

# Панангин в лечении и профилактике сердечно-сосудистых заболеваний

Профессор В.В. Косарев, профессор С.А. Бабанов

ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития России

В настоящее время сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) занимают ведущее место в структуре общей (достаточно высокой) смертности в Российской Федерации. При этом в странах Западной Европы, США, Канаде, Австралии в течение последних десятилетий наметилась устойчивая тенденция к снижению смертности от ишемической болезни сердца (ИБС) и других ССЗ, которая резко отличается от ситуации в нашей стране, где, напротив, наблюдается рост этого показателя [1,2].

В настоящее время установлено (данные Фремингемского исследования), что 12% всех случаев естественной смерти приходится на внезапную смерть. В 70% случаев причиной внезапной сердечной смерти являются тяжелые гемодинамические нарушения насосной деятельности сердца, вызванные развившимися электрофизиологическими изменениями ритма сердечной деятельности, – аритмогенная смерть вследствие нарушения внутриклеточного электролитного баланса («дефицит калия и магния») [3]. Тем самым доказано, что **ионы калия и магния плазмы крови играют большую роль в сохранении эластичности сосудистой стенки и поддержании ее нормального функционирования** [4].

В 1998 г. трем американским ученым – Ф. Ферчготту, Л. Игнарро и Ф. Мураду была вручена Нобелевская премия в области физиологии и медицины за открытие роли оксида азота (NO) как сигнальной молекулы в сердечно-сосудистой системе. Современные представления о регуляции тонуса сосудов заключаются в том, что в ответ на все раздражающие стимулы артерия реагирует одинаково – повышением тонуса мышечных волокон и сужением (спазмом). Однако клетки внутренней выстилки артерий – эндотелия вырабатывают NO, который расслабляет эти мышечные волокна, приводя к расширению просвета сосуда [5]. С возрастом, а также у курильщиков (не только активных, но и пассивных), у лиц с ожирением, артериальной гипертензией (АГ) и др. некоторые способности эндотелия, в том числе выделять NO, утрачиваются, развивается состояние, называемое «эндотелиальной дисфункцией». Эндотелиальная дисфункция характеризуется снижением эластичности сосудистой стенки и является существенным фактором, приводящим к повышению артериального давления (АД) и развитию атеросклероза и ряда ССЗ. Как показали результаты исследований отечественных и зарубежных авторов, калий и магний препятствуют развитию эндотелиальной дисфункции и формированию АГ [6].

**Калий и магний** в ионизированной форме представляют собой положительные ионы – катионы, соответственно с одним ( $K^+$ ) и двойным положительными зарядами ( $Mg^{2+}$ ); являются одними из самых распространенных элементов на Земле. Особенно много калия и магния в воде Мирового океана, которая по электролит-

ному составу близка к электролитному составу сыворотки крови.

Калий является основным внутриклеточным катионом тканей различных органов. В условиях нормы в клетке его содержится 150–160 ммоль/л, а в сыворотке 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. В нормальных условиях калий поступает с пищей и абсорбируется через желудочно-кишечный тракт, с последующей экскрецией избытка через почки. Суточная потребность взрослого человека в калии составляет 40–100 ммоль/л [9]. При гипокалиемии симптомы связаны с сердечно-сосудистой системой – в силу того, что именно сердце более подвержено заболеваниям, вызванным дефицитом калия. Со стороны сердечно-сосудистой системы наблюдаются обменные нарушения и функциональная недостаточность миокарда, аритмия, тахикардия, глухота сердечного тона, возникновение сердечных приступов, сердечная недостаточность, пониженное АД.

Среди катионов, присутствующих в организме человека, магний ( $Mg^{2+}$ ) по концентрации занимает 4-е место, а в клетке – 2-е после  $K^+$ . В условиях нормы концентрация  $Mg^{2+}$  в сыворотке крови 0,65–1,1 ммоль/л, в эритроцитах – 1,65–2,55 ммоль/л. Суточная потребность взрослого человека в магнии составляет 25–35 ммоль/л [10].

