.010.
2. De Baaij, J. H. F. Magnesium in man: implications for health and disease / J. H. De Baaij, J. G. J. Hoenderop, R. J. M. Bindels // Physiol. Rev. – 2015. – Vol. 95, № 1. – P. 1-46. – doi: 10.1152/physrev.00012.2014.

3. Reddy, S. T. Magnesium Balance and Measurement / S. T. Reddy, S. S. Soman, J. Yee // *Adv. Chronic. Kidney Dis.* – 2018. – Vol. 25, № 3. – P. 224-229. – doi: 10.1053/j.ackd.2018.03.002.
4. Role of Magnesium in Type 2 Diabetes Mellitus / J. Feng [et al.] // *Biol. Trace Elem. Res.* – 2020. – Vol. 196, № 1. – P. 74-85. – doi: 10.1007/s12011-019-01922-0.
5. Erem, S. Anabolic effects of vitamin D and magnesium in aging bone / S. Erem, A. Atfi, M. S. Razzaque // *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* – 2019. – Vol. 2019, № 193. – Art. 105400. – doi: 10.1016/j.jsbmb.2019.105400.
6. Роль магния в патогенезе депрессивных расстройств, некоторых коморбидных заболеваний и способы их коррекции / А. В. Гладкевич [и др.] // *Журнал Гродненского государственного медицинского университета.* – 2015. – № 4 (52). – P. 15-25. – edn: VHEJWL.
7. Circulating and dietary magnesium and risk of cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis of prospective studies / L. C. Del Gobbo [et al.] // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2013. – Vol. 98, № 1. – P. 160-173. – doi:10.3945/ajcn.112.053132.
8. Prophylactic magnesium to decrease the arrhythmogenic potential of class III antiarrhythmic agents in a rabbit model / C. M. White [et al.] // *Pharmacotherapy.* – 1999. – Vol. 19, № 5. – P. 635-640. – doi: 10.1592/phco.19.8.635.31528.
9. Deo, R. Epidemiology and genetics of sudden cardiac death / R. Deo, C. M. Albert // *Circulation.* – 2012. – Vol. 125, № 4. – P. 620-637. – doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.023838.
10. Prevention of torsade de pointes in hospital settings: a scientific statement from the American Heart Association and the American College of Cardiology Foundation / B. J. Drew [et al.] // *Circulation.* – 2010. – Vol. 121, № 8. – P. 1047-1060. – doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192704.
11. DiNicolantonio, J. J. Subclinical magnesium deficiency: a principal driver of cardiovascular disease and a public health crisis / J. J. DiNicolantonio, J. H. O'Keefe, W. Wilson // *Open Heart.* – 2018. – Vol. 5, № 1. – P. e000668. – doi: 10.1136/openhrt-2017-000668.
12. Serum magnesium concentrations and all-cause, cardiovascular, and cancer mortality among U.S. adults: Results from the NHANES I Epidemiologic Follow-up Study / X. Zhang [et al.] // *Clin. Nutr.* – 2018. – Vol. 37, № 5. – P. 1541-1549. – doi: 10.1016/j.clnu.2017.08.021.
13. Cheungpasitporn, W. Dysmagnesemia in Hospitalized Patients: Prevalence and Prognostic Importance / W. Cheungpasitporn, C. Thongprayoon, Q. Qian // *Mayo Clin. Proc.* – 2015. – Vol. 90, № 8. – P. 1001-1010. – doi: 10.1016/j.mayocp.2015.04.023.
14. Kunutsor, S. K. Serum magnesium and risk of new onset heart failure in men: the Kuopio Ischemic Heart Disease Study / S. K. Kunutsor, H. Khan, J. A. Laukkanen // *Eur. J. Epidemiol.* – 2016. – Vol. 31, № 10. – P. 1035-1043. – doi: 10.1007/s10654-016-0164-4.
15. Serum magnesium, phosphorus, and calcium are associated with risk of incident heart failure: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study / P. L. Lutsey [et al.] // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2014. – Vol. 100, № 3. – P. 756-764. – doi: 10.3945/ajcn.114.085167.
16. Dominguez, L. Magnesium and Hypertension in Old Age / L. Dominguez, N. Veronese, M. Barbagallo // *Nutrients.* – 2020. – Vol. 13, № 1. – P. 139. – doi:10.3390/nu13010139.
17. Studies of magnesium in congenital long QT syndrome / K. Hoshino [et al.] // *Pediatr. Cardiol.* – 2002. – Vol. 23, № 1. – P. 41-48. – doi: 10.1007/s00246-001-0011-5.
18. Колоцей, Л. В. Генетическая вариабельность системы синтеза оксида азота в кардиомиоците – новый предиктор развития медикаментозно обусловленного синдрома удлиненного интервала QT на фоне антиаритмической терапии / Л. В. Колоцей, В. А. Снежицкий // *Кардиология в Беларуси.* – 2021. – Т. 13, № 6. – С. 998-1009. – doi 10.34883/PI.2021.13.6.013. – edn: NOSMBW.

