

Роль калия и магния аспарагината в фармакологической коррекции калий-магниевого гомеостаза

Учитывая тесную взаимосвязь метаболизма калия (K) и магния (Mg), обоснованным подходом в коррекции калий-магниевого гомеостаза является применение препаратов, позволяющих одновременно устранять внутриклеточный дефицит как Mg, так и K. Среди лекарственных форм, обладающих таким свойством, особую ценность представляют соли аспарагиновой кислоты K и Mg. К таким препаратам относится Панангин производства известной венгерской фармацевтической компании «Рихтер Гедеон». Этот препарат присутствует на фармацевтическом рынке Украины на протяжении долгих лет. Многочисленными экспериментальными и клиническими исследованиями было показано, что K-Mg-аспарагинат имеет высокую эффективность в профилактике и лечении различных осложнений дефицита K⁺ и Mg²⁺.

Причины возникновения калий-магниевого дефицита

Наиболее значимо физиологическая и патофизиологическая роль ионов Mg²⁺ проявляется при его дефиците. За последние несколько десятилетий отмечено снижение поступления Mg²⁺ в организм. Основными причинами этого является как характер питания, так и изменение экологической обстановки, уменьшение содержания Mg²⁺ в экосистеме в целом (В.М. Altura, 1994; А.А. Спасов, 2000). Клиническая гипомagneмия может возникать вместе с гипокалиемией или осложнять уже существующий дефицит K⁺.

Калий-магневый дефицит может развиваться при таких заболеваниях, как:

- различные сердечно-сосудистые заболевания;
- сахарный диабет 2 типа;
- хронический алкоголизм;
- наследственные заболевания почек, такие как синдром Барттера и Гительмана;
- тяжелая форма диареи и рвоты;
- терапия некоторыми лекарственными препаратами (табл.).

Гипомagneмия, сопровождающаяся независимой гипокалиемией, может иметь место при самых различных патологических состояниях. Условно можно выделить две ее формы: первичную и вторичную. Первичная (алиментарная) гипомagneмия — результат недостаточного потребления Mg с пищей и водой. В тяжелых случаях эта форма гипомagneмии всегда сопровождается потерей K⁺.

изменяться в зависимости от дозы и длительности лечения.

Обусловленное приемом диуретиков снижение K⁺ и Mg²⁺ может вызывать аритмию, а также повышать риск внезапной смерти кардиологических пациентов. Более того, при лечении этими препаратами может развиваться мышечная симптоматика, связанная с нарушением K⁺-Mg²⁺-гомеостаза в мышечной ткани, что снижает качество жизни таких больных. Исследования показывают, что более 50% пациентов, получавших диуретики на протяжении длительного времени, имели дефицит K⁺ и Mg²⁺ в поперечнополосатой мускулатуре.

Терапия производными аминокислот также может вызывать гипомagneмию. Это объясняется тем, что в процессе деструкции аминокислот в лизосомах образуются токсичные аминокислоты, которые в митохондриях нарушают формирование макроэргических соединений.

Клинические последствия дефицита K⁺ и Mg²⁺

Очень трудно разграничить клинические последствия дефицита K⁺ от таковых дефицита Mg²⁺, так как эти состояния тесно взаимосвязаны. Как правило, изолированные нарушения калиевого гомеостаза не приводят к вторичному нарушению гомеостаза Mg²⁺. С другой стороны, дисбаланс Mg²⁺, особенно его дефицит, почти всегда сопровождается вторичным дефицитом K⁺. Это объясняется неспособностью клетки

41 541 пациент, было показано, что прием пищи, богатой K⁺, обратно пропорционально коррелирует с уровнем артериального давления (АД). Похожие результаты были получены в ходе исследования INTERSALT, выявившем, что 24-часовая экскреция K⁺ и Na⁺, а также отношение Na⁺/K⁺ мочи имеют четкую связь с уровнем АД. Дополнительные данные были получены в исследовании Rotterdam, в котором оценивали взаимосвязь между потреблением K⁺ с пищей и АД у 3239 пожилых людей (старше 55 лет). Отмечено, что повышение потребления с пищей K⁺ на 1 г/сут ассоциируется со снижением систолического АД на 0,9, а диастолического — на 0,8 мм рт. ст.