Магний – универсальный регулятор биохимических и физиологических процессов: он участвует в энергетическом, пластическом и электролитном обмене. Это углеводные и энергетические процессы, иммунный статус, сокращение гладкомышечных клеток вообще и кардиомиоцитов в частности, минеральный и холестериновый обмен, регуляция детоксикационного обмена в печени. В последние годы отмечена важная роль этого иона в белковом и холестериновом обмене, выявлена роль магния как регулятора клеточного роста, нормализации пуринового обмена (гипоксия/гипоэргоз).  $Mg^{2+}$  очень важен для нормального функционирования клеток миокарда и ЦНС, т.к. принимает участие в рецепторных образованиях, сохраняет процессы окислительного фосфорилирования в митохондриях для образования АТФ и адекватной работы трансмембранного ионного транспорта. Играя роль естественного антагониста кальция, магний участвует в расслаблении мышечного волокна, снижает агрегационную способность тромбоцитов, поддерживает нормальный трансмембранный потенциал в электровозбудимых тканях. Магний влияет на эндотелий, который играет ключевую роль в сосудистом гомеостазе за счет продукции оксида азота и участия в управлении агрегацией тромбоцитов.

Доказано, что гипомагниемия увеличивает активность тромбосана А<sub>2</sub>, что сопровождается повреждением сосудистого эндотелия. В одном из многоцентровых исследований было показано, что длительная терапия Mg<sup>2+</sup> привела к значимой эндотелийзависимой дилатации. При этом в отношении АГ и ИБС ранее также была установлена связь с сывороточной концентрацией магния, а не с его потреблением [11].

**Клинические проявления дефицита магния** – повышение ЧСС, диастолического АД, нарушение сна, повышенная возбудимость, синдром хронической усталости. Низкая концентрация магния в эритроцитах сочетается с повышенным АД в покое и при стрессе, а также со спазмом коронарных артерий. На ЭКГ дефицит магния манифестируется замедлением атрио–вентрикулярной проводимости, уширением комплекса QRS, удлинением интервала QT, неспецифическим снижением ST–интервала, уплощением зубца Т и формированием выраженной волны U. Появление калий–магниевой недостаточности также часто выражается в возникновении резистентных к терапии сердечных аритмий, особенно это касается пациентов с острыми воспалительными процессами в миокарде и при различных проявлениях острой коронарной недостаточности, изменениях на ЭКГ в виде удлинения интервала QT, желудочковых экстрасистолах, тахикардии *topsades de pointes*, иногда фибрилляции предсердий, ранней кардиотоксичности препаратов дигиталиса. Доказано, что у пожилых дефицит магния приводит к развитию атеросклероза и коррелирует с возрастом (это связано с возрастными особенностями обмена). Эти факты объясняют замедление атеросклеротических процессов и смертности от инфаркта миокарда (ИМ) у жителей областей с повышенным содержанием солей магния в воде.

Следствием калий–магниевого дефицита довольно часто являются нарушения ритма сердечной деятельности, в частности развитие фибрилляции предсердий [12,13], которая наиболее часто ассоциируется с ИБС, хронической сердечной недостаточностью (ХСН), АГ. У 60% больных с фибрилляцией предсердий выявляется АГ, которая в большинстве случаев является сопутствующим заболеванием. Фибрилляция предсердий в 25–40% случаев может быть осложнением инвазивных вмешательств при ИБС (чрескожная коронарная ангиопластика) на фоне дефицита магния и калия [14].

**Лечение.** Терапия тяжелых больных и больных, находящихся в критических состояниях, с помощью K<sup>+</sup> и Mg<sup>2+</sup> известна достаточно давно. Важную роль этих катионов в патогенезе стресса и его лечения показал Г. Селье (1930) и тогда же предложил прообраз поляризующей смеси. В 1960 г. D. SodiPollares в небольшом нерандомизированном исследовании показал, что применение глюкозо–инсулин–калиевой (ГИК) смеси улучшало раннюю выживаемость больных с острыми формами ИБС. Это же подтвердили более поздние проспективные рандомизированные исследования **ECLA** [15] и **DIGAMI** [16], в которых отмечено существенное снижение показателя смертности у больных, перенесших ИМ, на фоне введения ГИК.

