

Изучение влияния ингибиторов протонной помпы на развитие гипомagneмии у пациентов с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий на фоне вегетативной дисфункции синусового узла

Яков Григорьевич Божко*, Михаил Викторович Архипов,
Надежда Анатольевна Белоконова

Уральский государственный медицинский университет. Россия, 620028, Екатеринбург, ул. Репина, 3

Цель. Изучить влияние ингибиторов протонной помпы (ИПП) на развитие гипомagneмии у пациентов с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий (ФП) на фоне вегетативной дисфункции синусового узла (ВДСУ).

Материал и методы. В проспективное когортное исследование были включены 32 пациента с установленным диагнозом ВДСУ и часто рецидивирующей пароксизмальной формой ФП. Из них основную группу составили 17 пациентов, которые в течение 6 нед от момента первичного аритмологического приема принимали пантопразол в дозе 20 мг 2 р/сут по поводу диагностированных эрозий двенадцатиперстной кишки. Остальные 15 пациентов не принимали ИПП и составили группу контроля. Определение магния в цельной крови, плазме и форменных элементах осуществляли двукратно у всех пациентов – на первичном приеме и через 6 нед. Авторским методом, основанном на турбидиметрическом определении величины светопропускания в ходе гетерогенной реакции образования фосфатов магния в присутствии анализируемого лекарственного препарата или без него, была изучена комплексобразующая активность по отношению к магнию растворов различных ИПП: эзомепразола, пантопразола, рабепразола и омепразола.

Результаты. До приема ИПП статистически значимых различий по содержанию магния в крови пациентов основной и контрольной групп выявить не удалось. После приема пантопразола пациентами основной группы были обнаружены статистически значимые межгрупповые различия по показателям магния в цельной крови (0,48 [0,44-0,51] ммоль/л против 0,55 [0,5-0,61] ммоль/л; $p=0,01$) и его значениям в форменных элементах (0,52 [0,45-0,67] ммоль/л против 0,75 [0,65-1,2] ммоль/л; $p=0,009$). Анализ содержания магния у пациентов основной группы до и после приема пантопразола также продемонстрировал статистически значимое снижение внутриклеточных концентраций элемента (0,6 [0,51-1,0] ммоль/л против 0,52 [0,45-0,67] ммоль/л; $p=0,002$) и уменьшение его общего содержания в цельной крови (0,51 [0,45-0,59] ммоль/л против 0,48 [0,44-0,51] ммоль/л; $p=0,04$).

Для обоснования наблюдаемых эффектов экспериментально была подтверждена возможность образования прочных комплексных соединений между ионами магния и ИПП, причем, наибольшую активность продемонстрировали рабепразол и пантопразол (коэффициенты комплексобразования на единицу общего органического углерода – 1,5 и 0,72, соответственно), а наименьшую – омепразол и эзомепразол (0,04 и 0,09, соответственно).

Заключение. Снижение содержания магния в цельной крови и в форменных элементах у пациентов с пароксизмальной формой ФП на фоне ВДСУ было опосредовано 6-ти недельным приемом пантопразола в дозе 20 мг 2 р/сут для лечения сопутствующих эрозий двенадцатиперстной кишки. При выборе ИПП у пациентов аритмологического профиля с сопутствующей гастродуоденальной патологией целесообразно руководствоваться комплексобразующей активностью лекарственных препаратов по отношению к ионам магния: наиболее выраженное металл-лигандное взаимодействие с магнием проявили рабепразол и пантопразол, а наименьшее – омепразол и эзомепразол.

Ключевые слова: ингибиторы протонной помпы, гипомagneмия, пароксизмальная форма фибрилляции предсердий, вегетативная дисфункция синусового узла, комплексобразование.

Для цитирования: Божко Я.Г., Архипов М.В., Белоконова Н.А. Изучение влияния ингибиторов протонной помпы на развитие гипомagneмии у пациентов с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий на фоне вегетативной дисфункции синусового узла. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2019;15(6):840-846. DOI:10.20996/1819-6446-2019-15-6-840-846

Study of the Effect of Proton Pump Inhibitors on the Development of Hypomagnesemia in Patients with Paroxysmal Atrial Fibrillation on the Background of Autonomic Sinus Node Dysfunction

Yakov G. Bozhko*, Mikhail V. Arkhipov, Nadezhda A. Belokonova
Ural State Medical University. Repina ul. 3, Ekaterinburg, 620028 Russia

Aim. To study the effect of proton pump inhibitors (PPIs) on the development of hypomagnesemia in patients with paroxysmal atrial fibrillation (AF) on the background of autonomic sinus node dysfunction (ASND).