References

1. Tangvoraphonkchai K, Davenport A. Magnesium and Cardiovascular Disease. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2018;25(3):251-260. doi: 10.1053/j.ackd.2018.02.010.
2. de Baaij JHF, Hoenderop JGJ, Bindels RJM. Magnesium in man: implications for health and disease. *Physiol Rev.* 2015;95(1):1-46. doi: 10.1152/physrev.00012.2014.
3. Reddy ST, Soman SS, Yee J. Magnesium Balance and Measurement. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2018;25(3):224-229. doi: 10.1053/j.ackd.2018.03.002.
4. Feng J, Wang H, Jing Z, Wang Y, Cheng Y, Wang W, Sun W. Role of Magnesium in Type 2 Diabetes Mellitus. *Biol Trace Elem Res.* 2020;196(1):74-85. doi: 10.1007/s12011-019-01922-0.
5. Erem S, Atfi A, Razzaque MS. Anabolic effects of vitamin D and magnesium in aging bone. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2019;193:105400. doi: 10.1016/j.jsbmb.2019.105400.
6. Gladkevich AV, Snezhitskiy VA, Tishkovskiy SV, Adomaitiene V, Leskauskas D, Medvedeva IV, Igumnov S, Arnoldussen E, Gladkevich EA, Bosker FJ, Raeva TV, Sannikov AG, Dorodneva EF. Rol magnija v patogeneze depressivnyh rasstrojstv, nekotoryh komorbidnyh zabojevanij i sposoby ih korrekcii [Role of magnesium in the pathogenesis of depressive disorders, some comorbid diseases and ways of their correction]. *Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta* [Journal of the Grodno State Medical University]. 2015;4(52):15-25. edn: VHEJWL. (Russian).
7. Del Gobbo LC, Imamura F, Wu JHY, de Oliveira Otto MC, Chiuev SE, Mozaffarian D. Circulating and dietary magnesium and risk of cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Am J Clin Nutr.* 2013;98(1):160-173. doi:10.3945/ajcn.112.053132.
8. White CM, Xie J, Chow MS, Kluger J. Prophylactic magnesium to decrease the arrhythmogenic potential of class III antiarrhythmic agents in a rabbit model. *Pharmacotherapy.* 1999;19(5):635-640. doi: 10.1592/phco.19.8.635.31528.
9. Deo R, Albert CM. Epidemiology and genetics of sudden cardiac death. *Circulation.* 2012;125(4):620-637. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.023838.
10. Drew BJ, Ackerman MJ, Funk M, Gibler WB, Kligfield P, Menon V, Philippides GJ, Roden DM, Zareba W. Prevention of torsade de pointes in hospital settings: a scientific statement from the American Heart Association and the American College of Cardiology Foundation. *Circulation.* 2010;121(8):1047-1060. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192704.
11. DiNicolantonio JJ, O'Keefe JH, Wilson W. Subclinical magnesium deficiency: a principal driver of cardiovascular disease and a public health crisis. *Open Heart.* 2018;5(1):e000668. doi: 10.1136/openhrt-2017-000668.
12. Zhang X, Xia J, Del Gobbo LC, Hruba A, Dai Q, Song Y. Serum magnesium concentrations and all-cause, cardiovascular, and cancer mortality among U.S. adults: Results from the NHANES I Epidemiologic Follow-up Study. *Clin Nutr.* 2018;37(5):1541-1549. doi: 10.1016/j.clnu.2017.08.021.