Результаты метаанализа Whelton и соавт., в котором были изучены данные 33 клинических исследований с участием 2609 человек, продемонстрировали, что прием K⁺ позволяет снизить уровень систолического АД на 4,4 и диастолического — на 2,4 мм рт. ст. Авторы метаанализа отмечают, что низкое потребление K⁺ играет важную роль в механизме повышения АД и рекомендуют прием K⁺ как для профилактики, так и лечения артериальной гипертензии.

В исследовании United Kingdom Heart Failure Evaluation and Assessment of Risk, в котором приняли участие 433 пациента, было показано, что низкий уровень K⁺ ассоциируется с увеличением риска внезапной смерти у пациентов с сердечной недостаточностью. Аналогичные результаты были получены в метаанализе Grobbee и Hoes.

Эпидемиологические, клинические и экспериментальные исследования предполагают связь между Mg²⁺ и частотой и тяжестью ишемической болезни сердца. При исследовании различных географических регионов было показано, что смертность от этой патологии имеет тенденцию к увеличению в местах, где концентрация Mg²⁺ в почве и воде ниже (Н. Karppanen, 1981).

В обзорах, опубликованных Явельвым и Shechter, приведены результаты рандомизированных исследований инфузионных растворов солей Mg²⁺ при острых коронарных синдромах. Метаанализ 7 рандомизированных клинических испытаний с участием 1304 больных продемонстрировал благоприятный эффект Mg²⁺ при остром инфаркте миокарда (А.А. Спасов, 2000). Так, среди пациентов, принимавших препараты Mg²⁺, смертность составила 3,8%, а среди больных, получавших плацебо, — 8,2% (различия между группами составили 55%; p<0,001). Этот положительный эффект Mg²⁺ был подтвержден в более масштабном плацебо контролируемом исследовании LIMIT-2 с участием 2316 больных. В проспективных рандомизированных двойных слепых плацебо контролируемых исследованиях обнаружено снижение внутрибольничной смертности у пациентов с инфарктом миокарда, получавших Mg²⁺ (М. Shechter et al., 1995): в группе больных, получавших препараты Mg²⁺, смертность составила 4%, а в группе плацебо — 17% (p<0,01).

В экспериментальных исследованиях алиментарный дефицит Mg²⁺ у лабораторных животных вызывал миокардиодистрофию (R.K. Mishra, 1960), а внутривенная инфузия Mg²⁺ ограничивала зону инфаркта у собак. По-видимому, соли Mg могут обладать кардиопротекторным эффектом (С. Chang et al.,

1985). Более того, Mg²⁺ эффективен в лечении некоторых форм вазоспастической стенокардии (К. Kugiyama et al., 1988; Н. Miyagi et al., 1989).

Доказано, что Mg²⁺ является природным гиполлипидемическим фактором. Экспериментальными исследованиями показано, что дефицит Mg²⁺ повышает уровень холестерина сыворотки, липопротеидов низкой и очень низкой плотности, что лежит в основе развития атеросклероза и возникновения ассоциированных с ним патологий — дисфункции эндотелия и тромбоза (J.A. Maier et al., 2004). Также известно, что Mg²⁺ подавляет агрегацию тромбоцитов. Эти эффекты могут вносить определенный вклад в снижение смертности у пациентов с высоким риском инфаркта миокарда при назначении им препаратов Mg.

На протяжении более 60 лет изучается роль солей Mg²⁺ в лечении различных видов аритмий. Дефицит Mg²⁺ приводит к сопряженному с ним снижению содержания K⁺ в кардиомиоцитах (I. Dogur, 1993). Большое количество исследований подтвердили эффективность этих солей в лечении желудочковых тахикардий, в частности типа «пируэт». Показано, что соли Mg²⁺ при внутривенном введении пациентам с высоким риском инфаркта миокарда снижали частоту возникновения серьезных желудочковых аритмий с 17 до 11% (p<0,001). Обобщая как экспериментальные, так и клинические исследования, можно сделать вывод, что прием Mg²⁺ дает возможность предотвратить развитие аритмий, вызванных ишемией миокарда, а также целесообразен в лечении желудочковых аритмий, связанных с удлинением интервала QT.