Material and methods. A prospective cohort study included 32 patients with an established diagnosis of ASND and often recurrent paroxysmal AF. The main group consisted of 17 patients who took pantoprazole at a dose of 20 mg 2 times a day as treatment of diagnosed duodenal erosions within 6 weeks from the time of the initial visit to an arrhythmologist. The remaining 15 patients did not take PPIs and were included in the control group. The determination of magnesium in whole blood, plasma and formed elements was carried out twice in all patients – at the initial visit and after 6 weeks.

In addition, in the experiment, complex-forming activity of solutions of various PPIs (esomeprazole, pantoprazole, rabeprazole and omeprazole) with respect to magnesium ions was studied. The author's method was used, based on turbidimetric determination of the light transmission during the heterogeneous reaction of the formation of magnesium phosphates in the presence of the analyzed drug or without it.

Results. There were no significant differences in the magnesium content in the blood of patients of the main and control groups before taking PPIs. After taking of pantoprazole by the patients of the main group there were significant differences between main and control groups in magnesium in whole blood (0.48 [0.44-0.51] mmol/l vs 0.55 [0.5-0.61] mmol/l, $p=0.01$) and its values in formed elements (0.52 [0.45-0.67] mmol/l vs 0.75 [0.65-1.2] mmol/l, $p=0.009$). Analysis of magnesium content in patients of the main group before and after taking of pantoprazole also showed a significant decrease in intracellular concentrations of the element (0.6 [0.51-1.0] mmol/l vs 0.52 [0.45-0.67] mmol/l, $p=0.002$), as well as decrease in its total content in whole blood (0.51 [0.45-0.59] mmol/l vs 0.48 [0.44-0.51] mmol/l, $p=0.04$).

To substantiate the observed effects it was experimentally proved the possibility of formation of strong complex compounds between the ions of magnesium and PPIs: the highest activity was demonstrated by rabeprazole and pantoprazole (coefficients of complex formation per unit of total organic carbon – 1.5 and 0.72, respectively) and the lowest – omeprazole and esomeprazole (0.04 and 0.09, respectively).

Conclusion. A decrease of magnesium content in whole blood and formed elements in patients with paroxysmal AF on the background of ADSN was mediated by a six-week intake of pantoprazole in a dose of 20 mg 2 times a day for the treatment of concomitant erosion of the duodenum. When choosing PPIs for arrhythmological patients with concomitant gastro-duodenal pathology, it is advisable to be guided by the complexing activity of drugs with respect to magnesium ions: the most pronounced metal-ligand interaction with magnesium was shown by rabeprazole and pantoprazole, and the least – omeprazole and esomeprazole.

Keywords: proton pump inhibitors, hypomagnesemia, paroxysmal atrial fibrillation, autonomic dysfunction of sinus node, complex formation.

For citation: Bozhko Y.G., Arkhipov M.V., Belokonova N.A. Study of the Effect of Proton Pump Inhibitors on the Development of Hypomagnesemia in Patients with Paroxysmal Atrial Fibrillation on the Background of Autonomic Sinus Node Dysfunction. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2019;15(6):840-846. DOI:10.20996/1819-6446-2019-15-6-840-846

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): yakov-bozhko@yandex.ru

Received / Поступила: 08.08.2019

Accepted / Принята в печать: 19.08.2019

Ингибиторы протонной помпы (ИПП) – высокоэффективный класс лекарственных средств, используемый для лечения кислотозависимых заболеваний желудочно-кишечного тракта. Несмотря на широкое распространение ИПП в клинической практике, а также имеющийся профиль их безопасности, в литературе периодически появляются сведения, касающиеся возникновения нежелательных эффектов на фоне длительного применения препаратов данного класса [1,2]. В частности, одним из обсуждаемых побочных эффектов является развитие у пациентов гипомagneмии, что отмечалось в результатах ряда исследований [3-5]. Однако наблюдательный характер данных работ не позволяет в полной мере выделить группы пациентов, для которых наблюдаемое явление может иметь принципиально важное клиническое значение. Кроме того, нам не удалось встретить публикаций, объясняющих возможный механизм возникновения гипомagneмии на фоне длительного приема ИПП.

