

А.Е. Березин

Березин Александр Евгеньевич — доктор медицинских наук, профессор кафедры внутренних болезней № 2 1-го медицинского факультета Запорожского государственного медицинского университета

Комбинированные препараты калия и магния в терапии больных с высоким кардиоваскулярным риском

Фокус на пациентов с высоким риском

Современная парадигма ведения больных с кардиальной патологией, преимущественно основанная на стратификации кардиоваскулярного риска, предполагает тактику комплексного воздействия на все звенья патологического процесса, формирующие сердечно-сосудистый континуум, целью которого является предупреждение и/или отсрочивание жестких кардиоваскулярных событий и смерти.

Доказательная база позволяет унифицировать клинические подходы в формате международных клинических руководств и рекомендаций с минимизацией возможных рисков неадекватной терапии на уровне врачебной практики. В рамках данной парадигмы приоритетное значение приобретает верификация контингента пациентов высокого и очень высокого кардиоваскулярного риска с формированием соответствующей тактики ведения пациента. Одним из ключевых факторов, позволяющих отнести пациента к контингенту высокого и очень высокого кардиоваскулярного риска, наряду с высоким уровнем артериального давления (АД), ожирением и сахарным диабетом, является наличие сопутствующего заболевания сердца или почек (Mancia G. et al., 2014).

Таким образом, наиболее типичный клинический портрет больного с высоким кардиоваскулярным риском, требующего повышенного внимания лечащего врача, характеризуется наличием артериальной гипертензии (АГ) высокой степени, часто с сопутствующим сахарным диабетом, в сочетании с клинически выраженной кардиальной, церебральной либо нефрологической патологией.

Болезни органов системы кровообращения занимают лидирующие позиции в структуре глобальной общей смертности. Согласно прогнозам экспертов ВОЗ, в 2015 г. глобальный уровень кардиоваскулярной смертности достигнет 20 млн человек (Cifkova R. et al., 2010).

Ввиду особой медико-социальной значимости кардиологической патологии, неблагоприятных демографических тенденций, целесообразно предметно рассмотреть подходы к ведению пациентов кардиологического профиля.

Наряду с основными факторами кардиоваскулярного риска и патологических механизмов, лежащих в основе сер-

дечно-сосудистого континуума, немаловажную роль в прогрессировании кардиоваскулярных заболеваний отводят нарушениям электролитного баланса, в частности магния и калия.

Вследствие этого возрос интерес к проблемам изучения биологической роли калия и магния, их участия в возникновении функциональных расстройств сердечно-сосудистой и нервной систем, а также роли в этиологии и патогенезе различных заболеваний. Важность их оптимального баланса для нормальной жизнедеятельности человеческого организма в настоящее время сложно переоценить.

Взаимосвязанный характер дефицита калия и магния

Магний и калий — два основных внутриклеточных катиона. Внутриклеточные концентрации данных ионов, по всей видимости, находятся в тесной корреляции друг с другом, вместе с тем наличие взаимосвязи между их плазменными концентрациями достаточно противоречиво. Основной функцией калия является поддержание возбудимости нервных волокон и мышечной ткани. Изменения как внутри-, так и внеклеточных концентраций калия воздействуют на возбудимость мембраны путем изменения мембранного потенциала покоя. Ключевым фактором является не фактическое содержание калия в каждом компартменте, а соотношение его внутри- и внеклеточной концентраций. Внутриклеточная концентрация калия поддерживается против электрохимического градиента с помощью активного транспорта, включающего механизм ионного насоса. В данном метаболически активном механизме ионного насоса внутриклеточный транспорт ионов калия уравновешивается внеклеточным транспортом натрия. В этом активном транспортном механизме участвуют также ионы магния. Показано, что плазменные концентрации калия являются важным фактором развития нарушений сердечного ритма. Аритмогенный механизм гипокалиемии, в особенности ее легкой степени, детально не выяснен, однако полученные данные свидетельствуют, что дефицит магния может быть решающим фактором возникновения сердечных аритмий, ассоциированных с гипокалиемией.

Дефицит калия — одно из наиболее частых в клинической практике электро-

литных нарушений. Гипокалиемию выявляют у >20% госпитализированных пациентов, критерием данного дефицита является уровень калия в плазме крови <3,5 ммоль/л. Низкую концентрацию калия отмечают у ≈40% амбулаторных пациентов, систематически принимающих тиазидные диуретики (Gennari F.J., 1998; Cohn J.N. et al., 2000; Khaw K.S. et al., 2014). Хотя критическое значение поддержания нормального уровня калия в плазме крови в предупреждении развития жизнеугрожающей аритмии установлено достаточно давно, имеющаяся доказательная база свидетельствует также о таких его дополнительных эффектах, как снижение АД или снижение риска развития мозгового инсульта (Cohn J.N. et al., 2000).

Известно, что в рутинной клинической практике лишь немногие врачи отслеживают и пытаются скорректировать у пациентов уровень калия в плазме крови. (Cohn J.N. et al., 2000).

Калий является основным внутриклеточным катионом тканей различных органов. В норме его содержание в клетке составляет 150–160 ммоль/л, а в плазме крови — 3,5–5,5 ммоль/л. Ионы калия (K⁺) участвуют в формировании клеточных потенциалов действия (фазы деполяризации и реполяризации), передаче нервных импульсов, сокращении кардиомиоцитов, скелетных и гладких мышечных волокон, регулируют и поддерживают функции мочевыделительной системы. Поскольку калий является преимущественно внутриклеточным ионом, сывороточные уровни представляют собой лишь весьма грубый показатель содержания калия в организме. Дефицит общего уровня калия в организме в диапазоне 100–200 ммоль приводит к снижению сывороточных концентраций калия приблизительно на 1,0 ммоль/л. Соответственно, каждое последующее снижение уровня калия в сыворотке крови на 1,0 ммоль/л ниже 3,0 ммоль/л отражает дальнейшее прогрессирование общего дефицита калия в организме на 200–400 ммоль (Beag R.A., Neil G.A., 1983).

Врач-клиницист должен выяснить причину внутриклеточного депонирования калия либо его потери на гастроинтестинальном или ренальном уровне. Гастроинтестинальные причины обычно достаточно очевидны. Ренальные потери калия, как правило, обусловлены повышенной минералокортикоидной активностью, повышенной скоростью мочеиспускания либо увели-

чением поступления натрия в дистальные отделы нефрона, либо обоими причинами одновременно (Bear R.A., Neil G.A., 1983).

