

2. Hollenberg SM. Vasoactive drugs in circulatory shock. Am J Respir Crit Care Med. 2011 Apr 1;183(7):847-55. doi: 10.1164/rccm.201006-0972CI. Epub 2010 Nov 19. Review. PubMed PMID: 21097695.
3. Holmes CL. Vasoactive drugs in the intensive care unit. Curr Opin Crit Care 2005;11:413-7.
4. Kumar S., Boulton A.J., Besk-Nielsen H., Berthezene F. et al. Troglitazone an insulin action enhancer, improves metabolic control in NIDDM patients. Troglitazone study Group. // Diabetologia, 1996, v.39, N.6, p.701-9.
5. Ruffolo RR Jr, Nichols AJ, Stadel JM, et al. Pharmacological and therapeutic applications of alpha2-adrenoceptor subtypes. Annu Rev Pharmacol Toxicol 1993;32:243-79.
6. Shoemaker WC. Temporal physiologic patterns of shock and circulatory dysfunction based on early descriptions by invasive and noninvasive monitoring. New Horiz 1996;4:300.
7. Гикавый В.И. Фармакологическая коррекция расстройств кровообращения и кислородного баланса при острых артериальных гипотензиях. // Автореф. дис. докт. мед. наук. Л.1987. с.35
8. Мухин Е.А., В.И.Гикавый., Б.И.Парий // «Гипертензивные средства». Кишинёв «Штиинца», 1983, p.89.
9. Парий Б.И. «Сравнительная фармакологическая характеристика этирона, адrenomиметиков и их комбинаций» // Авторефер. кандидат. дис. Кишинев, 1973

MAGNEZIUL ȘI PREPARATELE MEDICAMENTOASE
Lilia Podgurschi, Victor Ghicavii, Ina Pogonea, Lucia Țurcan
 Catedra Farmacologie și Farmacologie clinică
 Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie “N. Testemițanu”

Summary

Magnesium and drugs

Magnesium deficiency may be caused by many diseases: cardiovascular, pulmonary, gastrointestinal, renal, oncology diseases, and social factors as stress, smoking, alcohol, caffeine etc. Factors that may affect body magnesium depo are many medicinal preparations used to treat the diseases. About 50 medicinal preparations can cause hypomagnesaemia. The diagnosis of hypomagnesaemia is often difficult because its expression is masked by the pathologies already present. Risk factors (dose and duration of treatment, age, concomitant diseases as: renal failure, malabsorption syndrome) can often aggravate complications of hypomagnesaemia. Important external factors are the use of water and a low diet in magnesium. All these factors have different mechanism of causing hipomagnezaemia, so it is necessary the monitoring of the magnesium in the body with prophylactic and therapeutic aims, making the necessary correction with magnesium drugs.

Rezumat

Insuficiența magneziului poate fi cauzat de mai multe maladii: cardiovasculare, pulmonare, gastrointestinale, renale, oncologice, la fel și de factorii de stres, fumat, alcool, cafeină etc. Printre factorii care pot influența nivelul magneziului în organism pot fi și unele preparate medicamentoase care se administrează în tratamentul maladiilor. Aproximativ 50 de remedii medicamentoase pot provoca hipomagneziemie. Diagnosticul hipomagneziemiei deseori este dificil, deoarece aseasta poate fi mascată de maladia prezentă. Factorii de risc (doza și durata tratamentului, vârsta, patologiile concomitente ca: insuficiența renală, sindromul malabsorbției etc.) pot agrava complicațiile hipomagneziemiei. Printre factorii externi pot fi apa și dietele cu nivel redus de magneziu. Toți acești factori prin diferite mecanisme produc hipomagneziemie, prin urmare este necesară monitorizarea magneziului în organism cu scop atât profilactic cât și terapeutic, efectuând corecția necesară cu preparatele de magneziu.