На сегодняшний день исследования [6-8] убедительно свидетельствуют о значимой роли гипомagneмии в увеличении риска развития и рецидивирования фибрилляции предсердий (ФП). При этом именно пациентам аритмологического профиля нередко длительно назначают ИПП для снижения риска возникновения желудочно-кишечных кровотечений на фоне антикоагулянтной терапии, а также для лечения сопутствующих эрозивно-язвенных поражений желудка и двенадцатиперстной кишки, которые способствуют прогрессированию нарушений сердечного ритма парасимпатического генеза. При отсутствии структурного поражения сердца именно вегетативные влияния в регуляции сердечного ритма приобретают первостепенное значение. В данном случае активация блуждающего нерва первоначально приводит к возникновению брадикардии, на фоне которой некомпенсирован-

ность симпатического ответа, укорочение потенциала действия предсердной ткани, а также развитие феномена «поствагальной тахикардии» приводят к пароксизмальным нарушениям сердечного ритма, в частности, к ФП [9,10]. Принимая во внимание, что гипомagneмия и ваготония являются взаимосвязанными факторами, их совокупный вклад в развитие вегетативной дисфункции синусового узла (ВДСУ) представляется достаточно весомым [11]. Исходя из вышесказанного, изучение влияния ИПП на развитие гипомagneмии у пациентов с пароксизмальной формой ФП на фоне ВДСУ представляет значимый научный и практический интерес.

Цель исследования: изучить влияние ИПП на развитие гипомagneмии у пациентов с пароксизмальной формой ФП на фоне ВДСУ.

Материал и методы

В проспективное когортное исследование были включены 32 пациента без клинических проявлений ишемической болезни сердца (ИБС) с установленным диагнозом ВДСУ и часто рецидивирующей пароксизмальной формой ФП. Из них основную группу составили 17 пациентов, которые в течение 6 нед от момента первичного аритмологического приема принимали пантопразол в дозе 20 мг 2 р/сут по поводу диагностированных эрозий двенадцатиперстной кишки [12]. Остальным 15 пациентам (группа контроля) не были назначены ИПП ввиду отсутствия эрозивно-язвенного поражения желудочно-кишечного тракта. Всем пациентам для исключения клинических проявлений ИБС были проведены нагрузочные пробы, эхокардиографическое исследование, суточное мониторирование электрокардиограммы по Холтеру (ХМ-ЭКГ). При анализе ХМ-ЭКГ особое внимание уделяли оценке вариабельности ритма сердца (ВРС). В качестве метода

Table 1. Clinical and demographic characteristics of patients

Таблица 1. Клинико-демографические характеристики пациентов

Параметр	Основная группа (n=17)	Контрольная группа (n=15)	p
Женщины, n (%)	12(70)	12(80)	0,54
Возраст, годы	67,2±3,4	66,1±4,2	0,89
Курение, n (%)	3(17)	2(13)	0,74
Сахарный диабет, n (%)	3(17)	2(13)	0,74
Гипотиреоз, n (%)	8(47)	4(27)	0,24
Потребление алкоголя, n (%)	3(17)	1(7)	0,35
Ишемическая болезнь сердца, n (%)	0(0)	0(0)	1
Гипертоническая болезнь, n (%)	22(100)	13(100)	1
ИМТ, кг/м ²	29,7±2,13	29,2±1,89	0,44
СКФ, мл/мин/1,73м ²	76,5±7,4	76,2±6,9	0,88
CHA ₂ DS ₂ -VASc, балл	3,15±1,05	2,99±1,2	0,56
HAS-BLED, балл	2,31±0,62	2,26±0,55	0,64

Данные представлены в виде M±m если не указано иное
 ИМТ – индекс массы тела, СКФ – скорость клубочковой фильтрации