Результаты исследований на животных и эпидемиологические данные свидетельствуют о том, что повышение уровня K⁺ в организме человека может снизить риск развития инсульта. Частично этот эффект объясняется гипотензивным действием K⁺, а также ингибирующим эффектом на образование свободных радикалов, пролиферацию гладкой мускулатуры сосудов и артериальный тромбоз.

Предполагается, что нарушение баланса Mg²⁺ в организме вносит определенный вклад в патогенез многих психических заболеваний (B.L. Grimaldi, 2002; Н. Murck, 2002), в том числе депрессии (Н.Н. Rasmussen et al., 1989) и биполярных расстройств (G. Chouinard et al., 1990). С другой стороны, у лиц с синдромом хронической усталости и женщин с предменструальным синдромом в результате приема препаратов магния улучшалось настроение (I.M. Cox et al., 1991).

Mg²⁺ играет важную роль в формировании судорожной готовности. Так, в ряде исследований описаны генерализованные тонико-клонические судороги у больных с изолированной идиопатической гипомagneмией (V.R. Dhamidharka, P.R. Carney, 2005). С другой стороны, у больных эпилепсией детей часто наблюдается гипомagneмия, имеющая положительную корреляцию с тяжестью течения заболевания (I. Benga et al., 1985).

Более 80 лет назад G. Hammarsten доказал, что одним из факторов, провоцирующих уrolитиаз, является гипомagneмия. Кроме того, в ряде исследований было показано, что Mg²⁺ играет роль в патогенезе гипералгезии и иммунновоспалительных реакций. Так, при пероральном введении солей Mg²⁺ происходит нормализация повышенной вследствие магнидефицитной диеты центральной и периферической болевой чувствительности.

Фармакологическая коррекция дефицита Mg²⁺ и K⁺ в организме

Начиная с конца 50-х гг. прошлого века Nieper и Blumberger исследовали в качестве

Таблица. Препараты, которые могут вызывать гипокалиемию (F. Gennari, 1998)

Патофизиологический механизм гипокалиемии	Препараты, вызывающие гипокалиемию
Межклеточное перемещение калия	Агонисты адренорецепторов (эпинефрин); деконгестанты; бронходилататоры; токолитики; теофиллин; кофеин; интоксикация верапамилем или хлорохином; превышение дозы инсулина
Увеличение потери калия с мочой	Диуретики (тиазидные, ацетазоламид, хлорталидон, фуросемид); минералокортикоиды (гидрокортизон); вещества с минералокортикоидными свойствами; высокие дозы глюкокортикоидов; антибактериальные препараты в высоких дозах (пенициллин, нафциллин); препараты, снижающие уровень Mg ²⁺ (аминогликозиды, цисплатин, фоскарнет натрия, амфотерицин В)
Чрезмерная потеря калия с калом	Фенолфталеин; полистирен сульфат натрия

Вторичная гипомagneмия и гипокалиемия возникают при нарушении регуляции механизмов, контролируемых метаболизм данных макроэлементов. Это могут быть нарушения механизмов, регулирующих гомеостаз как Mg²⁺, так и K⁺; например на уровне всасывания в кишечнике, экскреции с мочой, депонирования в костной ткани (для Mg²⁺) и нейроэндокринных факторов регуляции. Также вторичный дефицит K⁺ и Mg²⁺ может вызываться эндогенными (в результате различных заболеваний) или ятрогенными (лекарственно-индуцированным дефицитом) причинами.

