

Лечебное дело

2.2019

Периодическое учебное издание РНИМУ

- 👁️ Гериатрические синдромы
- 👁️ Псориаз
- 👁️ В-клеточная лимфома

Журнал входит в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук.



Главный редактор О.А. Кисляк



Зам. главного редактора О.О. Салагай, А.В. Стародубова



Ответственный секретарь С.Д. Косюра



Зав. редакцией Ю.Б. Червякова



Научный редактор А.А. Белевская



Редакционная коллегия*

А.П. Баранов

Г.С. Ковтюх

А.А. Упницкий

А.С. Белевский

Н.Л. Кунельская

Н.А. Шостак

Б.М. Блохин

И.Г. Никитин

А.А. Щеголев

А.Б. Гехт

А.Г. Пашиная

Ю.Э. Доброхотова

Н.Г. Потешкина



Редакционный совет*

А.Ю. Абрамов

Ж.Д. Кобалава

С.Н. Терещенко

Б.Я. Барт

А.И. Крюков

О.Н. Ткачева

Б.В. Болдин

А.В. Лебедева

В.В. Цурко

Г.Н. Голухов

О.В. Макаров

А.Г. Чучалин

Е.И. Гусев

Д.Б. Никитюк

С.Г. Шаповальянц

А.С. Дворников

О.Д. Остроумова

Н.М. Шарова

С.К. Зырянов

Н.В. Полунина

М.А. Школьникова

А.Ю. Ивойлов

Г.В. Порядин

Е.И. Шмелев

Л.И. Ильенко

А.Г. Румянцев

Д.Е. Каратеев

А.В. Струтынский

* Сведения об ученых степенях и ученых званиях членов редакционной коллегии и редакционного совета вы можете найти на нашем сайте (www.atmosphere-ph.ru).

Учредитель / издатель: ООО "Издательское предприятие "Атмосфера"

Почтовый адрес издательства: 127018 Москва, Сушевский Вал, д. 5, стр. 15.

Свидетельство о регистрации СМИ ПИ № ФС77-70246 от 30 июня 2017 г.

Адрес редакции: 117997 Москва, ул. Островитянова, д. 1, РНИМУ им. Н.И. Пирогова.

Тел./факс: (499) 263 13 38, e-mail: ldred@ya.ru (зав. редакцией Ю.Б. Червякова).

Ответственность за содержание рекламы несут рекламодатели.

Отв. редактор Г.В. Ходасевич. Корректор Л.С. Бражникова. Обработка рисунков Я.И. Терешин.

Отпечатано в ООО "Группа Компаний Море": 101000 Москва, Хохловский пер., д. 7-9, стр. 3.

Тираж 5000 экз.

Свободная цена

© 2019 ООО "Издательское предприятие "Атмосфера"



Подписной индекс в каталоге Роспечати 20832

Содержание*

- 4 Колонка редакции** Обращение члена редакционного совета О.Д. Остроумовой к читателям
- 7 Лекции** Взаимосвязь воспалительных заболеваний пародонта и общесоматических заболеваний
И.С. Копецкий, Л.В. Побожьева, Ю.В. Шевелюк
- 13 Врачу первичного звена** Встречаемость гериатрических синдромов у амбулаторных пациентов старшего возраста
В.Н. Ларина, Е.В. Кудина, М.Г. Головки, Е.С. Щербакова, Н.С. Ершов, Н.А. Ушакова
- 21** О некоторых ролях калия и магния в терапевтической практике
О.А. Громова, И.Ю. Торшин, А.Г. Калачева, Т.Р. Гриппина,
И.С. Сардарян, К.В. Рудаков, А.Н. Галустян
- 32 Рекомендации по ведению больных** Оценка качества жизни больных псориазом: обзор современных исследований
А.Г. Пашиный, А.С. Дворников, Е.В. Донцова
- 36** Лекарственно-индуцированная мегалобластная анемия
О.Д. Остроумова, Е.В. Кравченко
- 48** Возможности медикаментозной коррекции нарушений липидного обмена у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа
А.В. Стародубова, Ю.Р. Вараева, А.В. Черный,
С.Д. Косюра, О.Д. Остроумова, О.А. Кисляк
- 58 Результаты исследований** Эндоваскулярное лечение синдрома хронической абдоминальной ишемии
А.А. Щеголев, М.М. Мутаев, С.А. Папоян, Д.Г. Громов,
А.П. Красников, А.Н. Радченко, М.Ю. Сазонов
- 64** Динамика метаболических нарушений у пациентов с обструктивным апноэ сна в зависимости от продолжительности CPAP-терапии
М.В. Горбунова, С.Л. Бабак, А.Г. Малявин
- 70** Эффективность гидролизата хрящевой ткани гидробионтов Артрофиш в комплексной терапии остеоартрита коленных суставов
М.А. Громова, В.В. Цурко
- 77 Обзоры** Генетические факторы механизмов формирования когнитивных нарушений у пациентов с сахарным диабетом на основании анализа GWAS
М.В. Матвеева, Ю.Г. Самойлова, Н.Г. Жукова
- 80** Низкомолекулярные гепарины во флебологической практике: в фокусе парнапарин
В.Ю. Богачев, Б.В. Болдин, С.В. Родионов
- 90 Случай из практики** Экстранодальная В-клеточная лимфома маргинальной зоны глотки — редкая причина дисфагии и диспноэ
В.С. Петровичев, М.В. Неклюдова, П.А. Никитин, П.В. Васильев, И.Г. Никитин
- 95 Юбилей** К юбилею Оксаны Михайловны Драпкиной
- 97** К 90-летию со дня рождения академика Юрия Константиновича Скрипкина (1929—2016) — выдающегося ученого, врача и педагога
А.С. Дворников, Г.С. Ковтюх, П.А. Скрипкина, П.И. Фалалеев

* Сведения об ученых степенях и ученых званиях, местах работы и должностях авторов, а также их контактную информацию вы можете найти на нашем сайте (www.atmosphere-ph.ru).