верификации эрозий двенадцатиперстной кишки у пациентов, которые вошли в состав основной группы, применяли эзофагогастродуоденоскопию. Определение магния в цельной крови, плазме и форменных элементах осуществляли двукратно: у всех пациентов после забора крови на первичном аритмологическом приеме, а также через 6 нед после приема ИПП пациентами основной группы. Важным критерием исключения из исследования являлось наличие приема ИПП и/или препаратов магния в течение года до момента включения в исследование. Пациенты, составившие основную группу исследования, имели отрицательный результат по морфологическому определению *Helicobacter pylori*, что исключало применение сопутствующей эрадикационной терапии. Кроме того, в течение проспективного наблюдения исключалась любая направленная коррекция дисэлектролитных нарушений. Модифицированное спектрофотометрическое определение магния в плазме крови и форменных элементах осуществляли с использованием стандартного реактива «Магний-ново» (Вектор-Бест, Новосибирск) на ультрафиолетовом спектрофотометре фирмы «Leki» (Финляндия). Для определения магния в цельной крови применяли метод масс-спектрометрии с индуктивно связанной плазмой. Авторским методом [13], основанном на турбидиметрическом определении величины светопропускания в ходе гетерогенной реакции образования фосфатов магния в присутствии анализируемого лекарственного препарата или без него, была изучена комплексообразующая активность по отношению к магнию растворов различных ИПП для внутривенного введения: эзомепразола, пантопразола, рабепразола и омепразола. При расчете коэффициента комплексообразующей активности (Ka) лекарственных препаратов на единицу общего органического углерода

(ООУ) использовали сопоставление с известным комплексообразователем – динатриевой солью этилендиаминтетрауксусной кислоты (трилон Б). Статистическая обработка результатов производилась в программном пакете SPSS 16.0. Описательная статистика включала расчет долей от целого (%), среднего арифметического значения (M) и стандартного отклонения (m), медианы (Me), 25-го и 75-го перцентилей (25-75%). При оценке статистической значимости межгрупповых различий использовали критерий Манна-Уитни. Ошибка первого рода признавалась статистически значимой при $p < 0,05$.

Результаты

Основные клинико-демографические характеристики пациентов представлены в табл. 1.

Частота возникновения симптомов, связанных с пароксизмами ФП, у пациентов из исследуемых групп представлена на рис. 1. Пациенты основной группы в течение месяца значительно чаще отмечали у себя симптомы пароксизмальной ФП по сравнению с пациентами из группы контроля. Как правило, пароксизмы ФП возникали в вечернее и ночное время, продолжались от нескольких часов до суток, и купировались спонтанно.

Результаты оценки ВРС по данным ХМ-ЭКГ (табл. 2) свидетельствуют об усилении парасимпатических влияний на регуляцию ритма сердца в обеих группах, что отражает увеличение показателей концентрации сердечного ритма (rMSSD) и активности парасимпатической нервной системы (PNN 50). Статистически значимо большие значения по данным параметрам были получены у пациентов основной группы, что возможно объяснить с позиции усиления ваготонии при наличии диагностированных эрозий двенадцатиперст-