Манифестация гипокалиемии включает развитие генерализованной мышечной слабости, пареза тонкого кишечника и различных нарушений сердечного ритма (предсердной тахикардии с блокадой и без, атриовентрикулярной диссоциации, желудочковой тахикардии и желудочковой фибрилляции). Типичные электрокардиографические изменения включают уплощение или инверсию зубца T, депрессию сегмента ST и наличие выраженного зубца U. При тяжелой гипокалиемии без соответствующей терапии миопатия может прогрессировать до развития рабдомиолиза, миоглобинурии и острой почечной недостаточности. Указанные осложнения часто развиваются при вторичной гипокалиемии на фоне хронического алкоголизма (Cohn J.N. et al., 2000).

С гипокалиемией часто ассоциировано такое состояние, как дефицит магния. Сопутствующий недостаток магния усугубляет степень гипокалиемии и обуславливает рефрактерность данного состояния к проводимой терапии с применением препаратов калия. Данные научных обзоров свидетельствуют, что магниевый дефицит способствует усилению потери калия путем повышения дистальной секреции. Снижение внутриклеточной концентрации магния с последующим развитием магниевых дефицита приводит к магнию-опосредованному подавлению АТФ-зависимых калиевых каналов и повышению секреции калия. Сам по себе дефицит магния, однако, не вызывает развития гипокалиемии. Повышенное всасывание натрия в дистальных отделах нефрона либо повышенные уровни альдостерона в крови могут стать причиной усиленного выведения калия при магниевом дефиците (Huang C.L., Kuo E., 2007).

Магний — четвертый по количественному содержанию в организме человека ион, который играет важную роль во многих физиологических функциях. В форме Mg²⁺-зависимой АТФазы магний обеспечивает высвобождение энергии, что является необходимым элементом практически для всех внутриклеточных энергообразующих и энергопотребляющих процессов различных органов и систем. В мышечной клетке Mg²⁺, конкурируя на каналах сарколеммы, сдерживает «триггерный» вход Ca²⁺ внутрь клетки, вызывающий сокращение миофибрилл, непосредственно вытесняет его из связи с тропонином С, что регулирует сократительное состояние кардиомиоцита. Выполняя эту роль, магний участвует в расслаблении мышечного волокна (в том числе в сосудистой стенке) и поддерживает нормальный трансмембранный потенциал в электровозбудимых тканях. Способствуя фиксации калия в клетке и обеспечивая поляризацию клеточных мембран, он имеет исключительное значение в функционировании тканей с проводящей способностью и спонтанной электрической активностью (миокард, его проводящая система). При изменении внутриклеточного соотношения Са/Mg и преобладании Са²⁺ происходит

активация Са-чувствительных протеаз и липаз, приводящих к повреждению мембран; благодаря антагонизму кальция, магний выступает как цитопротективный фактор. За счет способности стимулировать синтез оксида азота и участия в агрегации тромбоцитов магний влияет и на функцию эндотелия. Доказано, что дефицит магния увеличивает активность тромбосана А₂, что, как известно, сопровождается повреждением эндотелия и гиперкоагуляцией (Низовцева О.А., 2014).

Баланс содержания магния в организме обеспечивается почечной регуляцией реабсорбции магния. Дефицит магния — достаточно распространенная проблема у госпитальных пациентов, доля таких больных с данным состоянием составляет 10%. Недостаточность магния и гипомagneмиемия могут быть следствием различных причин, в том числе ренальных и гастроинтестинальных потерь. Дефицит магния может играть значительную роль в патогенезе развития многих сердечно-сосудистых заболеваний, таких как ишемическая болезнь сердца (ИБС), АГ, некоторых видов аритмий и внезапной сердечной смерти (Низовцева О.А., 2014).

Хронический магниевый дефицит ассоциируется с такими патологическими состояниями, как сахарный диабет, АГ, коронарная болезнь сердца и остеопороз (Swaminathan R., 2003).

Дефицит калия и магния у больных кардиологического профиля

Индукцированный воздействием диуретиков дефицит калия и магния может иметь значимые последствия для пациентов с сердечно-сосудистой патологией. Гипокалиемия, выявляемая приблизительно у 50% пациентов, получающих терапию тиазидами, ассоциируется с более высокой частотой развития тяжелых аритмий и повышенной летальностью у пациентов с острым инфарктом миокарда. Гипомagneмиемия выявляется у 42% пациентов с гипокалиемией, концентрации ниже нормы в мышечной ткани отмечают у 43% больных с хронической СН, принимающих диуретики. Магний играет важную роль в поддержании внутриклеточного содержания калия, внутривенные инфузии магния способствуют повышению концентрации калия в мышечной ткани и существенно снижают частоту возникновения эктопических желудочковых импульсов. Продемонстрировано, что калий и магний сохраняются под воздействием калийсберегающих агентов. Поскольку сывороточные и тканевые концентрации магния не коррелируют, а для калия корреляция носит слабовыраженный характер, рекомендована превентивная тактика в отношении возможных нарушений указанных электролитов (Dyckner T., Wester P.O., 1987).

К хорошо известным осложнениям диуретической терапии относят развитие гипокалиемии. Гипокалиемия и гипомagneмиемия могут быть индуцированы одними и теми же механизмами и часто коррелиру-

ют друг с другом. Статистически значимая взаимосвязь плазменных концентраций калия и магния, а также данные о ключевой роли магния в развитии сердечных аритмий станут обоснованием необходимости рутинного определения содержания магния при диуретической терапии, потенциально ассоциирующейся с развитием гипокалиемии (Wills M.R., 1986).

Последние данные экспериментальных исследований свидетельствуют, что дефицит магния способствует высвобождению из нейронов нейропептида — субстанции Р, которая обуславливает развитие ранних прооксидантных/провоспалительных изменений системного характера. Данные изменения приводят к развитию нарушения сократимости миокарда, идентичного таковому при СН (Weglicki W.B. et al., 2010). Воздействие диуретиков на механизмы почечной регуляции содержания в организме калия и магния может стать причиной развития дефицита данных электролитов. Ассоциация между их дефицитом и развитием повышенной активности желудочковых эктопических очагов актуализирует проблему потенциальной связи с повышенным риском внезапной смерти у пациентов с АГ, принимающих диуретики, в особенности среди больных с электрокардиографическими стигмами и нарушениями электролитного обмена. Анализ имеющихся данных относительно эффектов диуретиков на почечном уровне свидетельствует, что калийсберегающий режим применения диуретиков одновременно обеспечивает сохранение нормального содержания магния (Ryan M.P., 1987).