Contents

- 4 Editorial Column** Appeal of a Member of the Editorial Council O.D. Ostroumova to the Readers
- 7 Lectures** Correlation between Periodontitis and Systemic Diseases
I.S. Kopetskiy, L.V. Poboziheva, and Yu.V. Sheveluk
- 13 For Primary Health Care Physicians** Prevalence of Geriatric Syndromes in Elderly Outpatients
V.N. Larina, E.V. Kudina, M.G. Golovko, E.S. Sheerbakova, N.S. Ershov, and N.A. Ushakova
- 21** Some Roles of Potassium and Magnesium in Therapeutic Practice
O.A. Gromova, I.Yu. Torshin, A.G. Kalacheva, T.R. Grishina, I.S. Sardaryan, K.V. Rudakov, and A.N. Galustyan
- 32 Recommendation for Patient's Management** The Assessment of Quality of Life in Patients with Psoriasis: a Review of Current Studies
A.G. Pashinyan, A.S. Dvornikov, and E.V. Dontsova
- 36** Drug-induced Megaloblastic Anemia
O.D. Ostroumova and E.V. Kravchenko
- 48** The Possibilities of Management of Dyslipidaemias in Patients with Type 2 Diabetes
A.V. Starodubova, Yu.R. Varaeva, A.V. Cherniy, S.D. Kosyura, O.D. Ostroumova, and O.A. Kislyak
- 58 Results of Researches** Endovascular Treatment of Chronic Mesenteric Ischemia
A.A. Schegolev, M.M. Mutaev, S.A. Papoyan, D.G. Gromov, A.P. Krasnikov, A.N. Radchenko, and M.Yu. Sazonov
- 64** The Dynamics of Metabolic Disorders in Patients with Obstructive Sleep Apnea Depending on Duration of CPAP Therapy
M.V. Gorbunova, S.L. Babak, and A.G. Malyavin
- 70** The Efficacy of Hydrolyzed Cartilage of Hydrobionts Artrofish for Complex Treatment of Knee Osteoarthritis
M.A. Gromova and V.V. Tsurko
- 77 Reviews** Genetic Factors of Mechanisms of Development of Cognitive Disorders in Patients with Diabetes Mellitus Based on GWAS Analysis
M.V. Matveeva, Yu.G. Samoilova, and N.G. Zhukova
- 80** Low Molecular Weight Heparins in Phlebological Practice: Focus on Parnaparin
V.Yu. Bogachev, B.V. Boldin, and S.V. Rodionov
- 90 Clinical Case** Extranodal B-Cell Lymphoma of Marginal Zone of the Pharynx as a Rare Cause of Dysphagia and Dyspnea
V.S. Petrovichev, M.V. Neklyudova, P.A. Nikitin, P.V. Vasiliev, and I.G. Nikitin
- 95 Jubilee** On the Anniversary of Oksana Mikhailovna Drapkina
- 97** On the 90th Anniversary of the Birth of Academician Yuri Konstantinovich Skripkin (1929–2016) — an Outstanding Physician, Scientist, and Educator
A.S. Dvornikov, G.S. Kovtyukh, P.A. Skripkina, and P.I. Falaleev

О некоторых ролях калия и магния в терапевтической практике

✉ О.А. Громова^{1, 2, 3}, И.Ю. Торшин^{1, 2}, А.Г. Калачева⁴, Т.Р. Гришина⁴,
И.С. Сардарян³, К.В. Рудаков^{1, 2}, А.Н. Галустьян³

¹ Институт фармакоинформатики ФИЦ “Информатика и управление” РАН, Москва

² Центр хранения и анализа больших данных ФГБОУ ВО “Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова”

³ Кафедра фармакологии с курсом клинической фармакологии и фармакоэкономики ФГБОУ ВО “Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет” МЗ РФ

⁴ Кафедра фармакологии ФГБОУ ВО “Ивановская государственная медицинская академия” МЗ РФ

Поддержание электролитного баланса между калием и магнием — неотъемлемая часть здоровья человека. В статье приведены данные о калийсберегающих свойствах магния, а также о влиянии калия и магния на кардиомиоциты, ритм сердца, тонус сосудов, регуляцию электролитного баланса и функцию почек. Совместное назначение органических солей калия и магния при проведении терапии эстрогенами, диуретиками, антибиотиками предотвращает формирование их недостаточности.

Ключевые слова: магний, калий, электролитный обмен, антибиотики, Панангин, Панангин Форте.

Введение

Ионы магния и калия являются фундаментальными микроэлементами, воздействующими на электролитный баланс крови, сердца, сосудов, почек и других органов. В результате недостаточной обеспеченности магнием развивается не только гипомagneмия, но и гипокалиемия, а также гипокалигестия миокарда, скелетных мышц, почек и костей. Одновременно в сердце, мышцах и почках отмечается накопление натрия и воды. Недостаточная обеспеченность калием также способствует нарушению обмена магния, приводит к усилению потерь магния при стрессе. Принимая во внимание большую распространенность дефицита магния в различных популяциях (от 30 до 80% обследованных), компенса-

ция дефицита магния и калия является одной из важнейших задач терапевта [1].

Распространенность недостаточного потребления магния и калия часто недооценивается. Считается, что дефицит магния и калия встречается в “бедных” странах, а в так называемых “цивилизованных” странах этой проблемы не существует. Однако клинико-эпидемиологические данные представляют совершенно иную картину. Например, при анализе репрезентативной выборки 1003 беременных в возрасте 20–40 лет из США было установлено, что у 47,5% обследованных имело место недостаточное суточное потребление магния [2]. Результаты многоцентрового перекрестного исследования свидетельствуют о том, что менее 50% мужчин на службе в армии США потребляют достаточное количество магния и калия [3]. Проблема дефицита

Контактная информация: Громова Ольга Алексеевна, unesco.gromova@gmail.com

магния и калия усугубляется в пожилом возрасте. Например, при анализе суточного потребления нутриентов пациентами с саркопенией ($n = 51$; 58,9% женщин; средний возраст $74,8 \pm 5,9$ года) в сравнении с контрольной группой ($n = 280$) было выявлено, что больные саркопенией потребляли достоверно меньше калия, магния, фосфора, железа и витамина К, чем участники без саркопении ($p < 0,005$) [4].