Actualmente este bine cunoscut rolul important al magneziului (Mg^{2+}) în procesele vitale ale organismului. În organismul unui adult se găsește aproximativ 25 g magneziu, dintre care 60% în țesutul osos, 20% - în cel muscular și 20% în țesuturile moi și ficat. Dintre cele enumerate 90% magneziu este plasat intracelular și doar 10% - extracelular. Deficitul de Mg^{2+} în organism poate contribui la diverse dereglări sistemice cu apariția unui șir de complicații, care uneori sunt cauza sfârșitului letal (aritmii ventriculare, spasmul coronarian, moartea subită).

Deficitul de Mg^{2+} poate fi primar (genetic determinat) și secundar (alimentar, iatrogen). Primar poate fi întâlnit la pacienții cu patologie renală și la persoanele care folosesc în cantități excesive sarea de bucătărie.

Hipomagnezemia se poate dezvolta în urma a două tipuri de factori:

A. Cauzele hipomagnezimei dependente de condițiile vieții și anume de a) absorbția dificilă a Mg^{2+} ; b) majorarea pierderilor și c) creșterea necesității nictemirale: insuficiența alimentară; dieta hipocalorică în lupta cu obezitatea; stresul (acut și cronic); supraefortul fizic; hipodinamia; temperatura înaltă (clima caldă, sauna,); abuz de alcool; graviditatea și lactația; contracepția hormonală;

B. Cauzele hipomagnezimei dependente de procesul patologic: dereglarea absorbției în urma modificărilor de vârstă și maladiile tractului digestiv (sindromul de malabsorbție, dismicrobism etc.); diabetul zaharat și complicațiile lui; hiperglicemia; acidoza renală și litiaza renală; hipercorticism; hipercatecolamie; hiperaldosteronism; hipertireoză; hiperparatireoză; hiper calciemia; hipertensiunea arterială; infarctul miocardic; insuficiența cardiacă; obezitatea; utilizarea glicozidelor cardiace, diureticelor, glucocorticoizilor, citostaticelor etc.

Deficitul de Mg^{2+} poate fi provocat de stresul acut, cronic, stresul produs de zgomot și în timpul acțiunilor militare etc. Hipermagnezemia produsă de stresul acut diminuează activitatea receptorilor melastatinici 6 a canalelor rapide Mg^{2+} (TRPM6). Aceștea din urmă diminuează reabsorbția Mg^{2+} din rinichi, producând hipermagnezemie și în același timp se încetinește absorbția Mg^{2+} din tractul gastro-intestinal [9,10]. Stresul cronic pe de o parte intensifică eliminarea Mg^{2+} prin urină și încetinește absorbția lui din tractul digestiv, pe de altă parte crește necesitatea în Mg^{2+} a organismului în urma activării sistemului simpatic și a intensificării lipolizei, la fel și utilizarea excesivă a ATP-ului [3,5].

Deficitul de magneziu poate fi cauza numeroaselor maladii: cardio-vasculare, pulmonare, gastro-intestinale, renale, oncologice [8,12,13,14]. Insuficiența de magneziu contribuie la progresarea constricției vaselor coronare în urma creșterii Ca^{2+} intracelular, formarea de radicali liberi și a citochinelor proinflamatorii. Paralel acest proces decurge cu diminuarea potasiului intracelular, în special pe fondalul hipertensiunii arteriale și a alcoolizmului [4]. Toate acestea contribuie la apariția cardiopatiei ischemice, hiperglicemiei, aterosclerozei, insuficienței cardiace [6]. O particularitate clinică de decurgere a infarctului miocardic acut este lipsa sindromului algic, ce face dificil diagnosticul și respectiv acordarea ajutorului la timp. Dezechilibrul Mg^{2+} și predominarea Ca^{2+} și influxul necontrolat al lor în cardiomiocite stă la baza sindromului reperfuzional, care se dezvoltă după revascularizarea medicamentoasă sau instrumentală sau spontană a miocardului, care se manifestă în infarctul acut miocardic prin aritmii. În același timp contribuie la moartea cardiomiocitelor și calcificarea lor [15].

În insuficiența cardiacă deficitul de Mg^{2+} în urma modificărilor neuro-umorale: activării simpato-adrenalice și sistemului renin-angiotenzin-aldosteron, stazei în tractul digestiv cu retenția absorbției Mg^{2+} se agravează în urma tratamentului cu diuretice și glicozide cardiace. La pacienții cu nivelul redus de magneziu se determină o letalitate de 2 ori mai mare din cauza insuficienței cardiace [13].