Проблемы гипомagneмиемии у больных пожилого возраста изучены в исследовании с участием 223 пациентов дневного стационара. В исследование не включали больных с тяжелой патологией, требующей госпитализации, а также принимающих какие-либо медикаменты (за исключением дигоксина либо диуретиков), обладающих воздействием на содержание магния в организме. Все участники были клинически стабильны, 95 из них не получали какой-либо терапии, 107 лиц принимали диуретики. Несмотря на жесткие критерии исключения, у 10,3% пациентов, не получающих какого-либо лечения, уровень сывороточного содержания магния был ниже референтных значений. Среди 61 больного, принимающего фуросемид в комбинации с амилоридом, у 11,9% выявлено сниженные уровни магния в сыворотке крови. Полученные данные позволяют предположить высокую распространенность гипомagneмиемии среди лиц пожилого возраста, в частности среди жителей Дублина (Ирландия). Выраженную гипомagneмиемию могут также отмечать у пациентов, получающих калий-/магнийсберегающие диуретики (Hayes J.P. et al., 1989).

С учетом антиатерогенных эффектов препаратов магния коррекция его дефицита может способствовать замедлению прогрессирования ИБС. В рандомизированном клиническом исследовании ARIC (The Atherosclerosis Risk in Communities) после 4–7 лет наблюдения за когортой численностью 13 922 лица показана связь между

развитием ИБС и гипомagneмией (Liao F. et al., 1998). Установлено, что наиболее выраженный дефицит магния развивается у пациентов с повышенным содержанием атерогенных липидов (Ueshima K., 2005). Промодестрировано также, что применение препаратов магния у пациентов с метаболическим синдромом способствует улучшению инсулинозависимой утилизации глюкозы (Lima M. de L. et al., 2009).

Результаты рандомизированного многоцентрового плацебо-контролируемого двойного слепого исследования MAGICA позволили рассматривать препараты магния и калия как общепринятый европейский стандарт при лечении пациентов с аритмиями на фоне приема сердечных гликозидов, диуретиков, антиаритмиков. Антиаритмический эффект препаратов магния проявляется спустя 3 нед от начала лечения и позволяет снизить количество желудочковых экстрасистол на 12% и общее число экстрасистол — на 60–70% (Низовцева О.А., 2014).

Кардиоваскулярные аспекты гипокалиемии

Артериальная гипертензия

Данные эпидемиологических и клинических исследований позволили оценить роль дефицита калия в патогенезе АГ (Krishna G.G., Kapoor S.C., 1991). Повышенное потребление калия сопровождается антигипертензивным эффектом, опосредованным такими механизмами, как повышение натрийуреза, барорефлекторной чувствительности, прямое сосудорасширяющее действие, а также снижение кардиоваскулярной реактивности на воздействие норадреналина и ангиотензина II (Bam Y.M., Wingo C.S., 1997). Косвенное подтверждение данной концепции получено из наблюдений эффекта первичного (при альдостеронпродуцирующей гиперплазии или аденоме надпочечников) или вторичного (при избыточном потреблении лакрицы) гиперальдостеронизма. Указанные синдромы характеризуются патологически низким уровнем калия в плазме крови и повышенным уровнем АД. Коррекция состояний, приведших к развитию гиперальдостеронизма, сопровождается повышением уровня калия в плазме крови и нормализацией АД. Аналогичным образом устранение последствий применения диуретиков или слабительных препаратов способствует повышению уровня калия в плазме крови и снижению АД.

P.K. Whelton и соавторы (2002) провели метаанализ 33 рандомизированных контролируемых исследований (n=2609) влияния потребления калия на уровень АД. При этом поступление калия в организм (>60–100 ммоль/сут) было единственным различием между группами и достоверно снижало среднее систолическое и диастолическое АД. Наиболее выраженное влияние дефицита калия наблюдали в группе пациентов с высоким конкурентным потреблением натрия.

Хроническая сердечная недостаточность

Дефицит калия достаточно часто выявляют у больных с хронической сердечной

недостаточностью (CH) — состоянием, характеризующимся целым рядом патофизиологических процессов, способствующих развитию электролитных нарушений. Среди патогенетических факторов, связанных с формированием CH, отметим нарушение функции почек и нейрогормональную активацию, включающую стимуляцию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), активацию симпатической нервной системы и гиперсекрецию катехоламинов (Leier C.V. et al., 1994).

Широко распространенным заблуждением является позиция практикующих врачей, согласно которой применение блокаторов РААС — ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) и блокаторов рецепторов ангиотензину II (БРА) — устраняет необходимость приема препаратов калия вследствие их калийсберегающих свойств. В большинстве случаев дозы блокаторов РААС, применяемые практикующими врачами в лечении больных CH, являются недостаточными для восполнения потери калия. Таким образом, у всех пациентов с CH, в том числе у принимающих блокаторы РААС, следует тщательно мониторировать уровень калия в плазме крови с целью минимизации риска развития жизнеугрожающей сердечной аритмии.

Аритмогенный потенциал дигоксина значительно возрастает у больных CH на фоне гипокалиемии. При применении дигоксина в комбинации с петлевыми диуретиками и блокаторами РААС принятие решения о необходимости назначения препаратов калия требует взвешенного подхода. В таких случаях рекомендуют поддерживать уровень калия в плазме крови в пределах 4,5–5,0 ммоль/л. Полагают, что эффективный контроль содержания калия с установкой на адекватные целевые показатели является наиболее эффективным и безопасным способом предупреждения развития тяжелых аритмий при CH. Для коррекции рефрактерной гипокалиемии рекомендуют применять препараты магния (Leier C.V. et al., 1994).

Клиническая значимость профилактики гипокалиемии возросла вследствие полученных данных о более высоком риске развития аритмии, синкопальных состояний, внезапной сердечной смерти у больных CH (Leier C.V. et al., 1994). Это может быть следствием увеличения продолжительности потенциала действия кардиомиоцитов при CH, что в большинстве случаев является результатом снижения выхода ионов калия из клеток.