В крупномасштабном российском исследовании, проведенном в условиях многопрофильного стационара и включавшем 2000 пациентов в возрасте 18–90 лет, низкий уровень магния ($< 0,8$ ммоль/л в плазме крови) был обнаружен у 956 пациентов (47,8%), что указывает на весьма высокую распространенность дефицита магния среди россиян. В исследовании было наглядно продемонстрировано, что недостаточность магния соответствует достоверному повышению риска развития самых разных заболеваний (в том числе: E66 Ожирение; G47.8 Другие нарушения сна; R56.8 Другие и неуточненные судороги; N52.1 Миопия; I63.0 Инфаркт мозга, вызванный тромбозом прецеребральных артерий; I10 Эссенциальная (первичная) гипертензия; I34.1 Пролапс (пролабирование) митрального клапана; I20.0; Нестабильная стенокардия; I47.9 Пароксизмальная тахикардия неуточненная; E11 Инсулиннезависимый сахарный диабет; F43.0 Острая реакция на стресс – всего более 50 диагнозов по Международной классификации болезней 10-го пересмотра). Исследование также позволило выяснить, что оптимальный уровень магния в плазме крови, соответствующий минимальному риску указанных диагнозов, находится в диапазоне 0,80–0,85 ммоль/л [5].

В настоящей статье рассмотрены роли магния и калия, которые, на наш взгляд, наиболее важны для практики врача-терапевта: воздействие калия и магния на поддержание нормального **артериального давления** (АД), ритма сердца и профилактика аритмий. Важным вопросом терапев-

тического применения препаратов магния и калия является выраженная взаимосвязь между потреблением препаратов, широко используемых в терапевтической практике (диуретики, антибиотики, эстрогены), и недостаточностью калия и магния.

Роль калия и магния в поддержании нормотонии, профилактике и терапии артериальной гипертензии

Избыточное потребление соли ассоциировано с повышенным риском формирования **артериальной гипертензии** (АГ) и утратой эластичности стенок сосудов. В эпидемиологических исследованиях была выявлена взаимосвязь между обеспеченностью натрием, калием, кальцием, магнием и показателями АД. Диета с высоким содержанием натрия и низким содержанием калия и магния ассоциировалась с повышенным АД на фоне избыточной активации дофаминовых путей симпатической нервной системы, что способствует формированию алкогольной зависимости [6]. Достаточное суточное потребление магния и калия обеспечивает как снижение повышенного АД (что важно для профилактики АГ), так и повышение низкого АД (профилактика артериальной гипотонии).

Артериальная гипертензия сопровождается выраженной гипомagneстией. Содержание магния и калия в скелетных мышцах у пациентов с АГ ниже, чем у нормотоников [7]. При сравнении групп нормотоников ($n = 214$) и пациентов с АГ ($n = 82$) были выявлены достоверно более низкие концентрации калия, магния и кальция в сыворотке крови у пациентов с АГ, а также более низкие концентрации магния в эритроцитах [8]. Установлено, что у пациентов с **инфарктом миокарда** (ИМ) в сочетании с АГ ($n = 232$; возраст 45–60 лет) средние концентрации калия и магния в плазме крови были значительно снижены на фоне повышения уровня натрия ($p < 0,05$). Уровни экскреции калия и магния с мочой были выше у пациентов с ИМ по сравнению с показателями в контроль-

ной группе без ИМ ($n = 103$). У пациентов с гипертонической болезнью имеют место значительно более высокий уровень натрия и сниженные концентрации кальция, магния и калия в крови и волосах [9, 10].

По результатам фармакологической пробы с аспарагинатом магния в группе пациентов среднего и пожилого возраста с АГ ($n = 91$) было установлено, что прием препарата (20 ммоль/сут, 6 мес) хорошо переносился и приводил к повышению уровня магния в суточной моче и снижению **диастолического АД (ДАД)** в среднем на 3,4 мм рт. ст. (95% **доверительный интервал (ДИ)** 1,3–5,6; $p = 0,003$ по сравнению с плацебо) (рис. 1) [11]. В отношении **систолического АД (САД)** была установлена тенденция к его снижению ($p = 0,05$).

Соотношение кальция и магния в пище и соотношение натрия и калия в моче являются важными факторами для формирования АД. В выборке пациентов ($n = 137$; средний возраст 53 года) по дневнику питания оценивалось потребление натрия, калия, кальция и магния и определялись уровни натрия и калия в средней порции утренней мочи. Установлены значительные положительные корреляционные связи между САД, ДАД, соотношением натрия и калия в моче, соотношением кальция и магния в пище и **индексом массы тела (ИМТ)** [12]. В целом при более низкой обеспеченности магнием отмечено повышение ИМТ и АД.

Более высокие уровни магния в суточной моче соответствуют снижению риска АГ. В крупномасштабном клиническом исследовании ($n = 5511$; возраст 28–75 лет) за 8 лет наблюдения у 1172 участников была зарегистрирована АГ (САД ≥ 140 мм рт. ст., ДАД ≥ 90 мм рт. ст.). При повышении уровня магния в суточной моче на 1 ммоль/л риск АГ снижался на 10%. Эта ассоциация сохранялась и после поправок на семейный анамнез, пол, возраст, ИМТ и вредные привычки (алкоголь, курение) [13].