Предложенная Н. Laborit поляризующая смесь, точнее реполяризующая (глюкоза–калий–магний–инсулин), создана с учетом эффекта переключения метабо-

лизма гипоксически поврежденного органа (миокарда) или организма с неэкономного окисления свободных жирных кислот на энергетически более выгодную в условиях гипоксии глюкозу. Это позволяет в условиях гипоксии/ишемии предотвращать развитие катехоламиновых микронекрозов миокарда, нарушений ритма, в том числе и фатальных. По данным ряда авторов, такое лечение может снизить летальность больных с острым инфарктом миокарда (ОИМ) на 15–20% в зависимости от состава и времени назначения указанной смеси. Riker (1990) предложил применение гиперполяризующей смеси при кардиогенном шоке: концентрированная глюкоза (500 мл), большие дозы калия и инсулина. Снижение летальности и выраженный антиаритмический эффект автор связывает с улучшением метаболизма кардиомиоцитов, особенно в условиях ишемии.

Глюкозо–инсулиновая калиево–магниевая смесь (ГИКМС) является неспецифическим модулятором метаболизма миокарда, способствующим увеличению захвата и окисления глюкозы. Установлено, что нарушение локальной сократимости миокарда, которое трактуется как гибернирующий миокард, исчезает на фоне введения ГИКМС. С этих позиций применение поляризующей смеси в терапии тяжелой сердечной недостаточности является важным и перспективным [Е.В. Шляхто, 2003]. Известный кардиолог Л. Али сказала: «Сердце – это больше, чем насос. Это также орган, нуждающийся в энергии, обеспечиваемой метаболическими процессами. Метаболическое заболевание – ишемию в идеале следует лечить именно метаболически».

Метаанализ 19 исследований (включавший 586 человек, из них 412 – с АГ) показал связь между выраженностью гипотензивного эффекта и длительностью приема калия. Было продемонстрировано снижение АД в среднем на 5,9/3,4 мм рт.ст. при использовании таблетированных препаратов калия [7]. При длительном наблюдении (в среднем – 6,7 года) за 7563 больными с АГ, из которых 1679 получали диуретики, было отмечено, что развивающаяся при этом гипокалиемия (концентрация калия менее 3,5 ммоль/л) сопровождалась нарастанием частоты сердечно–сосудистых осложнений [8].

Целесообразно оценку изменений концентрации калия в крови проводить параллельно с количественной оценкой показателей магния, т.к. он способствует усвоению калия и обеспечению его оптимального внутриклеточного уровня. Совокупный дефицит калия и магния может приводить к гипокалиемии, резистентной к лечению, если одновременно не проводить коррекцию дефицита магния [10].

По данным Shechter M. et al., применение пероральных препаратов магния и калия пациентами с ИБС привело к достоверному увеличению эндотелийзависимой дилатации плечевой артерии на 15,5% ( $p < 0,01$ ) по сравнению с плацебо (на 4,4%, ( $p > 0,05$ )), при этом выявлена линейная корреляционная связь между внутриклеточной концентрацией магния и степенью вазодилатации [17]. Установлено, что с учетом антиатерогенных эффектов препаратов магния коррекция его дефицита может способствовать замедлению прогрессирования ИБС. В исследовании **ARIC** (The Atherosclerosis Risk in Communities) после 4–7 лет наблюдения за 13 922 пациентами анализ

факторов риска показал наличие связи между развитием ИБС и гипомагниемией [18]. Наиболее выраженный дефицит магния имеет место у пациентов с повышенным содержанием атерогенных липидов [19]. Частым спутником пациентов с ССЗ является сахарный диабет (СД) 2–го типа, при котором усиливается дефицит магния, особенно в пожилом возрасте. Применение препаратов магния у таких пациентов способствует улучшению инсулин-независимой утилизации глюкозы [20].