В исследовании United Kingdom Heart Failure Evaluation and Assessment of Risk (UK-Heart) установлено, что низкий уровень калия в плазме крови ассоциирован с развитием синдрома внезапной сердечной смерти (Nolan J. et al., 1998). Аналогичные результаты получены при анализе опубликованных рандомизированных клинических исследований и исследований по типу «случай — контроль»: у пациентов, принимавших некалийсберегающие диуретики, риск развития внезапной сердечной смерти вдвое превышал таковой у больных, принимавших калийсберегающие препараты (Grobbee D.E., Hoes A.W., 1995).

По мнению ряда исследователей, всем больным застойной CH следует назначать препараты калия, калийсберегающие диуретики или блокаторы РААС. Это наиболее разумный и взвешенный подход к клиническому менеджменту при CH в свете оценки риска потенциальных последствий гипокалиемии у данной группы пациентов (Leier C.V. et al., 1994).

Нарушения ритма сердца

Гипокалиемия даже легкой и умеренной степени может повысить вероятность нарушений ритма сердца у пациентов с ИБС, CH или гипертрофией левого желудочка (Schulman M., Narins R.G., 1990). Указанная взаимосвязь объяснима и прогнозируема с учетом той важной роли, которую калий играет в электрофизиологических процессах сердца. Соотношение вне- и внутриклеточной концентрации ионов калия является основной детерминантой мембранного потенциала покоя. Изменения баланса калия модифицируют электрофизиологические свойства мембраны и могут существенно воздействовать на функции возбудимости и проводимости миокарда (Podrid P.J., 1990).

Дефицит калия, равно как и блокада калиевых каналов или их дисрегуляция, могут способствовать увеличению периода реполяризации, что является патогенетическим фактором формирования тяжелых нарушений сердечного ритма по типу torsades de pointes. Влияние гипокалиемии на процессы реполяризации усиливается при многих патологических состояниях, в том числе при гипертрофии левого желудочка, хронической CH, ИБС и инфаркте миокарда.

Специфика выявленных электрокардиографических изменений свидетельствует, что развитие тяжелых нарушений ритма сердца более вероятно при сочетании органической кардиальной патологии и низкого уровня калия в плазме крови (Sagalis P.V. et al., 1984).

У пациентов с тяжелыми нарушениями ритма сердца в анамнезе, получающих антиаритмическую терапию, гипокалиемия может нейтрализовать фармакологический эффект противаритмических агентов и способствовать развитию повторных приступов аритмии (Cohn J.N. et al., 2000). Важно определить четкие стандарты терапии (уровень калия <4,0 ммоль/л), в особенности для пациентов с кардиальной патологией и высоким риском развития тяжелых желудочковых тахикардий. Так, риск развития ранней желудочковой фибрилляции при остром инфаркте миокарда резко возрастает у больных с уровнем калия в плазме крови <3,9 ммоль/л (Cohn J.N. et al., 2000).

Церебропротекторные свойства калия

Данные экспериментальных и эпидемиологических исследований свидетельствуют о снижении риска развития мозгового инсульта при высоком уровне калия в организме. И хотя частично данный церебропротекторный эффект может быть обусловлен снижением АД, анализ экспериментальных

испытаний на животных подтверждает, что калий обладает самостоятельными протекторными механизмами, в частности подавляющим действием на синтез свободных радикалов, пролиферацию гладкомышечных клеток в стенках сосудов и артериальный тромбоз (Lin H., Young D.B., 1994; McCabe R.D., Young D.B., 1994; McCabe R.D. et al., 1994; Ascherio A. et al., 1998). Также в экспериментальных исследованиях продемонстрировано, что калий способствует снижению адгезии макрофагов к сосудистой стенке, которая является важным фактором в развитии артериальных повреждений, эндотелиального оксидативного стресса и синтеза сосудистых эйкозаноидов (Ishimitsu T. et al., 1996).

Церебропротекторные свойства калия нашли свое подтверждение в рамках 8-летнего исследования связи диетического потребления калия с риском развития мозгового инсульта среди 43 738 мужчин США в возрасте 40–75 лет без признаков кардиоваскулярной патологии или сахарного диабета на момент начала исследования (Ascherio A. et al., 1998). Применение препаратов калия также продемонстрировало обратную связь с риском развития мозгового инсульта, в особенности среди мужчин с АГ (Ascherio A. et al., 1998).

Комбинированные препараты калия и магния с аспарагиновой кислотой (Панангин, «Рихтер Геден», Венгрия)

В клинической практике неоспоримые преимущества имеет применение комбинированных препаратов, содержащих калий и магний. В клинической практике успешно зарекомендовал себя комбинированный препарат К-Мг-аспарагинат, включающий достаточные дозы калия и магния, а также ксилит и аспарагиновую кислоту. Аспарагиновая кислота обладает выраженной способностью повышать проницаемость клеточных мембран для ионов магния и калия. У других аминокислот такой способности не выявлено (исключение составляет гистаминовая кислота, которая способна несколько повышать проницаемость клеточных мембран для ионов калия).

Комбинированное применение аспарагиновой кислоты с калием и магнием предложил в 30-е годы XX века канадский эндокринолог Ханс Селье (Hans Selye) для профилактики и лечения ишемических, гипоксических и некротических процессов в организме человека. В частности, им отмечена эффективность такой терапии при остром инфаркте миокарда (Selye H., 1958). В 50-е годы появились клинические работы французского ученого, одного из отцов-основателей анестезиологии, Анри Лабори (Henri Laborit), подтверждающие высокую эффективность применения К-Мг соли аспарагиновой кислоты (аспарагинат К-Мг) при остром инфаркте миокарда, гипоксии, ишемии, оксидативном стрессе, а также состояниях, сопровождающихся накоплением в организме аммиака (Стукс И.Ю., 1996). Установлено, что аспа-

рагиновая кислота, включаясь в цикл Кребса, нормализует нарушенные соотношения трикарбоновых кислот, активно участвует в синтезе АТФ, способствует поступлению ионов K^+ и Mg^{2+} внутрь клетки и восстанавливает адекватную работу ионных насосов в условиях гипоксии. Путем снижения содержания аммиака аспарагинат нормализует процессы возбуждения и торможения в нервных клетках, стимулирует иммунную систему. Соли аспарагиновой кислоты обладают адаптогенным эффектом, повышая выносливость и сопротивляемость организма к различным стрессовым воздействиям (Агеев Ф.Т. и соавт., 2012).