Гипокалиемия и гипомагниемия на фоне нарушения регуляции тонуса сосудов и

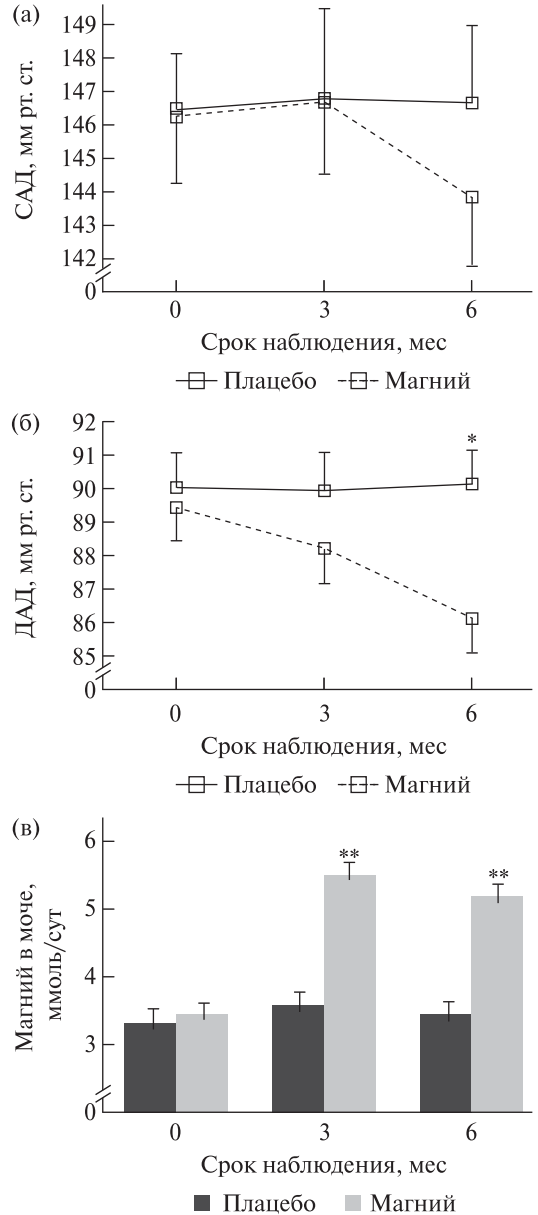


Рис. 1. Динамика САД (а), ДАД (б) и концентрации магния в моче (в) на фоне приема аспарагината магния. * $p = 0,05$; ** $p = 0,0001$.

астении являются важными факторами этиопатогенеза **синдрома вегетативной дистонии (СВД)**. Дефицит магния и калия у пациентов с СВД сопровождается гипотонией мышц и усталостью даже после сна. В рабо-

те Н. В. Юдиной и соавт. принимали участие пациенты с СВД по гипотоническому типу ($n = 100$; возраст 19 ± 1 год) [14]. У пациентов с СВД было установлено выраженное снижение АД (САД $98,08 \pm 4,42$ мм рт. ст., в контрольной группе — $116,0 \pm 4,0$ мм рт. ст.; $p = 8,90 \times 10^{-27}$; ДАД $55,28 \pm 3,43$ мм рт. ст., в контрольной группе — $72,07 \pm 4,04$ мм рт. ст.; $p = 9,27 \times 10^{-26}$) на фоне повышения плотности β -адренорецепторов ($p = 10^{-4}$). Кроме того, пациенты с СВД чаще употребляли кофе ($1,30 \pm 0,91$ чашки в сутки, в контрольной группе — $0,57 \pm 0,57$ чашки в сутки; $p = 5,21 \times 10^{-5}$) и бутерброды с колбасой ($0,68 \pm 0,63$ раза в сутки, в контрольной группе — $0,27 \pm 0,25$ раза в сутки; $p = 2,65 \times 10^{-3}$), т.е. у них имел место деформированный рацион питания (усиленное выведение магния и калия, избыток натрия). Недостаточность магния и калия коррелировала с астенической конституцией пациентов с СВД, снижением показателей динамометрии и низким АД [14].

В обзоре результатов 32 метаанализов, в которых оценивалось влияние натрия, калия, кальция и магния на АД и риск АГ, было подтверждено, что достаточное потребление калия способствует снижению повышенного САД на $-3,5 \dots -9,5$ мм рт. ст., ДАД — на $-2,0 \dots -6,4$ мм рт. ст. Достаточное потребление магния также способствовало снижению АД у пациентов с АГ (САД снижалось на $-0,2 \dots -18,7$ мм рт. ст., ДАД — на $-0,3 \dots -10,9$ мм рт. ст.) [15].

Роль калия и магния в поддержании ритма сердца

Адренергическая и холинергическая стимуляция кардиомиоцитов приводит к выходу ионов калия из клеток и поступлению в клетки ионов натрия, что является ключевым фактором патогенеза фибрилляции желудочков, ассоциированной с развитием ИМ, интоксикацией гликозидами, необходимостью проведения аортокоронарного шунтирования. Магний препятствует оттоку ионов калия за счет повышения активности Na^+/K^+ -АТФазы, что дозо-

зависимо тормозит развитие желудочковых аритмий [16, 17].

Магний участвует в поддержании ритма сердца, сократимости и электрической активности миокарда. Воздействие магния на сократимость миокарда и ритм сердца связано не только с поддержанием активности Na^+/K^+ -АТФазы, но и с тем, что ионы магния являются неотъемлемым компонентом выпрямительных калиевых каналов, блокирующих выход ионов калия из клетки, и естественным блокатором кальциевых каналов. Поэтому на фоне гипомагниемии происходит ускорение нервно-мышечной возбудимости миокарда, отмечаются хаотичные скачки потенциала действия, что соответствует стимулированию развития аритмий [18].