Недостаток калия и магния у пациентов с ХСН ассоциирован с неблагоприятным качеством жизни и прогнозом [21]. Назначение магниевых и калийсодержащих препаратов особенно оправдано при длительном приеме сердечных гликозидов и диуретиков, которые провоцируют гипомагниемия/гипокалиемию и последующие нарушения ритма сердечной деятельности, связанные с дефицитом этих электролитов [21]. Антиаритмический эффект магния осуществляется через воздействие на транспорт ионов натрия, калия и кальция, участвующих в формировании потенциала действия [21]. В качестве антиаритмика соли магния чаще всего используют при желудочковых аритмиях типа «пируэт» (torsades de pointes) благодаря способности угнетать развитие следовых деполаризаций, укорачивая длительность интервала QT. Магний может быть применен как при врожденном синдроме удлиненного интервала QT, так и при ятрогенном его варианте, вызванном применением антиаритмиков 1–го класса и других лекарственных средств [22,23]. Препараты магния способствуют профилактике аритмий, провоцируемых дигиталисной интоксикацией, когда нарушена функция калий–натриевой помпы [24].

Известно множество форм лекарственных препаратов, позволяющих одновременно устранять внутриклеточный дефицит  $K^+$  и  $Mg^{2+}$ . Среди них следует отметить К–Mg–никотинат, К–Mg–цитрат, К–Mg–глутамат и т.д. Но наиболее эффективным оказался препарат, содержащий аспарагиновую кислоту (К–Mg–аспаргинат), – **Панангин** (компания «Гедеон Рихтер»), обладающий оптимальным соотношением стоимость/эффективность. Аспарагиновая кислота как эндогенная аминокислота относится к обменно–активным глюкопластическим аминокислотам. Из–за ее особенного аффинитета она проникает в клетку и участвует в промежуточном обмене веществ. Аспарагиновую кислоту часто называют транспортером электролитов. Ее комбинацию с калием и магнием предложил в 1930–е гг. Г. Селье для лечения и предупреждения возникающих ишемических, гипоксических и некротических процессов в организме человека. В частности, он отметил важность и эффективность такого лечения при возникновении ИМ.

В 1950–е гг. появились основополагающие клинические работы Н. Laborit о высокой эффективности К–Mg соли аспарагиновой кислоты при ОИМ, гипоксии/ишемии, состояниях, сопровождающихся накоплением в организме аммиака и недоокисленных продуктов обмена. В этих работах показано, что аспарагиновая кислота, включаясь в цикл Кребса, нормализует нарушенные соотношения трикарбоновых кислот, активно участвует в синтезе АТФ, способствует поступлению  $K^+$  и  $Mg^{2+}$  внутрь клетки и восстанавливает адекватную работу ионных насосов в условиях гипоксии/гипоэргоза. Аспарагиновая

кислота представляет собой алифатическую аминокислоту, присутствующую в организме в составе белков, и в свободном виде играет важную роль в обмене азотистых веществ, участвует в образовании пиримидиновых оснований, мочевины.

Уменьшая содержание аммиака, аспарагинат защищает ЦНС, нормализует процессы возбуждения и торможения в ней, стимулирует иммунную систему. Аспарагиновая кислота способствует превращению углеводов в глюкозу с увеличением запаса гликогена, что важно для нутритивной поддержки в целях обеспечения белково-энергетического гомеостаза. Соли аспарагиновой кислоты повышают выносливость, сопротивляемость организма к различным воздействиям, т.е. оказывают адаптационным эффектом [2].

Таким образом, несомненно, что в настоящее время дефицит калия и магния во многом определяет патогенетические особенности многих ССЗ, вследствие чего применение комбинированных препаратов, содержащих одновременно магний и калий, является основой как профилактики, так и лечения ССЗ. С 1960 г. началось активное применение К-Мг-аспарагината в клинической практике. Одним из наиболее известных препаратов К-Мг-аспарагината является препарат **Панангин**. Положительный эффект от введения К-Мг-аспарагината был показан у больных ОИМ, которым по той или иной причине был противопоказан тромболитический или ангиопластика. Оптимальное время начала введения – первые 6 ч от начала заболевания. Так, Т. Ryan et al. (1999) считают целесообразным введение К-Мг-аспарагината при лечении желудочковой тахикардии типа «пируэт», особенно у больных с удлинённым интервалом QT, а также назначение этого препарата больным ОИМ с высоким риском неблагоприятного исхода.