Аспарагиновая кислота также способствует увеличению запасов гликогена, что играет важную роль в нутритивной поддержке в целях обеспечения белково-энергетического гомеостаза. Аспарагинат защищает центральную нервную систему, уменьшая содержание аммиака. Он способен нормализовать процессы возбуждения и торможения в ней, а также стимулировать иммунную систему (Косарев В.В., Бабанов С.А., 2012).

Активное применение аспарагината К-Мг в клинической практике началось с 1960 г.

Применение пероральных форм аспарагината К-Мг с профилактической целью подтвердило свою клиническую эффективность у пациентов с вегетососудистой дистонией, АГ, сахарным диабетом, хронической СН, а также с целью коррекции эндотелиальной дисфункции и при атеросклерозе. Целесообразность комбинированного применения двух макроэлементов в виде аспарагината имеет убедительную теоретическую основу и практическое подтверждение в кардиологической практике.

Последний опыт ведущих клиницистов неотложной кардиологии свидетельствует, что показаниями к парентеральному применению К-Мг-аспарагината можно считать острый коронарный синдром (нестабильную стенокардию и острый инфаркт миокарда); сопутствующий сахарный диабет; тахикардические осложнения и экстрасистолию; пароксизмы фибрилляции и трепетания предсердий с гипокалиемией; подготовку к коронароангиопластике и операции аортокоронарного шунтирования, а также послеоперационное ведение таких больных; интоксикацию сердечными гликозидами; предшествующее и текущее использование салуретиков; обильное потоотделение («дачные», «банные» инфаркты) (Семиголовский Н.Ю., 2014).

Одним из наиболее известных препаратов К-Мг-аспарагината является Панангин, содержащий калий и магний в легкодоступной для усвоения форме (Панангин, «Рихтер Геден», Венгрия).

Применение препарата Панангин является патогенетически обоснованным выбором при целом ряде состояний и заболеваний, ассоциирующихся с риском развития гипокалиемии и гипомagneмии. Препарат показан в качестве вспомогательной терапии у пациентов с хроническими заболеваниями сердца (СН, в постинфарктный период), нарушениями сер-

дечного ритма (прежде всего при желудочковой аритмии), при терапии сердечными гликозидами, а также в качестве средства, повышающего поступление калия и магния в организм. Обычная доза для взрослых составляет 1–2 таблетки 3 раза в сутки. Дозу можно повышать до 3 таблеток 3 раза в сутки.

Клиническая эффективность препарата Панангин обусловлена следующими фармакологическими свойствами:

- антигипертензивным эффектом;
- снижением риска развития аритмии;
- улучшением сократительной функции миокарда и профилактикой развития СН;
- улучшением функции эндотелия сосудов, снижением риска и темпов развития атеросклероза;
- уменьшением вязкости крови и тромбообразования (Ляшенко Е.А., 2012).

Стратегия применения препарата Панангин у больных с высоким кардиоваскулярным риском

Спектр ангио-, кардио- и церебропротекторных свойств препарата Панангин, высокая эффективность и безопасность его клинического применения позволяют с уверенностью рассматривать его в качестве стандартного компонента в медикаментозных схемах базисной терапии пациентов с высоким кардиоваскулярным риском, коморбидный профиль которых представлен АГ, сопутствующим сахарным диабетом, эндотелиальной дисфункцией, а также ассоциированными клиническими состояниями, в частности ИБС с хронической СН, перенесенным инфарктом миокарда, нарушениями сердечного ритма, высоким цереброваскулярным риском. Наряду с необходимостью обязательного назначения большим указанной группы эффективной антигипертензивной терапии, блокаторов РААС, антиагрегантных агентов, препарат Панангин обладает достаточной доказательной базой, позволяющей ему «закрыть свой участок фронта» в программах долгосрочной органопroteкции и минимизации риска развития жестких сосудистых событий и внезапной сердечной смерти.

Стратегия применения препарата Панангин у больных с высоким кардиоваскулярным риском представлена на рисунке.

Выводы

Дефицит калия и магния является триггерным фактором развития и прогрессирования ряда кардиоваскулярных заболеваний, в особенности у пациентов с клинически манифестной сердечно-сосудистой патологией, а также у больных в пожилом возрасте.

Терапия с применением комбинированного препарата К-Мг-аспарагината (препарат Панангин) у больных кардиологического профиля обеспечивает антиишемический, антиаритмический, гипотензивный, диуретический эффекты, которые



могут проявляться и в отсутствие явных признаков дефицита калия и магния.

Включение препарата Панангин в унифицированные схемы медикаментозного лечения больных с высоким кардиоваскулярным риском можно рассматривать как один из перспективных инструментов достижения стабилизации состояния пациентов и снижения риска развития нежелательных сосудистых событий.

Необходимость применения у пациентов высокого и очень высокого кардиоваскулярного риска блокаторов РААС, обладающих калийсберегающим эффектом, не является противопоказанием к применению препаратов калия, в том числе препарата Панангин.

Список использованной литературы

Агеев Ф.Т., Смирнова М.Д., Галанинский П.В. и др. (2012) Применение препарата Панангин в амбулаторной практике у больных артериальной гипертензией в период летней жары. *Врач*, 5: 64–69.

Косарев В.В., Бабанов С.А. (2012) Панангин в лечении и профилактике сердечно-сосудистых заболеваний. *РМЖ (Русский медицинский журнал)*, 34: 1660–1664.

Ляшенко Е.А. (2012) Роль калия и магния в профилактике инсульта. *РМЖ (Русский медицинский журнал)*, 19: 60–65.

Низовцева О.А. (2014) Комплексная терапия сердечно-сосудистых заболеваний и дефицит магния. *Трудный пациент*, 7(12): 37–41.

Семиголовский Н.Ю. (2014) Калий, магний и летальность кардиологических больных. *Трудный пациент*, 7(12): 32–36.

Стукс И.Ю. (1996) Магний и кардиоваскулярная патология. *Кардиология*, 4: 74–75.

Ascherio A., Rimm E.B., Hernán M.A. et al. (1998) Intake of potassium, magnesium, calcium, and fiber and risk of stroke among US men. *Circulation*, 98(12): 1198–1204.