Важно подчеркнуть, что магний служит регулятором биологических ролей калия и в результате оказывает своего рода калийсберегающий эффект. Действительно, дефицит магния усугубляет гипокалиемию и делает ее резистентной к лечению препаратами калия. Клинические проявления низкой обеспеченности калием и магнием схожи. При недостаточности магния отмечаются мышечная слабость, утомляемость, снижение работоспособности, бессонница, судороги икроножных мышц во сне и при физической нагрузке, запоры, замедленное заживление ран. При недостаточности калия отмечаются артериальная гипотония, нарушения сердечного ритма, запоры, язвенно-эрозивные поражения слизистых оболочек, угревая сыпь, замедление заживления ран, сухость кожи, истончение волос [1]. Магний поддерживает уровень калия в плазме крови посредством активации АТФ-чувствительных (АТФ — аденозинтрифосфат) выпрямительных калиевых каналов, Na^+/K^+ -АТФазы, протеинкиназы SIK1 , транспортера SLC12A3 , WNK -киназы. Дефицит магния приводит к активации убиквитин-белковой лигазы E3 NEDD4-2 , что снижает уровень натрий-хлоридного белка-транспортера NCC по-

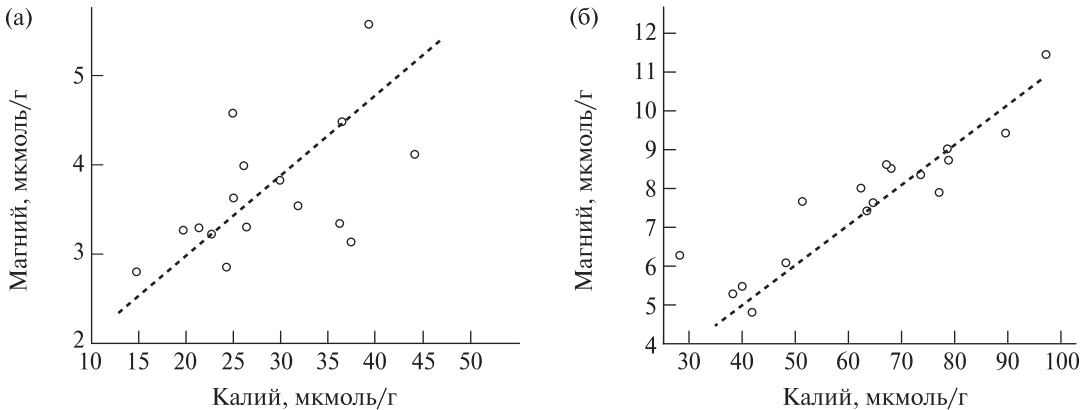


Рис. 2. Корреляционные связи между уровнями калия и магния: а – в ушке правого предсердия ($n = 16$; $r = 0,38$; $p = 0,05$); б – в стенке левого желудочка ($n = 17$; $r = 0,92$; $p = 0,0001$). Кружками обозначен 95% ДИ.

чек и тормозит способность почек компенсировать гипокалиемию [19].

В многоцентровом рандомизированном исследовании, включавшем 3179 пациентов с острым ИМ, было продемонстрировано, что дополнительное применение калия и магния аспарагината (препарат Панангин) в сочетании со стандартными препаратами для лечения острого ИМ ($n = 1691$) позволяет снизить общую смертность (6,0 и 9,0% в основной и контрольной группах соответственно; $p = 0,001$), частоту реперфузионных аритмий (46,8 и 53,5% соответственно; $p = 0,026$), фибрилляции желудочков и остановки сердца (2,0 и 2,4% соответственно; $p = 0,002$), шока и сердечной недостаточности (2,0 и 3,0% соответственно; $p = 0,002$) [20].

Повышение внутриклеточных концентраций ионов натрия при дефиците ионов магния нарушает формирование мембранного потенциала, что стимулирует развитие магнийдефицитных аритмий. При изучении биоптатов тканей сердца 26 пациентов, перенесших аортокоронарное шунтирование или операции на клапанах сердца, было установлено, что концентрации магния и калия в значительной степени коррелируют между собой. Например, содержание калия в ушке правого предсердия составило 46 ± 4 мкмоль/г, маг-

ния – $4,4 \pm 0,6$ мкмоль/г, причем отмечена достоверная корреляционная связь между магнием и калием ($r = 0,38$; $p = 0,05$) (рис. 2). В стенке левого желудочка у этих пациентов уровень калия был значительно выше и составил 93 ± 20 мкмоль/г, уровень магния – $8,6 \pm 2,1$ мкмоль/г ($r = 0,92$; $p = 0,0001$) [21].

В двойном слепом контролируемом исследовании женщинам среднего и пожилого возраста с гипертонической болезнью, которые не принимали антигипертензивные препараты ($n = 91$), были случайным образом назначены аспарагинат гидрохлорид магния (20 ммоль/сут) или плацебо на 6 мес. Аспарагинат гидрохлорид магния в указанной дозе хорошо переносился и не был связан с повышенной частотой диареи в сравнении с плацебо. В конце исследования САД снизилось на 2,7 мм рт. ст. (95% ДИ 1,2–6,7; $p = 0,18$), ДАД – на 3,4 мм рт. ст. (95% ДИ 1,3–5,6; $p = 0,003$), в большей степени в группе магния, чем в группе плацебо. Реакция АД не была связана с исходным уровнем магния согласно данным по потреблению магния с пищей и выделению магния с мочой. Экскреция магния с мочой в группе, получавшей магний, увеличилась на 50%. Прочие биохимические показатели, включая сывороточные концентрации общего холестерина и холестерина липо-

протеидов высокой плотности, не изменились [11].

Низкий уровень калия в сыворотке крови связан с риском возникновения желудочковых аритмий. Например, среди лиц, перенесших острый ИМ ($n = 590$), гипокалиемия ($<4,0$ ммоль/л) была отмечена у 17% пациентов, многие из которых не использовали диуретики. Среди пациентов с гипокалиемией риск развития желудочковых аритмий был повышен на 45% ($p < 0,01$) [22].