Одними из наиболее часто назначаемых препаратов в лечении пациентов, в частности с сердечно-сосудистыми заболеваниями, являются тиазидные и петлевые диуретики. Известно, что эти два типа диуретиков вызывают значительные потери K⁺. Среднее снижение содержания уровня K⁺ в плазме при использовании тиазидов и фуросемида, по данным некоторых авторов, составляет до 0,6 и 0,3 ммоль/л соответственно. Это снижение в незначительной степени может

поддерживать достаточно высокую внутриклеточную концентрацию K⁺ при дефиците Mg²⁺, возможно, в результате увеличения клеточной проницаемости для ионов K⁺ и/или блокады Na⁺/K⁺-АТФазы. Нарушение клеточной проницаемости приводит к потере клетками K⁺, который выводится с мочой. На сегодняшний день общепризнано, что восполнение дефицита K⁺ должно сопровождаться коррекцией дефицита Mg²⁺.

Данные эпидемиологических и клинических исследований показали роль низкого содержания K⁺ в организме человека в патогенезе развития и течения эссенциальной гипертензии (G.G. Krishna, S.C. Kapoor, 1991). С другой стороны, повышенное поступление K⁺ ассоциируется с антигипертензивным действием благодаря увеличению натрийуреза, стимуляции барорефлексов, прямому сосудорасширяющему эффекту, а также снижению сердечно-сосудистой реактивности на норадреналин и ангиотензин II.

В масштабном исследовании Nurses' Health Study, в котором приняли участие

носителей электролитов соли различных органических соединений: аскорбиновой, никотиновой, глутаминовой, 2-амино-этанол-фосфорной кислоты, аргинина, однако эти вещества в силу своих физико-химических особенностей (быстрой диссоциации) не нашли применения в клинике.

В 1961 г. Niereg и Blumberg представили аспарагиновую кислоту как «транспортёр электролитов». Аспарагиновая кислота является эндогенной и относится к обменно-активным глюкопластическим аминокислотам. Она обладает особой аффинностью, благодаря чему способна проникать в клетку и участвовать в промежуточном обмене веществ.

И.Н. Иежица в 2008 г. представил результаты исследования, в котором провел сравнительную оценку скорости компенсации дефицита Mg^{2+} различными органическими и неорганическими солями Mg^{2+} . В зависимости от величины полной компенсации системного алиментарного дефицита Mg^{2+} в эритроцитах исследуемые соли были ранжированы в следующем порядке: аспарагинат > цитрат > нитрат > оротат > лактат > тиосульфат > сукцинат > гидрофосфат > оксид > сульфат = карбонат > силикат. Таким образом, аспарагиновая кислота оказалась наиболее эффективной солью для компенсации дефицита Mg^{2+} .

Активное исследование K^+ - Mg^{2+} -аспарагината, в частности препарата Панангин («Рихтер Гедон»), началось с 50-60-х гг. XX ст. Работы школы Laborit (1958, 1970) продемонстрировали высокую эффективность K - Mg -соли аспарагиновой кислоты при инфаркте миокарда, гипоксии и состояниях, сопровождающихся накоплением в организме аммиака и недоокисленных продуктов обмена. Аспарагиновая кислота, включаясь в цикл Кребса, нормализует нарушенные соотношения трикарбоновых кислот, активно участвует в синтезе АТФ и способствует поступлению K^+ и Mg^{2+} внутрь клетки.

Роль K - Mg -аспарагината изучалась в клинических условиях при остром инфаркте миокарда, передозировке дигиталиса, гипокалиемии и ряде других патологических состояний. Также были представлены доказательства высокой эффективности этой соли при нарушениях ритма сердца. Trzebski, Lewartowski показали, что стойкость миокарда к гипоксии при введении K - Mg -аспарагината увеличивается в 2,5 раза, а в условиях аноксии длительность работы сердца в присутствии этой соли была в 3-4 раза больше. Аналогичные результаты были получены в исследованиях Nochrein (1966), доказавшего, что после введения K - Mg -аспарагината значительно медленнее происходит выход K^+ из клеток миокарда при гипоксии.