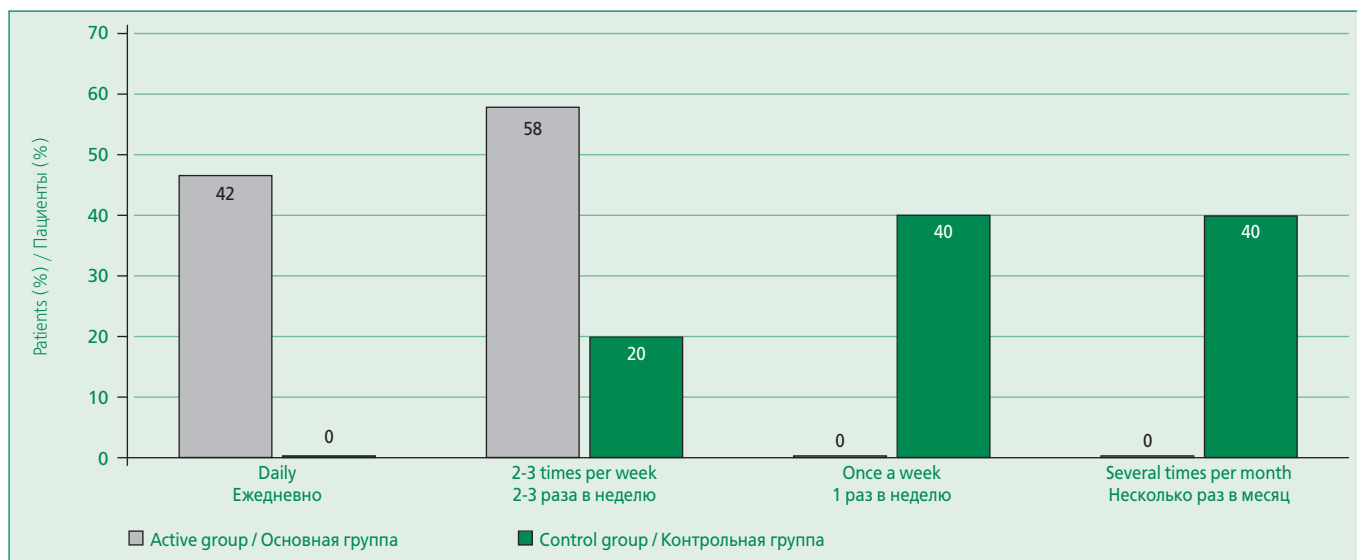


Figure 1. Frequency of atrial fibrillation related symptoms

Рисунок 1. Частота возникновения симптомов, связанных с пароксизмами ФП

ной кишки. Умеренное снижение циркадного индекса (ЦИ) в группах в большей степени обусловлено «ночным» типом пароксизмов ФП и ригидностью фоновой брадикардии.

В табл. 3 представлены результаты определения магния в плазме крови, форменных элементах, а также в цельной крови до и после назначения ИПП пациентам основной группы.

Обсуждение

Изначально при определении содержания магния различными методами статистически значимых различий между группами по исследуемым лабораторным показателям выявить не удалось. После приема ИПП пациентами основной группы были обнаружены статистически значимые межгрупповые различия по показателям магния в цельной крови и его значениям в форменных элементах, что объяснимо фактом снижения концентраций данного иона у пациентов основной группы при их неизменности у пациентов в

группе контроля. При этом не найдено статистически значимого различия в содержании магния в плазме крови у пациентов исследуемых групп, что может быть обусловлено существенно меньшей чувствительностью традиционного метода, основанного на определении плазменных концентраций элемента [14].

Внутригрупповой анализ изменения содержания магния у пациентов, принимавших 6-недельный курс пантопразола в дозе 20 мг 2 р/сут, продемонстрировал статистически значимое снижение внутриклеточных концентраций магния и общего содержания элемента в цельной крови в основной группе. Важно, что определение магния в цельной крови было проведено как подтверждающее исследование, основанное на использовании сверхчувствительного метода с минимальной погрешностью измерений – масс-спектрометрии с индуктивно связанной плазмой. Однако и более простой в исполнении метод спектрофотометрического определения внутриклеточного содержания магния также позволил выявить

Table 2. Indicators of heart rate variability according to daily ECG monitoring

Таблица 2. Показатели ВРС по данным ХМ-ЭКГ

Параметр	Нормативное значение	Основная группа (n=17)	Контрольная группа (n=15)	p
ЦИ	1,2-1,4	0,98 (0,90-1,12)	1,1(0,95-1,12)	0,27
rMSSD, мс	24±7	34 (31,5-35,5)	29 (26-36)	0,03
PNN50, %	4±5	16 (13,5-16)	11 (9-14)	0,004
SDNN, мс	124±22	155 (145,5-164)	154 (143-163)	0,66

Данные представлены в виде M±m или Me (25-75%)
ECG – Electrocardiography
ВРС – вариабельность сердечного ритма, ХМ-ЭКГ – суточное мониторирование электрокардиограммы по Холтеру, ЦИ – циркадный индекс, rMSSD – среднеквадратичное (root-mean-square) различие между продолжительностью соседних синусовых интервалов R-R, PNN50 – доля соседних синусовых интервалов R-R, которые различаются более чем на 50 мс, SDNN – стандартное отклонение от средней длительности всех синусовых интервалов R-R

Table 3. Magnesium levels in patients initially and after treatment with proton pump inhibitors

Таблица 3. Магний у пациентов исследуемых групп до и после назначения ИПП

Параметр	Исходно		После назначения ИПП	
	Основная группа (n=17)	Контрольная группа (n=15)	Основная группа (n=17)	Контрольная группа (n=15)
Магний в плазме, ммоль/л	0,84(0,82-0,85)	0,82(0,81-0,84)	0,83(0,82-0,84)	0,82(0,81-0,85)
Магний в форменных элементах, ммоль/л	0,6(0,51-1,0)	0,73(0,62-1,3)	0,52(0,45-0,67)***	0,75(0,65-1,2)
Магний в цельной крови, ммоль/л	0,51(0,45-0,59)	0,56(0,5-0,61)	0,48(0,44-0,51)**	0,55(0,5-0,61)

*p<0,05, **p<0,01 по сравнению с исходным значением в той же группе, ***p<0,01 по сравнению с аналогичным значением в противоположной группе
ИПП – ингибитор протонной помпы

электролитные изменения, произошедшие у пациентов после приема ИПП.