Низкий уровень магния в сыворотке крови ассоциирован с повышенным риском развития **фибрилляции предсердий (ФП)**. Во Фремингемском исследовании ($n = 3530$; 52% женщин; средний возраст 44 года) за 20 лет наблюдений ФП была задокументирована у 228 человек. После поправок на возраст и пол заболеваемость ФП составила 9,4 случая на 1000 человек (95% ДИ 6,7–11,9) в квартиле с самыми низкими уровнями магния ($\leq 0,74$ ммоль/л) и 6,3 случая на 1000 человек в квартиле с самыми высокими уровнями магния ($\geq 0,83$ ммоль/л). При этом уровни магния $\leq 0,74$ ммоль/л соответствовали повышению риска ФП на 52% (**относительный риск** (ОР) 1,52; 95% ДИ 1,00–2,31; $p = 0,05$) [23].

По данным еще одного крупномасштабного исследования, ARIC ($n = 14290$; 53% женщин; средний возраст 54 года), дефицит магния также ассоциировался с заболеваемостью ФП. В течение 21 года наблюдений было выявлено 1755 случаев ФП. При этом уровни магния сыворотки были ассоциированы с более высоким риском ФП: по сравнению со средним квинтилем концентраций магния в сыворотке ($\geq 0,80$ – $0,83$ ммоль/л) риск ФП у пациентов в самом низком квинтиле ($\leq 0,78$ ммоль/л) был повышен на 34% (ОР 1,34; 95% ДИ 1,16–1,54) [24].

Обеспеченность организма магнием и калием, антиаритмическое действие магния и калия взаимосвязаны с продолжительностью жизни. В крупномасштабном исследовании Nurses' Health Study

($n = 88375$) дефицит магния ассоциировался с повышенным риском **внезапной сердечной смерти (ВСС)**. За 26 лет наблюдений было зарегистрировано 505 случаев внезапной смерти от аритмии. Относительный риск ВСС был снижен на 37% (ОР 0,63; 95% ДИ 0,44–0,91) у участниц в квартиле с самым высоким потреблением магния (>345 мг/сут) в сравнении с квартилем с самым низким потреблением магния (<261 мг/сут). У пациенток в квартиле с самыми высокими уровнями магния плазмы ($>0,88$ ммоль/л) в сравнении с квартилем с низкими его уровнями ($<0,79$ ммоль/л) риск ВСС был снижен почти в 5 раз (ОР 0,23; 95% ДИ 0,09–0,60). Риск ВСС снижался на 41% (95% ДИ 15–58) при возрастании уровня магния плазмы на 0,1 ммоль/л [25].

Обеспеченность магнием чрезвычайно важна для профилактики синдрома удлиненного интервала QT, который является наиболее широко используемым маркером для оценки риска аритмии “пируэт”. Аномально пролонгированный интервал QTc (>500 мс), индуцируемый антиаритмическими препаратами и ассоциированный с отрицательными зубцами T, может быть быстро нормализован посредством внутривенных вливаний сульфата магния даже при отсутствии нарушений электролитного баланса [26]. Пероральный прием препаратов магния является методом долговременной профилактики синдрома удлиненного интервала QT [27]. Даже однократный пероральный прием органической соли (лактата магния, 500 мг/сут элементарного магния) способствовал достоверному снижению частоты удлиненного интервала QTc у пациентов, получавших антиаритмическую терапию соталолом и дофетилидом ($n = 63$): снижение длительности удлиненного интервала QTc у них было более выраженным, чем в группе плацебо, уже через 3 ч ($p = 0,015$), причем эффект сохранялся в течение 51 ч [28]. Интересно отметить, что антиаритмический эффект магния в отношении желудочковой тахикардии вслед-

ствии пролонгированного интервала QT проявлялся даже у пациентов без гипомagneмии (при условии парентерального введения магния) [29].

Поддержание достаточных уровней магния и калия в крови является важной частью ведения пациентов в период предоперационной подготовки и после кардиохирургических вмешательств. Более высокие уровни магния в плазме крови в послеоперационном периоде способствовали снижению риска смерти в течение 30 сут на 4% (**отношение шансов (ОШ) 0,96; 95% ДИ 0,94–0,99; $p = 0,02$**) [30]. В метаанализе 17 рандомизированных контролируемых исследований ($n = 2069$) была продемонстрирована эффективность препаратов магния для перорального приема в профилактике послеоперационных аритмий. При приеме препаратов магния достоверно снижался риск наджелудочковой (ОР 0,77; 95% ДИ 0,63–0,93; $p = 0,002$) и желудочковой (ОР 0,52; 95% ДИ 0,31–0,87; $p < 0,0001$) аритмий [31].

Отметим, что аспарагинаты калия и магния используются уже более 30 лет для поддержания электролитного баланса во время кардиохирургических вмешательств в условиях искусственного кровообращения. Раствор аспарагинатов калия и магния (450–1000 мл) позволяет достичь целевых уровней калия и магния в течение 5–7 ч и полностью избежать формирования гипомagneмии и гипокалиемии, тогда как без их применения гипомagneмия развивалась у 50% пациентов [32].

У пациентов с ишемической болезнью сердца в сочетании с аритмией совместный прием магния и калия ($n = 65$) способствовал снижению частоты экстрасистолии на 87%, а в группе плацебо – только на 47% ($p = 0,01$) [33]. У таких пациентов применение аспарагинатов калия и магния в течение 3 нед приводило к достоверному антиаритмическому эффекту даже при условии нормомagneмии и нормокалиемии на момент начала лечения [34]. Таким образом, результаты многочисленных клинических

исследований свидетельствуют о том, что совместное применение калия и магния в форме аспарагинатов оправданно для поддержания стабильного ритма сердца и профилактики аритмий.