13. Cheungpasitporn W, Thongprayoon C, Qian Q. Dymagnesemia in Hospitalized Patients: Prevalence and Prognostic Importance. *Mayo Clin Proc.* 2015;90(8):1001-1010. doi: 10.1016/j.mayocp.2015.04.023.
14. Kunutsor SK, Khan H, Laukkanen JA. Serum magnesium and risk of new onset heart failure in men: the Kuopio Ischemic Heart Disease Study. *Eur J Epidemiol.* 2016;31(10):1035-1043. doi: 10.1007/s10654-016-0164-4.
15. Lutsey PL, Alonso A, Michos ED, Loehr LR, Astor BC, Coresh J, Folsom AR. Serum magnesium, phosphorus, and calcium are associated with risk of incident heart failure: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Am J Clin Nutr.* 2014;100(3):756-764. doi: 10.3945/ajcn.114.085167.
16. Dominguez L, Veronese N, Barbagallo M. Magnesium and Hypertension in Old Age. *Nutrients.* 2020;13(1):139. doi:10.3390/nu13010139.
17. Hoshino K, Ogawa K, Hishitani T, Kitazawa R. Studies of magnesium in congenital long QT syndrome. *Pediatr Cardiol.* 2002;23(1):41-48. doi: 10.1007/s00246-001-0011-5.
18. Kalatsei L, Snezhitskiy V. Geneticheskaja variabelnost sistemy sinteza oksida azota v kardiomiocyte – novyj prediktor razvitija medikamentozno obuslovlennogo sindroma udlinennogo intervala QT na fone antiaritmicheskoy terapii [Genetic variability of the system of nitrogen oxide synthesis in cardiomyocyte – a new predictor of the development of drug-induced long QT interval syndrome due to antiarrhythmic therapy]. *Kardiologija v Belarusi* [Cardiology in Belarus]. 2021;13(6):998-1005. doi 10.34883/PI.2021.13.6.013. edn: NOSMBW. (Russian).

PROGNOSTIC SIGNIFICANCE OF SERUM MAGNESIUM DEFICIENCY IN PATIENTS WITH HEART ARRHYTHMIAS TAKING CLASS III ANTIARRHYTHMIC DRUGS

L. V. Kalatsei, V. A. Snezhitskiy

Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

Aim: To determine the prevalence of serum magnesium deficiency in patients with ischemic heart disease and/or arterial hypertension and cardiac arrhythmias taking class III antiarrhythmic drugs and to establish the prognostic value of hypomagnesaemia for the development of drug-induced QT prolongation and ventricular arrhythmias.

Material and Methods: The study included 117 patients with ischemic heart disease and/or arterial hypertension and cardiac arrhythmias taking class III antiarrhythmic drugs (amiodarone or sotalol). All patients underwent clinical, laboratory and instrumental studies, including the determination of serum magnesium levels. Depending on the magnesium levels, all patients were divided into 3 groups. Group A (n=21) included patients with serum magnesium below the reference values (<0.75 mmol/l), group B (n=77) – patients with normal magnesium levels (0.75 – 1.0 mmol/l), group C (n=19) – those with magnesium levels above the reference values (≥ 1.0 mmol/l).

Results: The incidence of hypomagnesaemia among patients with cardiac arrhythmias was 18%. Serum magnesium levels significantly correlated with the intake of loop diuretics (R=-0.3, p=0.001). In patients with serum magnesium deficiency, higher values were observed for the duration of the corrected QT and JT interval (p<0.001), the interval T peak - T end (p<0.01), as well as the cardiac electrophysiological balance index (p<0.001). Magnesium level <0.75 mmol/l was associated with a risk of drug-induced QT interval prolongation greater than 500 ms in patients receiving antiarrhythmic therapy (OR - 5.87 [95% CI 2.45–13.99]), life-threatening ventricular arrhythmias (OR - 3.81 [95% CI 1.90-7.62]) and non-sustained polymorphic ventricular tachycardia (OR - 4.06 [95% CI 1.77-9.29]).

Conclusion: In patients with cardiac arrhythmias taking class III antiarrhythmic drugs, hypomagnesaemia is a predictor of the development of drug-induced QT interval prolongation and life-threatening ventricular arrhythmias including non-sustained polymorphic ventricular tachycardia. Routine determination of serum magnesium levels in patients taking antiarrhythmic drugs may be of value in predicting and preventing drug-induced life-threatening ventricular arrhythmias.

Keywords: *magnesium; hypomagnesaemia; class III antiarrhythmic drugs; drug-induced long QT syndrome; ventricular arrhythmias; polymorphic ventricular tachycardia.*

For citation: Kalatsei LV, Snezhitskiy VA. Prognostic significance of serum magnesium deficiency in patients with heart arrhythmias taking class III antiarrhythmic drugs. *Journal of the Grodno State Medical University.* 2022;20(4):380-386. <https://doi.org/10.25298/2221-8785-2022-20-4-380-386>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.
Financing. The study was performed without external funding.

Соответствие принципам этики. Исследование одобрено локальным этическим комитетом.
Conformity with the principles of ethics. The study was approved by the local ethics committee.

Об авторах / About the authors

*Колоцей Людмила Владимировна / Kolotsey Ludmila, e-mail: lkolotsey@mail.ru, ORCID: 0000-0001-5211-709X

Снежицкий Виктор Александрович / Snezhitskiy Viktor, e-mail: vsnezh@mail.ru, ORCID: 0000-0002-1706-1243

* – автор, ответственный за переписку / corresponding author

Поступила / Received: 21.04.2022

Принята к публикации / Accepted for publication: 01.07.2022