Наблюдаемая у пациентов в нашем исследовании ВДСУ представляет собой нарушение автоматизма синусового узла и/или синоатриальной проводимости, вызванной влияниями вегетативной нервной системы на регуляцию ритма сердца при отсутствии его органического поражения. По данным В.А. Шульман с соавт. частота встречаемости различных форм дисфункции синусового узла составляет не более 0,0296%, при этом большая часть из них вызвана органическими причинами [15]. При данной патологии пароксизмы тахикардий, в частности, ФП возникают на фоне вагус-опосредованной брадикардии. Несмотря на то, что оба отдела вегетативной нервной системы способны спровоцировать ФП, в экспериментальных моделях холинергическая стимуляция чаще становилась ведущим фактором спонтанной инициации аритмии, в то время как адренергическая стимуляция выступала лишь модулятором, поддерживающим возникновение и развитие холинергически опосредованной ФП [16]. В патофизиологии ВДСУ одним из важных аспектов является гипомагниемия, что объясняется влиянием магния на увеличение абсолютной и укорочение относительной рефрактерности кардиомиоцитов [17]. В норме содержание магния внутри форменных эле-

ментов должно не менее чем в 2 раза превышать его содержание в плазме [18]. Из полученных нами данных следует, что до назначения ИПП все пациенты с пароксизмальной формой ФП и ВДСУ уже имели гипомагниевое состояние, достаточно точно верифицируемое по внутриклеточным концентрациям элемента. При том, что необходимость лечения эрозий двенадцатиперстной кишки у пациентов, составивших основную группу исследования, не вызывает сомнений, факт дополнительного усугубления гипомагниемии после применения достаточно длительного курса пантопразола первоначально поставил вопрос о целесообразности минимизации курса ИПП в данной клинической ситуации, а затем – о необходимости разработки подхода к выбору ИПП в случае их назначения пациентам аритмологического профиля.

Авторы исследования предположили, что наблюдаемое снижение магния у пациентов основной группы можно объяснить с позиции образования прочных комплексных соединений между ионами магния и ИПП, которые, в свою очередь, затрудняют всасывание макроэлемента, замедляют его внутриклеточный транспорт и способствуют быстрому выведению из организма. Комплексообразование в данном случае представляется возможным за счет наличия в структуре молекул ИПП активных фторидных центров.

Table 4. Assessment of complexing activity of various proton pump inhibitors to magnesium

Таблица 4. Определение комплексообразующей активности различных ИПП по отношению к магнию

Вещество	Концентрация ООУ в растворе при определении Ка, г/л	Изменение светопропускания в системе (ΔТ)	Ка	Ка в перерасчете на содержание ООУ
Контрольный опыт	0	28,7	–	–
Трилон Б	0,4	0	1	1
Эзомепразол	0,4	26,2	0,09	0,09
Пантопразол	0,3	13,5	0,54	0,72
Рабепразол	0,2	7,6	0,75	1,5
Омепразол	0,4	27,5	0,04	0,04

ООУ – общий органический углерод, Ка – комплексообразующая активность, ИПП – ингибитор протонной помпы

В ходе эксперимента *in vitro* было определено, что исследованные ИПП обладают разной комплексобразующей активностью по отношению к ионам магния (табл. 4): наибольшее взаимодействие с магнием проявили рабепразол и пантопразол, а наименьшее – эзомепразол и омепразол.

Известно, что среди представленных в таблице ИПП рабепразол является изначально активным метаболитом. По нашим данным коэффициент комплексобразующей активности рабепразола составил 1,5, что по степени проявления лигандных свойств сопоставимо с известным сильным комплексобразователем трилоном Б. Обнаруженная активность рабепразола согласуется данными систематического обзора E. Hoorn с соавт. [5], где данный ИПП в большей степени потенцировал развитие дефицита магния.