Влияние диуретиков, антибиотиков, эстрогенсодержащих препаратов на уровень калия и магния

Применение препаратов калия и магния чрезвычайно важно для профилактики побочных эффектов лекарственных препаратов. Например, диуретики используются в стандартной фармакотерапии АГ, приводя к гипомagneмии, в том числе при использовании калийсберегающих диуретиков [35]. Тиазидные и петлевые диуретики практически во всех случаях вызывают развитие гипомagneмии и гипокалиемии.

У пациентов с АГ ($n = 38$) был выявлен дозозависимый характер снижения уровней калия и магния в крови при использовании тиазидного диуретика [36]. В исследовании начальная суточная доза гидрохлоротиазида составила 50 мг/сут (1–4 нед), дозу постепенно увеличивали в последующие 12 нед (через 5–8 нед – 100 мг/сут, через 9–12 нед – 150 мг/сут, через 13–16 нед – 200 мг/сут). Уровни магния и калия в сыворотке крови контролировали в течение всего периода исследования. Было установлено, что при увеличении дозы диуретика уровни калия и магния снижались, что сопровождалось экстрасистолией.

Побочным эффектом диуретиков и других препаратов является удлинение интервала QT. Известно, что удлинение интервала QT и аритмия типа “пируэт” могут провоцироваться антиаритмическими препаратами классов IA и III, антибиотиками (макролиды и хинолоны), антидепрессантами (трициклические и селективные ингибиторы обратного захвата серотонина), нейролептиками (галоперидол и фенотиазины), антигистаминными и противорвотными средствами (ондансетрон и прохлорперазин), препаратами для общей анесте-

зии [37, 38]. Кроме того, взаимодействия различных лекарств через систему цитохромов P450 и других ферментов, метаболизирующих ксенобиотики, могут приводить к повышению концентрации в крови метаболитов препаратов, стимулирующих синдром удлиненного интервала QT [39]. Прием нейролептиков, вызывающих пролонгацию интервала QT, является одним из факторов риска ВСС у пациентов с шизофренией [40].

Пероральные эстрогенсодержащие препараты также стимулируют активное выведение ионов калия и магния из организма. Посредством “геномного” и “внегеномного” действия эстрогеновые рецепторы принимают участие в регуляции натриевого и калиевого гомеостаза. В частности, эстрогены регулируют уровни экспрессии α -, β - и γ -эпителиальных натриевых каналов (ENaC) и натрий-калиевого насоса (Na^+/K^+ -АТФазы), которые действуют совместно с ENaC [41].

Сопровождение терапии эстрогенами приемом препаратов калия/магния важно также потому, что калий и магний необходимы для осуществления биологических эффектов эстрогенов. Негативные последствия гипоестрогении существенно утяжеляются на фоне дефицита калия и магния [42]. Данные метаанализа 29 исследований подтвердили, что более высокое потребление кальция, магния и калия в рационе ассоциировалось со сниженным риском развития эстрогензависимого колоректального рака. Риск заболевания снижался на 64% в случае нормального потребления кальция (ОШ 0,36; 95% ДИ 0,32–0,40), на 20% – при нормальном потреблении магния (ОШ 0,80; 95% ДИ 0,63–0,98) и на 3% – при нормальном потреблении калия (ОШ 0,97; 95% ДИ 0,74–1,21) [43].

Дефицит магния способствует нарушению транслокации рецепторов эстрогена в ядро и регуляции калиевых каналов, участвующих в поддержании АД. Дефицит ионов калия и магния в центральной

нервной системе приводит к нарушению реализации нейростероидных эффектов эстрогенов, что обуславливает формирование дисбаланса нейротрансмиттеров γ -аминомасляной кислоты, адреналина, опиоидов, ацетилхолина [44]. Отметим, что восполнение дефицита эстрогенов в процессе менопаузальной гормонотерапии следует проводить с использованием трансдермальных форм, более безопасных с точки зрения побочных эффектов, и желательного сопровождать приемом калия и магния [45–47].

Кардиопротекторное действие сочетанного приема органических солей калия и магния

Применение органических солей калия и магния перспективно, так как биодоступность неорганических форм зачастую довольно низкая. Например, биодоступность неорганических форм магния (в частности, оксида магния) составляет менее 5%, тогда как биодоступность органических солей магния (аспарагината, лактата и др.) в 2–2,5 раза выше и эквивалентна между собой [1, 48]. Аспарагинат магния способствует улучшению стула, что важно для детоксикации организма и ускорения выведения азотистых шлаков [49].

У пациентов с ишемической болезнью сердца сочетанный прием аспарагинатов магния/калия помимо описанного выше антиаритмического эффекта оказывает достоверный антиоксидантный эффект, приводя к снижению уровней окисленного глутатиона, малонового диальдегида, липопротеидов низкой плотности и повышению уровней восстановленного глутатиона [33]. На модели ИМ было продемонстрировано, что внутривенное введение раствора аспарагинатов калия и магния в период реперфузии способствовало уменьшению общей площади инфаркта [47].

Аспарагинаты калия и магния характеризуются высокой биодоступностью (более 30%) и низкой токсичностью (LD_{50} (летальная доза) более 400 мг/кг) [1]. Ас-

парагинат-анион является компонентом метаболома человека, который естественным образом метаболизируется в каскадах аминокислотного обмена, в цикле мочевины и цикле Кребса. Относительная абсорбция магния обратно пропорциональна поглощенной дозе, иными словами, количество магния в пищеварительном тракте является основным фактором, контролирующим количество поглощенного магния. Например, в 1991 г. K.D. Fine et al. отметили, что у людей относительная скорость поглощения элементного магния зависит от дозы. При этом весьма небольшая доза магния аспарагината (в пересчете на элементный магний всего 36 мг/сут) всасывалась на 67%, тогда как значительно большая доза элементного магния (973 мг/сут) поглощалась всего на 11%. Это связано с весьма ограниченными возможностями кишечника в отношении всасывания ионов магния и ускорением кишечного транзита при применении очень высоких дозировок, что также снижает всасывание магния [50].