Barri Y.M., Wingo C.S. (1997) The effects of potassium depletion and supplementation on blood pressure: a clinical review. *Am. J. Med. Sci.*, 314(1): 37–40.

Bear R.A., Neil G.A. (1983) A clinical approach to common electrolyte problems: 2. Potassium imbalances. *Can. Med. Assoc. J.*, 29(1):28–31. **Caralis P.V., Materson B.J., Perez-Stable E.** (1984) Potassium and diuretic-induced ventricular arrhythmias in ambulatory hypertensive patients. *Miner. Electrolyte Metab.*, 10(3): 148–154.

Cifkova R., Skodova Z., Bruthans J. et al. (2010) Longitudinal trends in cardiovascular mortality and blood pressure levels, prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in the Czech population from 1985 to 2007/2008. *J. Hypertens.*, 28(11): 2196–203.

Cohn J.N., Kowey P.R., Whelton P.K., Prisant L.M. (2000) New guidelines for potassium replacement in clinical practice: a contemporary review by the National Council on Potassium in Clinical Practice. *Arch. Intern. Med.*, 160(16): 2429–2436.

Dyckner T., Wester P.O. (1987) Potassium/magnesium depletion in patients with cardiovascular disease. *Am. J. Med.*, 82(3A): 11–17.

Hayes J.P., Ryan M.F., Brazil N. et al. (1989) Serum hypomagnesaemia in an elderly day-hospital population. *Ir. Med. J.*, 82(3): 117–119.

Huang C.L., Kuo E. (2007) Mechanism of hypokalemia in magnesium deficiency. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 18(10): 2649–2652.

Gennari F.J. (1998) Hypokalemia. *N. Engl. J. Med.*, 339(7): 451–458.

Grobbbee D.E., Hoes A.W. (1995) Non-potassium-sparing diuretics and risk of sudden cardiac death. *J. Hypertens.*, 13(12 Pt. 2): 1539–1545.

Ishimitsu T., Tobian L., Sugimoto K., Everston T. (1996) High potassium diets reduce vascular and plasma lipid peroxides in stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *Clin. Exp. Hypertens.*, 18(5): 659–673.

Khow K.S., Lau S.Y., Li J.Y., Yong T.Y. (2014) Diuretic-associated electrolyte disorders in the elderly: risk factors, impact, management and prevention. *Curr. Drug Saf.*, 9(1): 2–15.

Krishna G.G., Kapoor S.C. (1991) Potassium depletion exacerbates essential hypertension. *Ann. Intern. Med.*, 115(2): 77–83.

Leier C.V., Del Cas L., Metra M. (1994) Clinical relevance and management of the major electrolyte abnormalities in congestive heart failure: hyponatremia, hypokalemia, and hypomagnesemia. *Am. Heart J.*, 128(3): 564–574.

Liao F., Folsom A.R., Brancati F.L. (1998) Is low magnesium concentration a risk factor for coronary heart disease? The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Am. Heart J.*, 136(3): 480–490.

Lima M. de L., Cruz T., Rodrigues L.E. et al. (2009) Serum and intracellular magnesium deficiency in patients with metabolic syndrome — evidences for its relation to insulin resistance. *Diabetes Res. Clin. Pract.*, 83(2): 257–262.

Lin H., Young D.B. (1994) Interaction between plasma potassium and epinephrine in coronary thrombosis in dogs. *Circulation*, 89(1): 331–338.

Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K. et al. (2014) 2013 ESH/ESC Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. *Blood Press.*, 23(1): 3–16.

McCabe R.D., Bakarich M.A., Srivastava K., Young D.B. (1994) Potassium inhibits free radical formation. *Hypertension*, 24(1): 77–82.

McCabe R.D., Young D.B. (1994) Potassium inhibits cultured vascular smooth muscle cell proliferation. *Am. J. Hypertens.*, 7(4 Pt. 1): 346–350.

Nolan J., Batin P.D., Andrews R. et al. (1998) Prospective study of heart rate variability and mortality in chronic heart failure: results of the United Kingdom Heart Failure Evaluation and Assessment of Risk Trial (UK-Heart). *Circulation*, 98(15): 1510–1516.

Podrid P.J. (1990) Potassium and ventricular arrhythmias. *Am. J. Cardiol.*, 65(10): 33E–44E.

Ryan M.P. (1987) Diuretics and potassium/magnesium depletion. *Directions for treatment. Am. J. Med.*, 82(3A): 38–47.

Schulman M., Narins R.G. (1990) Hypokalemia and cardiovascular disease. *Am. J. Cardiol.*, 65(10): 4E–9E; discussion 22E–23E.

Selye H. (1958) *The Chemical Prevention of Cardiac Necrosis*. New York, Ronald Press, 235 p.

Swaminathan R. (2003) Magnesium metabolism and its disorders. *Clin. Biochem. Rev.*, 24(2): 47–66.

Ueshima K. (2005) Magnesium and ischemic heart disease: a review of epidemiological, experimental, and clinical evidences. *Magnes. Res.*, 18(4): 275–284.

Weglicki W.B., Mak I.T., Chmielinska J.J. et al. (2010) The role of magnesium deficiency in cardiovascular and intestinal inflammation. *Magnes. Res.*, 23(4): S199–206.

Whelton P.K., He J., Appel L.J. et al. (2002) Primary prevention of hypertension: clinical and public health advisory from The National High Blood Pressure Education Program. *JAMA*, 288(15): 1882–1888.

Wills M.R. (1986) Magnesium and potassium. Inter-relationships in cardiac disorders. *Drugs*, 31(Suppl.4): 121–131.