Среди неактивных метаболитов наиболее выраженное комплексобразующее взаимодействие с ионами магния показал пантопразол, который был использован нами в клинической части исследования. Вероятно, что в процессе фармакокинетических преобразований данного лекарственного препарата обнаруженный эффект способен значительно усиливаться, что в большей степени могло повлиять на снижение внутриклеточных концентраций магния и содержание элемента в цельной крови у пациентов основной группы.

Эзомепразол и омепразол, являясь структурными изомерами друг к другу, показали наименьшую способность к образованию прочных комплексов с ионами магния.

Стоит отметить, что использованная в работе методика [13] представляет интерес для определения и сопоставления комплексобразующих свойств других групп лекарственных препаратов, применяющихся для лечения пациентов аритмологического профиля.

References / Литература

1. Heidelbaugh J.J. Proton pump inhibitors and risk of vitamin and mineral deficiency. *Therapeutic Advances in Drug Safety*. 2013;4(3):125-33. DOI: 10.1177/2042098613482484.
2. Andersen B.N., Johansen P.B., Abrahamsen B. Proton pump inhibitors and osteoporosis. *Curr Opin Rheum*. 2016;28(4):420-5. DOI:10.1097/BOR.0000000000000291.
3. Cheungpasitporn W., Thongprayoo C., Kittanamongkolchai W., et al. Proton pump inhibitors linked to hypomagnesemia: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Ren Fail*. 2015;37(7):21237-41. DOI:10.3109/0886022X.2015.1057800.
4. Kieboom B.C., Kieffe-de Jong J.C., Eijgelsheim M., et al. Proton pump inhibitors and hypomagnesemia in the general population: a population-based cohort study. *Am J Kidney*. 2015;66(5):775-82. DOI: 10.1053/j.ajkd.2015.05.012.
5. Hoorn E., van der Hoek J., de Man R.A., et al. A case series of proton pump inhibitor-induced hypomagnesemia. *Am J Kidney Dis*. 2010;56:112-6. DOI: 10.1053/j.ajkd.2009.11.019.
6. Markovits N., Kurnik D., Halkin H., et al. Database evaluation of the association between serum magnesium levels and the risk of atrial fibrillation in the community. *Int J Cardiol*. 2015;205:142-6. DOI:10.1016/j.ijcard.2015.12.014.
7. Ganga H.V., Noyes A., White C.M., Kluger J. Magnesium adjunctive therapy in atrial arrhythmias. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2013;36(10):1308-18. DOI: 10.1111/pace.12189.
8. Khan A.M., Lubitz S.A., Sullivan L.M. Low serum magnesium and the development of atrial fibrillation in the community: the Framingham heart study. *Circulation*. 2013;127(1):33-8. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.082511.
9. Burke G.H., Calaresu F.R. An experimental analysis of the tachycardia that follows vagal stimulation. *J Physiol*. 1972;226(2):491-510. DOI:10.1113/jphysiol.1972.sp009995.

Ограничение исследования: при интерпретации полученных данных следует учитывать небольшой объем выборки, что, с учетом дизайна исследования (нерандомизированное, плацебо-неконтролируемое), может оказать влияние на его мощность. Это требует проведения дальнейших более масштабных проспективных наблюдений в русле обозначенной тематики.

Заключение

Таким образом, в проведенном исследовании снижение содержания магния в цельной крови и в форменных элементах у пациентов с пароксизмальной формой ФП на фоне ВДСУ было опосредовано 6-ти недельным приемом пантопразола в дозе 20 мг 2 р/сут для лечения *Helicobacter pylori* негативных эрозий двенадцатиперстной кишки. В этой связи целесообразно существенно минимизировать курс ИПП для пациентов с нарушениями сердечного ритма и сопутствующей гастродуоденальной патологией, а при выборе препаратов руководствоваться их комплексобразующей активностью по отношению к ионам магния: наиболее выраженное металл-лигандное взаимодействие с магнием *in vitro* проявили рабепразол и пантопразол, а наименьшее – омепразол и эзомепразол.

Способ оценки комплексобразующих свойств лекарственных препаратов по отношению к ионам магния представляет интерес для прогнозирования влияния их применения на развитие гипомagneмии у пациентов с пароксизмальными нарушениями сердечного ритма, в частности, с фибрилляцией предсердий.

Конфликт интересов. Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Disclosures. All authors have not disclosed potential conflicts of interest regarding the content of this paper.