Deficitul Mg^{2+} reprezintă o condiție de manifestare a programei determinate genetic de dezvoltare a aterosclerozei și îmbătrânirii grăbite. Creșterea conținutului de trigliceride, lipomicroni, lipoproteinele cu densitate mică este cauza dezvoltării bolilor arteriale a membrilor: endarterita obliterantă, boala Raynaud etc. [9].

Dezechilibrul Mg^{2+} și predominarea Ca^{2+} sunt descrise în unele forme ale obstrucției bronșice. La pacienții cu astm bronșic a fost determinată o corelație invers proporțională dintre gravitatea maladiei și conținutul plazmatic și eritrocitar de Mg^{2+} [13].

Deficitul de Mg^{2+} are o importanță deosebită în patogenia diabetului zaharat. S-a demonstrat că nivelul redus de Mg^{2+} în alimentele utilizate dezvoltă insulinorezistența, iar majorarea conținutului Mg^{2+} în alimente crește sensibilitatea la insulină a pacienților cu diabetului zaharat tip 2 [6].

Este dovedită importanța hipomagnezemiei în dezvoltarea litiazei renale. La 1/3 din acești pacienți a fost demonstrat hiper calciurie și hipomagnezie și este considerat ca un indiciu veridic de laborator al hipomagnezemiei [13].

Deficitul Mg^{2+} reduce sensibilitatea țesutului osos către hormonul paratiroid și dereglează asimilarea calciului de către oase. Diminuarea conținutului de Mg^{2+} în neuroni se determină și la pacienții cu maladii psihice și neurologice: schizofrenie, epilepsie, sindromul hipotalamic, cefalee, hipoacuzie [5].

Printre factorii care pot influența depoul de magneziu din organism pot fi și multe preparate medicamentoase, utilizate în tratamentul bolilor și diferitor stări patologice. Aproximativ 50 preparate medicamentoase pot provoca hipomagnezie [12,14]. Cu regret în instrucțiunile pentru utilizare a preparatelor, care pot contribui la deficitul de magneziu, deseori lipsesc atenționările respective. În tabel sunt indicate unele preparate care pot diminua conținutul magneziului în organism (Tabelul 1).

Deficitul Mg^{2+} iatrogen de cele mai dese ori provocat de diureticele tiazide (hidroclortiazida) și cele de ansă (furosemidul), care majorează excreția Mg^{2+} și potasiului din organism cu urina [15]. Excreția ionilor Mg^{2+} provoacă și diureticele cu acțiune la nivelul tubilor colectori (amiloridul și spironolactona). La pierderi mari de Mg^{2+} contribuie ciclosporina A, cisplatina dereglează reabsorbția din tubii renali a Mg^{2+} [1]. Creșterea excreției ionilor de Mg^{2+} cu urina se determină și la administrarea cofeinei, teobrominei, nicotinei, alcoolului, morfinei, heroinei, derivații amfetaminei, determinând eșirea Mg^{2+} din celule în spațiul intercelular. [1,14].

Tabel 1

Medicamentele care produc hipomagnezie cu manifestări clinice.

Sistemele implicate	Manifestările	Preparatele medicamentoase
metabolic	alcaloza metabolică hipocloremică, litiază renală, trigliceridemia, ateroscleroza,	amikacină, capreomicină, gentamicină, tobramicină, amfotericină B, cisplatină, foscarnetul, pentamidină, cafeină, teofilină, teobromină, pamidronat (bifosfonați, morfină, amfetamină, purgativele ce conțin fosfați
neuro-muscular	convulsii, hiperreflexie, tremor, paretezii, slăbiciuni musculare, miopatii, rabdomioliza	amikacină, gentamicină, tobramicină, amfotericină B, cisplatină, ciclosporină, pentamidină, pamidronat (bifosfonați), teofilină, purgativele ce conțin fosfați
SNC	depresie, ataxie, catatonie, pierderea vederii de origine corticală	cisplatină, ciclosporină, pentamidină,
cardio-vascular	prelungirea intervalului QT, inversia undei T, torsades pointes, infarctul miocardic acut, hipertensiune arterială, fenomenul Raynaud,	cisplatină, ciclosporină, pentamidină, furosemidul, hidroclorotiazida, meticlotiazida.
gastro-intestinal	colica intestinală, biliară	cisplatină, pentamidină,