Получено 25.02.2015

Информация для профессиональной деятельности медицинских и фармацевтических работников

Панангин

Р.с. UA/7315/01/01 от 10/08/2012 г. **Состав.** 1 таблетка содержит 140 мг магния аспарагината в форме 175 мг магния аспарагината тетрагидрата эквивалентно 11,8 мг Mg²⁺; 158 г калия аспарагината (в форме 166,3 мг калия аспарагината гемигидрата) эквивалентно 36,2 мг K⁺. **Фармакотерапевтическая группа.** Минералы и вещества. Препараты магния. **Код АТС.** A12C S30. **Показания к применению.** Вспомогательная терапия при хронических заболеваниях сердца (при сердечной недостаточности, в постинфарктный период), нарушениях сердечного ритма, прежде всего при желудочковых аритмиях. Вспомогательная терапия при лечении препаратами наперстянки. В качестве дополнения для увеличения поступления калия и магния с пищей. **Побочные реакции.** При применении в высоких дозах может отмечаться повышение частоты дефекации. **Противопоказания.** Повышенная чувствительность к какому-либо из компонентов препарата. Острая и хроническая почечная недостаточность. Болезнь Аддисона. Атриовентрикулярная блокада III степени. Кардиогенный шок (при АД <90 мм рт. ст.). **Условия отпуска.** Без рецепта. **Производитель.** ОАО «Гедон Рихтер», Н-1103, Будапешт, ул. Демреи, 19–21, Венгрия. **Полная информация о лекарственном препарате содержится в инструкции по медицинскому применению.**

Тестовые вопросы

(один или несколько правильных вариантов ответов на каждый вопрос)

1. Критерии высокого кардиоваскулярного риска у больных АГ:

- АГ I степени и абдоминальное ожирение
- АГ III степени
- АГ I степени и сахарный диабет
- АГ II степени и микроальбуминурия
- АГ II степени и СН
- АГ III степени и перенесенный мозговой инсульт

2. Частота выявления гипокалиемии у амбулаторных пациентов, принимающих тиазидные диуретики:

- ~30%
- ~40%
- ~70%
- ~100%

3. Клиническая манифестация гипокалиемии включает развитие:

- гастроэзофагеального рефлюкса
- генерализованной мышечной слабости
- пареза тонкого кишечника
- периферических отеков
- различных нарушений сердечного ритма

4. Патогенетическим фактором формирования тяжелых нарушений сердечного ритма по типу *torsades de pointes* является:

- увеличение периода реполяризации, обусловленное дефицитом калия, блокадой калиевых каналов или их дисрегуляцией
- активация дополнительных путей проведения по типу *re-entry*
- атриовентрикулярная блокада II степени

5. К контингенту больных, особенно уязвимых к развитию тяжелых желудочковых аритмий на фоне гипокалиемии, относят пациентов:

- с персистирующей формой мерцательной аритмии, принимающих блокаторы β -адренорецепторов
- с СН, принимающих дигоксин
- с ИБС и инфарктом миокарда в анамнезе
- с наджелудочковой экстрасистолией

6. Хронический магниевый дефицит ассоциируется с такими патологическими состояниями, как:

- сахарный диабет
- миастения
- АГ
- коронарная болезнь сердца
- остеоартроз
- остеопороз

7. Антиаритмический эффект препаратов магния проявляется спустя 3 нед от начала лечения и позволяет снизить число желудочковых экстрасистол на:

- 5%
- 12%
- 25%
- 50%

8. Клиническая эффективность препарата Панангин обусловлена следующими фармакологическими свойствами:

- антигипертензивным эффектом

- снижением риска развития аритмии
- улучшением сократительной функции миокарда и профилактикой развития СН
- улучшением функции эндотелия сосудов, снижением риска и темпов развития атеросклероза
- уменьшением вязкости крови и тромбообразования

9. Препарат Панангин показан к применению у пациентов:

- с хронической СН
- с АГ
- в постинфарктный период
- с нарушениями сердечного ритма (прежде всего при желудочковой аритмии)
- при терапии сердечными гликозидами

10. Схема приема препарата Панангин при хронической СН:

- 1 таблетка 2 раза в сутки с контролем уровня калия в плазме крови 1 раз в месяц
- 1 таблетка 3 раза в сутки с контролем уровня калия в плазме крови 1 раз в месяц
- 1-2 таблетки 3 раза в сутки с контролем уровня калия в плазме крови 1 раз в месяц

11. Схема приема препарата Панангин при АГ:

- 1 таблетка 3 раза в сутки с контролем уровня калия в плазме крови 1 раз в месяц
- 1 таблетка 2 раза в сутки с контролем уровня калия в плазме крови 1 раз в месяц
- 2 таблетки 3 раза в сутки с контролем уровня калия в плазме крови 1 раз в месяц

Для получения сертификата ответьте на тестовые вопросы в режиме on-line на сайте журнала www.umj.com.ua или отправьте ксерокопию страниц с ответами вместе с контактной информацией по адресу: 01001, Киев-1, а/я «В»-82, ООО «МОРИОН»

Контактные данные:

ФИО _____
Почтовый адрес: индекс _____
 область _____
 район _____
 город _____
 улица _____
 дом _____
 квартира _____
Телефон _____
E-mail _____

Загрудинна біль при неподтвердженому діагнозу «інфаркт міокарда» — потрібні ли додаткові дослідження?



У пацієнтів, доставлених в відділення екстренної медичинської допомоги з жалобами на загрудинну біль, у яких виключено діагноз «інфаркт міокарда» (ІМ), відзначають низький ризик розвитку ІМ в коротко- і довгостроковій перспективі навіть при відсутності проведення додаткових діагностических досліджень. К таким висновкам прийшли учені з Медичинського центру Мілтона Херши в штаті Пенсильванія (Penn State Milton Hershey Medical Center), США, по результатам недавнього дослідження.

Найбільше важливим із отриманих даних можна вважати те, що в порівнянні з клінічними исходами у пацієнтів без проведення додаткових діагностических досліджень, розширене діагностическе обстеження з використанням таких неінвазивних методик, як нагрудочна ехокардіографія (ехоКГ), перфузійна скінтиграфія міокарда і комп'ютерна коронароангіографія, не асоціювалося з попередженням розвитку ІМ внаслідок, однак суттєво збільшувало обсяг лічєбно-діагностических процедур і тестів.

В частині, установлено, що проведення раннього кардиального стресс-тесту не асоціювалося з більш низькими шансами розвитку ІМ внаслідок, разом з тим це втягло за собою більш високу ймовірність проведення інвазивних тестів і процедур, в частині катетеризацію серця і реваскуляризацію. Стаття по результатам дослідження опублікована 26 січня 2015 г. в журналі «JAMA: Internal Medicine».

При отриманні в відділення екстренної медичинської допомоги пацієнтів з жалобами на загрудинну біль, яку можна розглядати як прояв клініческого проявлення гострого коронарного синдрому, протокол ведення хворих, як правило, передбачає проведення електркардіографіческого (ЕКГ) і лабораторного дослідження на визначення в крові кардиальних ферментів в динаміці (з виконанням, як мінімум, 2-кратного тропінонового тесту з інтервалом 4–6 ч).