Пероральный прием калия и магния в виде аспарагинатов/аспартатов способствует снижению АД у пациентов с АГ. Например, в рандомизированном клиническом исследовании у 32 пациентов с АГ, получавших лацидипин 4 мг/сут, и у 33 пациентов с АГ, получавших аспарагинат калия (217,2 мг/сут элементного калия) и аспарагинат магния (70,8 мг/сут элементного магния) в течение 4 нед, сочетанная терапия аспарагинатами калия и магния способствовала улучшению показателей эластичности стенок сосудов малого и среднего диаметра, тогда как лацидипин больше влиял на крупные и магистральные сосуды, которые оценивали с помощью прибора CVProfilor DO-2020, измеряющего количественные характеристики растяжимости и плавности прохождения крови по сосудам. Артериальное давление снизилось в обеих группах: у пациентов, получавших лацидипин, отмечено снижение САД на $13,27 \pm 1,76$ мм рт. ст., ДАД – на

$6,33 \pm 1,55$ мм рт. ст.; у пациентов, получавших аспарагинаты калия и магния, САД снизилось на $7,83 \pm 1,87$ мм рт. ст., ДАД – на $3,67 \pm 1,03$ мм рт. ст. [51].

Сравнительно невысокие дотации аспартата калия per os – 30 ммоль/сут (1200 мг/сут элементного калия) способствовали снижению АД у пациентов с умеренной АГ ($n = 104$; 62,5% мужчин; средний возраст 53 ± 12 лет). Среднесуточное САД снижалось в среднем на 8 ± 7 мм. рт. ст., ДАД – на 6 ± 4 мм. рт. ст., причем антигипертензивный эффект сохранялся в течение дня [52]. Дотации аспартата магния в количестве 15 ммоль/сут (365 мг/сут элементного магния; длительность курса 8 нед) способствовали снижению повышенного АД у пациентов с умеренной АГ ($n = 39$; возраст 26–69 лет) в сравнении с плацебо [53]. У пациентов с АГ, получавших терапию диуретиками ($n = 18$), прием аспартата гидрохлорида магния (15 ммоль/сут элементного магния) в течение 6 мес приводил к снижению САД в среднем на 12 мм рт. ст. и ДАД на 8 мм рт. ст. [54].

Преимуществом перорального применения магния/калия в форме аспартатов/аспарагинатов является интенсификация процессов образования мочевины в миокарде, приводящая к снижению гипераммониемии и, соответственно, к уменьшению площади ишемического повреждения миокарда. Действительно, повышенные уровни мочевой кислоты в крови ассоциированы с 3-кратным увеличением риска сердечно-сосудистой смертности, хронической сердечной недостаточности и 9-кратным увеличением риска аритмии, а также с риском тахикардии и гипертрофии желудочков [55, 56].

Препарат Панангин включает аспарагинаты калия и магния. При проведении нагрузочных фармакологических проб продемонстрирована эффективность Панангина (5 таблеток в сутки) у пациентов молодого возраста с миокардиодистрофией. В результате приема Панангина наблю-

далось увеличение амплитуды зубцов Т в большинстве отведений ($p < 0,01$) и увеличение переносимости физической нагрузки [57, 58].

Препарат Панангин выпускается в таблетках и в ампулах (концентрат для приготовления раствора для медленной капельной инфузии, 20 капель/мин). Внутривенное введение Панангина осуществляется строго по предписанию врача в условиях стационара.

Панангин и Панангин Форте выпускаются в таблетках, покрытых пленочной оболочкой. Панангин содержит в 1 таблетке комбинацию органических солей калия аспарагината в количестве 158 мг (36 мг элементарного калия) и магния аспарагината в количестве 140 мг (12 мг элементарного магния). Панангин Форте содержит в 1 таблетке 316 мг калия аспарагината (72 мг элементарного калия) и 280 мг аспарагината магния (24 мг элементарного магния). Таблетированные формы характеризуются хорошим профилем безопасности, поэтому длительность терапии препаратами Панангин и Панангин Форте может составлять 1–3 мес и более [59].

Заключение

В практике врача-терапевта препараты калия и магния используются как для оказания неотложной помощи, так и для проведения длительной профилактики гипомagneмии и гипокалиемии. Вследствие калийсберегающего эффекта магния дозирование калия в сочетанных препаратах калия/магния может быть существенно снижено, что повышает безопасность при длительном приеме, в том числе пожилыми пациентами. Не менее важным аспектом применения сочетанных препаратов калия/магния является снижение риска побочных эффектов при фармакотерапии диуретиками, антиаритмическими препаратами, антибиотиками, антидепрессантами, нейролептиками, эстрогенами и др. Следует подчеркнуть, что калий и магний нормализуют тонус сосудов, т.е. способствуют снижению повышенного АД при АГ и повышению сниженного АД при артериальной гипотонии.

Со списком литературы вы можете ознакомиться на нашем сайте www.atmosphere-ph.ru

Some Roles of Potassium and Magnesium in Therapeutic Practice

O.A. Gromova, I.Yu. Torshin, A.G. Kalacheva, T.R. Grishina, I.S. Sardaryan, K.V. Rudakov, and A.N. Galustyan

The maintenance of electrolyte balance between potassium and magnesium is an integral part of human health. The article presents data on potassium-sparing properties of magnesium, as well as on the influence of potassium and magnesium on cardiomyocytes, heart rate, vascular tone, regulation of electrolyte balance and kidney function. Combined use of organic salts of potassium and magnesium during therapy with estrogens, diuretics, antibiotics prevents their insufficiency.

Key words: magnesium, potassium, electrolyte metabolism, antibiotics, Panangin, Panangin Forte.