Fluorchinolonele și tetraciclinele dereglează absorbția Mg^{2+} din tractul digestiv, formând complexe neabsorbabile. Preparatele estrogenice determină depozitarea magneziului în oase, unghii, tendoane, ligamente, provocând insuficiență Mg^{2+} în sânge. Hiperestrogenemia majorează necesitatea în piridoxină (vit B6), care îndeplinește funcția de transport al magneziului în celulă. În intoxicațiile cu glicozidele cardiace hipomagnezemia apare în urma dezechilibrului cu calciu. Insuficiența ionilor Mg^{2+} în celulele epiteliale ale urechii interne este una din cauzele manifestării efectului ototoxic al antibioticelor aminoglicozidice.

În timpul asocierii preparatelor medicamentoase cu risc de hipomagnezemie acest efect este potențat până la complicații grave. În aceste situații este necesară utilizarea preparatelor de magneziu.

Diagnosticul hipomagnezimei deseori este dificil, deoarece manifestările acesteea sunt mascate de patologii deja prezente [14]. Nu întotdeauna nivelul magneziului în sânge corelează cu manifestările hipomagnezimei [3].

Factorii de risc deseori pot agrava complicațiile hipomagnezimei [12,13]:

- Doza și durata tratamentului influențează gravitatea hipomagnezimei caracteristic la utilizarea diureticelor, amfotericinei B, cisplatinei, aminoglicozidelor [1,11]. Însă hipomagnezemia e posibilă și la utilizarea unei doze de gentamicină.
- Vârsta-conform unor date aminoglicozidele produc hipomagnezemie mai des la copii, însă deficitul de Mg^{2+} este în general caracteristic pentru bătrâni.
- Maladiile concomitente pot potența efectele hipomagnezemice ale preparatelor. Către astfel de maladii se referă: afectarea rinichilor, tumorile maligne, maladiile tractului digestiv, care includ dereglările de absorbție și diareea, ce decurge cu pierderi de Mg^{2+} din organism.

Dintre factorii externi importanți sunt apa utilizată și dieta cu un conținut redus de magneziu și alcoolul, cafeina, nicotina [8,12,13].

Din cele relatate, factorii posedă mecanism diferit de producere a hipomagnezimei. Din aceste considerente important este monitorizarea conținutului de magneziu în organism atât cu scop profilactic, cât și terapeutic, efectuând corecția respectivă la necesitate cu preparatele magneziului.

Bibliografie

1. Ashraf M.Scotchel p. et al. Platinum-induced hypomagnesaemia and peripheral neuropathia. *Gynecol Oncol* 1983;16: 309-318.
2. Atsmon J., Dolev E. Drug- Induced Hypomagnesaemia. Scope and management. *Drug Safety*, 2005, 28, 9, 763.
3. Cernak I.,Savic V. et al. Altheration in magnesium and oxidative status during chronic emotional stress. *Magnes Res* 2000;13 (1): 29-36.
4. Chakraborti S., Chakraborti T. et al. Protective role of magnesium in cardiovascular diseases a review. *Mol Cell Biochem* 2002; 238 (1-2): 163-179.
5. Grases G., Peres-Castello JA., et al. Anxiety and stress among science students. Study of calcium and magnesium alterations. *Magnes Res* 2006;19 (2):102-106.
6. Liao F, Falsam AR, et al. Is low magnesium concentration a risk factor for coronary heart diseases? The atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Am Heart J*, 1999; 136(3):480-490.
7. Lima Mde L, Pousada J. Magnesium deficiency and insulin resistance in patients with type 2 diabetes mellitus. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2005; 49(6):959-963.
8. Nechifor M., Chelarescu D. et al. Magnesium influence on nicotine pharmacodependence and smoking. *Magnesium Research*,2004, 17, 3, 1-6.
9. Shechter M. Walnuts and Endothelial Function in Hypercholesterolemic Subjects *Circulation* 2004; 110-158.
10. Voets T, Nilus B. et al. TRPM6 Forms The Mg^{2+} Influx Channel Involved in Intestinal and Renal Mg^{2+} Absorption. *J Biol Chem* 2004,279(!):19-25