10. Dokos S., Celler B.G., Lovell N.H. Simulations of postvagal tachycardia at the single cell pacemaker level: a new hypothesis. *Ann Biomed Eng*. 1997;25(5):769-82. DOI:10.1007/bf02684161.
11. Bozhko Y.G., Molodykh S.V., Arkhipov M.V., Belokonova N.A. Clinical and functional peculiar features of atrial fibrillation in patients with sinus node dysfunction and vagotonia before and after implantation of a dual-chamber pacemaker. *Journal of Arrhythmology*. 2018;94:5-10 (In Russ.) [Божко Я.Г., Молодых С.В., Архипов М.В., Белоконова Н.А. Клинико-функциональные особенности фибрилляции предсердий у пациентов с синдромом дисфункции синусового узла и ваготонией до и после имплантации двукамерного электрокардиостимулятора. Вестник Аритмологии. 2018;94:5-10]. DOI: 10.25760/VA-2018-94-17-21.
12. Ivashkin V.T., Sheptulin A.A., Mayev I.V., et al. Clinical recommendations of the Russian Gastroenterological Association for the diagnosis and treatment of peptic ulcer. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology and Coloproctology*. 2016; 26(6):40-54 (In Russ.) [Ивашкин В. Т., Шептулин А.А., Маев И.В., др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению язвенной болезни. Российский Журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии и Колопроктологии. 2016;26(6):40-54]. DOI:10.22416/1382-4376-2016-6-32-39.
13. Belokonova N.A., Izmozherova N.V., Bakhtin V.M. Method for evaluating the complexing properties of drugs with respect to magnesium. Patent 2680519, Russian Federation. Jul 11, 2017 (In Russ.) [Белоконова Н.А., Изможерова Н.В., Бахтин В.М. Способ оценки комплексобразующих свойств лекарственных веществ по отношению к соединениям магния Патент 2680519, Российская Федерация. 07.11.2017].

14. Gromova O.A. About the diagnosis of magnesium deficiency. *Archive of Internal Medicine*. 2014;2(16):5-10 (In Russ.) [Громова О.А. Одиагностике дефицита магния. *Архив Внутренней Медицины*. 2014;2(16):5-10].
15. Shulman V.A., Egorov D.F., Matyushin G.V., et al. Sick sinus syndrome weakness syndrome. Saint Petersburg: Publishing house of St. Petersburg center for surgery of arrhythmias and pacing; 1995 (In Russ.) [Шульман В.А., Егоров Д.Ф., Матюшин Г.В. и др. Синдром слабости синусового узла. СПб.: Изд-во СПб центра хирургии аритмий и ЭКС; 1995].
16. Linz D., Elliott A.D., Hohl M., et al. Role of autonomic nervous system in atrial fibrillation. *Int J Cardiol*. 2019;287:181-8. DOI:10.1016/j.ijcard.2018.11.091.
17. Mubagva K., Gwanyanya A., Zakharov S., et al. Regulation of cation channels in cardiac and smooth muscle cells by intracellular magnesium. *Arch Biochem Biophys*. 2007;458:73-9. DOI:10.1016/j.abb.2006.10.014.
18. Bozhko Y.G., Arkhipov M.V., Belokonova N.A., et al. Clinical and methodological aspects in the diagnosis of magnesium deficiency in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Kazan Medical Journal*. 2019;100(2):197-203 (In Russ.) [Божко Я.Г., Архипов М.В., Белоконова Н.А. и др. Клинико-методологические аспекты в диагностике дефицита магния у пациентов с пароксизмальной фибрилляцией предсердий. *Казанский Медицинский Журнал*. 2019;100(2):197-203]. DOI:10.17816/KMJ2019-197

About the Authors:

Yakov G. Bozhko – Post-Graduate Student, Chair of Therapy, Ural State Medical University

Mikhail V. Arkhipov – MD, PhD, Professor, Head of Chair of Therapy, Ural State Medical University

Nadezhda A. Belokonova – PhD (in Engineering), Associate Professor, Head of Chair of General Chemistry, Ural State Medical University

Сведения об авторах:

Божко Яков Григорьевич – аспирант, кафедра терапии ФПК и ПП, Уральский государственный медицинский университет

Архипов Михаил Викторович – д.м.н., профессор, зав. кафедрой терапии ФПК и ПП, Уральский государственный медицинский университет

Белоконова Надежда Анатольевна – д.т.н., доцент, зав. кафедрой общей химии, Уральский государственный медицинский университет