Также отмечено профилактическое и терапевтическое действие K - Mg -аспарагината при дигитализации. При определенных условиях препарат уменьшает на 37% токсичность строфангина и на 75% — дигитоксина (K. Greeff, R. Knipfers, 1964). При применении сердечных гликозидов одновременно с Панангином отмечена лучшая переносимость препаратов наперстянки с меньшими проявлениями их токсичности у декомпенсированных больных (Л.З. Лауцевичус и соавт., 1972). Комбинированное лечение сердечными гликозидами и Панангином позволило достичь компенсации больных, которые до этого не поддавались лечению препаратами группы наперстянки. На основании результатов наблюдений авторы исследования предположили, что этот препарат до некоторой степени может предупреждать развитие фибрилляции желудочков.

Эффективность Панангина в лечении сердечной недостаточности была доказана в 1974 г. в работе Клыкова и Поляковой. После лечения у больных, принимавших данный препарат, наблюдался хороший терапевтический эффект: значительно улучшалось общее состояние, исчезала одышка в покое, значительно уменьшался или исчезал цианоз, нормализовалась частота дыхания и частота сердечных сокращений, исчезали

застойные явления в легких, отеки ног, а также уменьшались размеры печени. Авторы исследования сделали вывод о целесообразности применения препарата в комплексном лечении больных с хронической недостаточностью кровообращения.

Янушкевичус и Забела в 1976 г. проводили исследование влияния Панангина на батмотропное действие строфангина у пациентов с экстрасистолической аритмией. Было показано, что при проведении курса лечения строфангином в сочетании с Панангином заметно уменьшается количество экстрасистол.

Еще в одном исследовании изучались фармакологические особенности действия различных доз Панангина на коллатеральное кровоснабжение сердца при коронарном поражении миокарда (С.А. Трифонов, А.В. Сапожков, 1982). Результаты экспериментального исследования показали,

что Панангин в дозах 1 и 6 мг/кг увеличивает коллатеральный коронарный кровоток, повышает минутный объем сердца за счет увеличения ударного выброса (1 мг/кг) и частоты сердечных сокращений (6 мг/кг).

Таким образом, применение Панангина позволяет восстановить баланс электролитов в организме человека, при этом эффективность данного препарата в профилактике и лечении различных форм осложнений дефицита K^+ и Mg^{2+} доказана многочисленными экспериментальными и клиническими исследованиями.

NB!

1. Метаболизм K^+ и Mg^{2+} тесно взаимосвязан: клиническая гипомagneмия может возникать на фоне гипокалиемии или осложнять уже существующий дефицит K^+ .

2. Изолированные нарушения калиево-гомеостаза, как правило, не приводят

к вторичному нарушению гомеостаза Mg^{2+} , но первичный дисбаланс Mg^{2+} , особенно дефицит Mg^{2+} , почти всегда обуславливает вторичный дефицит K^+ .

3. Дефицит K^+ и Mg^{2+} часто сопутствует различным заболеваниям, а также возникает на фоне терапии некоторыми лекарственными препаратами.

4. Среди лекарственных форм, позволяющих одновременно устранять внутриклеточный дефицит Mg^{2+} и K^+ , особую ценность представляют соли аспарагиновой кислоты K и Mg .

5. Панангин («Рихтер Гедон», Венгрия), содержащий калия и магния аспарагинат, — препарат, эффективность которого доказана экспериментальными и клиническими исследованиями и проверена многолетней врачебной практикой.

Подготовила Ольга Татаренко

37

ПАНАНГІН

СИЛА
СЕРЦЯ!

Калій⁺

Магній⁺⁺

Видано МОЗ України Р. с. № П.02.03/06/105 від 18.03.2008 р. № 139

ПАНАНГІН

- ❑ відновлення балансу калію та магнію в організмі
- ❑ профілактика та лікування серцево-судинних захворювань
- ❑ не подразнює слизової оболонки шлунка
- ❑ висока біодоступність
- ❑ якість, перевірена часом
- ❑ доступна ціна

Форма випуску: 50 таблеток у поліпропіленовому флаконі
Відпуск: без рецепта
Спосіб застосування: 1-2 таблетки 3 рази на добу після їди

РІХТЕР ГЕДЕОН

www.richter.com.ua