11. Hodler J., Roulin F et al. Short –term effect of thiazides on magnesium and metabolism and secondarily on that of phosphorus, uric acid, oxalate and cyclic AMP. *Nephrologie* 1983; 4: 60-63.
12. Е. Брайцева, А. Астахова. Гипомагниемия вызванная лекарственными препаратами. *Безопасность лекарств и фармнадзор*, 2006, 1, 5-10.
13. Городецкий В., Талибов О. Препараты магния в медицинской практике. Москва, 2008, 43.
14. О. Громова, И. Гоголева. Применение магния в зеркале доказательной медицины и фундаментальных исследований в терапии. *Фарматека*, 2007, 12, 1-6.
15. Спасов А.А. Магний в медицинской практике. Волгоград. 2000. 268 с.

CARACTERIZAREA COMPARATIVĂ A MODIFICĂRILOR UNOR INDICI AI METABOLISMULUI LIPIDIC ÎN FUNCȚIE DE REGIMUL OXIGENĂRII HIPERBARICE

Veaceslav Gonciar, Eduard Cheptea
Catedra Farmacologie și farmacie clinică

Summary

The comparative characterization of some lipidic metabolism indexes modification depending on hyperbaric oxygenation regimen

In experiments on rats the comparative characterization of some lipidic metabolism indexes modification (total lipids, total phospholipids, triglycerides, esterified cholesterol, total cholesterol, nonesterified fatty acids, total lipoproteins, $\alpha+\gamma$ -lipoproteins, β -lipoproteins, cholesterol of total lipoproteins, cholesterol of $\alpha+\gamma$ -lipoproteins and cholesterol of β -lipoproteins) depending on hyperbaric oxygenation (HBO) regimen was studied. HBO at 3 ata 60 min produced veridic transformations in diverse directions of seven indexes from twelve. HBO at 4,5 ata 50 min caused essential modifications in the direction of increasing of five indexes from eleven. HBO at 6 ata 50 min intensified considerably the modifications of lipidic and lipoproteic metabolism indexes. Significant modifications in the direction of increasing of eleven parameters from twelve have been performed. Thus, it may be stated that the gradual increased regimen intensified the quantitative and qualitative modifications of the lipidic and lipoproteic metabolism indexes.

Rezumat

În experimente pe șobolani a fost efectuată caracterizarea comparativă a modificărilor unor indici ai metabolismului lipidic (lipide totale, fosfolipide totale, trigliceride, colesterol esterificat, colesterol total, acizi grași neesterificați, lipoproteine totale, $\alpha+\gamma$ -lipoproteine, β -lipoproteine, colesterol al lipoproteinelor totale, colesterol al $\alpha+\gamma$ -lipoproteinelor, colesterol al β -lipoproteinelor) în dependență de regimul oxigenării hiperbarice (OHB). OHB la 3 ata 60 min a produs transformări veridice în diverse direcții a șapte indici din doisprezece. OHB la 4,5 ata 50 min a cauzat modificări esențiale în direcția majorării a cinci indici din unsprezece. OHB la 6 ata 50 min a intensificat considerabil modificările indicilor metabolismului lipidic și lipoproteic. Au suportat modificări semnificative în direcția majorării unsprezece parametre din doisprezece. Astfel, se poate constata că gradual cu majorarea regimului s-au intensificat modificările cantitative și calitative ale indicilor metabolismului lipidic și lipoproteic.

Actualitate

Hiperbarooxigenoterapia se utilizează pe larg în tratamentul complex al diferitelor maladii și intoxicații (12, 21, 6, 8, 15, 37, 34, 23, 29, 22, 24, 31, 32, 35, 4), însă posibilitatea evoluției efectelor adverse, chiar până la intoxicație cu oxigen, limitează aplicarea vastă a acestei