В разі, якщо у пацієнта діагноз «гострий ІМ» не підтверджується, і дані ЕКГ-дослідження не викликають занепокоєння, йому зазвичай призначають проведення неінвазивних кардиальних тестів — або до виписки із відділення, або впротязі 72 ч після неї. Однак таке рішення залежить від настороженності лікаря в стосновок до гострого коронарного синдрому.

Автори відзначають, що даний протокол не підтверджено в рандомізованих клініческих дослідженнях, в рамках яких було б проведено спостереження за пацієнтами з різними стратегіями — з проведенням кардиальних стресс-тестів і без таких. По мненню авторів, ціль виконаної роботи — провести аналіз даних медичинської документації пацієнтів, які підверглися додатковому обстеженню, в тому числі стресс-тестуванню, і вивчити наслідки за цим інвазивні тести, процедури і випадки госпіталізації по поводу гострого ІМ. Виконано ретроспективний аналіз звітів, представлених в медичинські страхові компанії, із національної бази даних застрахованих осіб з основним або супутнім синдромним діагнозом «приступ загрудинної болю», поступивших в відділення екстренної медичинської допомоги. Проведено аналіз ефективності 5 лічєбно-діагностических стратегій, в частині — відсутності дальніших неінвазивних методів дослідження, нагрудочна ЕКГ, стрессова ехоКГ, перфузійна скінтиграфія міокарда і комп'ютерна коронароангіографія.

В цілому в аналізі включили 421 774 хворих. Із них — 293 788 пацієнтам не призначали жодного додатковогог обстеження, 82 954 людина — обстежені методом перфузійної скінтиграфії міокарда, 24 101 пацієнту виконали стресс-ехоКГ-дослідження, 18 206 — нагрудочне ЕКГ-дослідження, у 2725 хворих проведено комп'ютерну коронароангіографію. Середня продовжителість спостереження після проведення досліджень складала >6 міс.

Після проведення вказаних тестів в період після перебування в відділенні екстренної медичинської допомоги лише

0,11% госпіталізовані впротязі перших 7 днів спостереження по поводу гострого ІМ. Через 190 днів 0,33% хворих госпіталізовані з діагнозом ІМ. Во всіх групах з проведенням не виявлено статистически значимих різниць в частоті госпіталізації по поводу ІМ в порівнянні з групою стратегії, не передбачаючої додатковогог обстеження.

В загальній складності 3,0 і 5,3% пацієнтів підверглися процедурі катетеризації серця через 7 і 190 днів в період спостереження відповідно. Через 7 і 190 днів спостереження у 0,7 і 1,3% пацієнтів проведено втручання по поводу коронарної реваскуляризації.

Через 190 днів частота проведення реваскуляризації серед пацієнтів без дальнішого дообстеження складала 0,8%. В той же час серед учасників, підвергнувшись стресс-ехоКГ-дослідженню даний показателі залишив 1,3%, серед хворих, которым проведено ЕКГ-дослідження з навантаженням — 1,9%, в групі перфузійної скінтиграфії міокарда — 3,0%, в групі комп'ютерної коронароангіографії — 2,4%. Через 190 днів спостереження частота проведення катетеризації серця складала 3,4% в групі без додатковогог обстеження, 4,7% — в групі стресс-ехоКГ, 6,0% — серед пацієнтів з нагрудочним ЕКГ-дослідженням, 12% — серед хворих з проведеною перфузійною скінтиграфією міокарда, 6,8% — в групі комп'ютерної коронароангіографії.

В порівнянні з групою без додатковогог обстеження людям, которым проводили жодне інвазивне дослідження, статистически значимо частіше призначали в дальнішому такі процедури, як катетеризація серця або коронарна реваскуляризація, через 1 нед спостереження. По результатам спостереження пацієнтів через 190 днів відзначено аналогічні результати, хоча не виявлено явної асоціації між проведенням досліджень і катетеризацією/реваскуляризацією у осіб, у яких ініціална стратегія включала стресс-ехоКГ-дослідження.

По мненню дослідників, існує популяція з доволно обмеженим анамнезом захворювання — у них відсутні жодні специфіческі зміни на ЕКГ, таким чином, проведення стресс-тестів є для них безпечним. Стереотипи мислення багатьох практических лікарів призводять до того, що виявлення жодного варіанта блокади (нарушення провідимості) расценивають як ознаку нестабільної стенокардії у пацієнтів. Можливо, це занадто спрощене бачення проблеми, однак в реальності дані підходи є одним із основних мотивуючих факторів прийняття рішення про необхідність проведення реваскуляризації в дальнішому. Питання стоїть в сумнівній цілесобразності і ефективності вказаної стратегії.

Автори впевнені, що при виявленні по результатам неінвазивних тестів хворих з нестабільною стенокардією проведення процедури реваскуляризації повинно спосібувати зменшенню частоти розвитку ІМ, чого в дійсності не спостерігають.

Автори визнають жодну лімітованість проведеногог дослідження, в частині, вповне обґрунтованою є критика в стосновок до значимо більш молодого середнього віку групи без проведення додатковогог обстеження, рівно як і менше виражена коморбідна навантаження в порівнянні з пацієнтами, которым проводили неінвазивні дослідження. Жодна некоректність в отборі пацієнтів і ймовірність наявності неучтенних впливаючих факторів є недостатком дослідження. Разом з тим автори відзначають, що когорта пацієнтів, которым не проводили додаткові дослідження, була вельми багатовисхідною, і хоча у осіб даної групи було менше супутньої патології, група включала достаточне кількість хворих пожилого віку. Включаючи кількість когорти складала околу 300 тис. пацієнтів, що в 2 рази перевищувало численність когорти з додатковим обстеженням.

Foy A. J., Liu G., Davidson W. R. Jr. et al. (2015) Comparative effectiveness of diagnostic testing strategies in emergency department patients with chest pain: an analysis of downstream testing, interventions, and outcomes. *JAMA Intern. Med.*, 26 January [Epub ahead of print].

O'Riordan M. (2015) Chest pain but MI rule-out? Further noninvasive testing usually unhelpful, says analysis. *Medscape*, 29 January (http://www.medscape.com/viewarticle/838915#vp_2).

Ольга Федорова