Отмечено, что применение Панангина (К-Мг-аспарагината) повышает эффективность лечения сердечной недостаточности – метаболический и антигипоксический эффекты (доза вводимого препарата может быть увеличена до 20–30 мл/сут.). Немаловажна роль Панангина в лечении и предупреждении реперфузионных аритмий, в основе которых также лежат гипоксия/гипоэргоз и гипероксия. Те же реперфузионные процессы приводят к распространению зоны повреждения миокарда, возникновению ангинозных приступов, «посвежению» ИМ – его рецидивов. Проведенные многоцентровые исследования свидетельствуют об эффективности К-Мг-аспарагината для предупреждения этих осложнений и уменьшения смертности при остром коронарном синдроме.

Не менее важна роль Панангина и для стабилизации электролитного гомеостаза у пациентов, принимающих диуретики, которые приводят иногда к незначительным количественным сдвигам в составе электролитов, а это усугубляет течение той или иной патологии, лежащей в основе сердечной недостаточности. Многие сопутствующие тяжелые заболевания у больных с патологией сердечно-сосудистой системы также требуют включения в терапию препаратов  $K^+$  и  $Mg^{2+}$ . Комбинированная терапия этих состояний с включением, если возможно, К-Мг-аспарагината в раствор или панангина позволит улучшить клиническое состояние пациентов, ускорить его стабилизацию.

Таким образом, показаниями для применения К-Мг-аспарагината (Панангина) с лечебной и профилактической целью являются нарушения ритма сердечной деятельности (фибрилляция предсердий, желудочковые аритмии), сердечная недостаточность, ИМ, метаболический синдром (ожирение, АГ, нарушение толерантности к глюкозе, СД 2-го типа) (в составе комплексной терапии) [24–26].

**Противопоказаниями** для приема внутрь и внутривенного введения являются острая и хроническая почечная недостаточность, олигурия, анурия, болезнь Аддисона, атриовентрикулярная блокада II и III степени, кардиогенный шок (АД <90 мм рт.ст.), гиперкалиемия, гипермагниемия, повышенная чувствительность к компонентам препарата. Для приема внутрь также противопоказаниями являются тяжелая миастения, атриовентрикулярная блокада I степени, гемолиз, нарушение обмена аминокислот, острый метаболический ацидоз, обезвоживание организма.

**Лекарственное взаимодействие.** При одновременном применении Панангина с калийсберегающими диуретиками (триамтерен, спиронолактон),  $\beta$ -адреноблокаторами, циклоспорином, гепарином, ингибиторами АПФ, НПВП увеличивается риск развития гиперкалиемии вплоть до появления аритмии и асистолии. Применение препаратов калия совместно с глюкокортикоидами устраняет вызываемую ими гипокалиемию. Под влиянием калия наблюдается уменьшение нежелательных эффектов сердечных гликозидов. Препарат усиливает отрицательное дромо- и батмотропное действие антиаритмических лекарственных средств. Магний, входящий в состав Панангина, снижает эффективность неомицина, полимиксина В, тетрациклина и стрептомицина. Анестетики усиливают угнетающее действие магния на ЦНС. При применении с дексаметонином, суксаметонином возможно усиление нервно-мышечной блокады [26,27].

При лечении нарушений ритма сердечной деятельности Панангин назначают по 2–3 таблетки 3 р./сут., максимальная суточная доза – по 3 таблетки 3 р./сут. В качестве поддерживающей или профилактической терапии (для предупреждения развития аритмий на фоне лечения диуретиками) препарат следует назначать по 1–2 таблетки 3 р./сут. после приема пищи, т.к. кислая среда содержимого желудка снижает эффективность всасывания Панангина. Применение инфузионных растворов возможно при риске возникновения аритмий, а также для их купирования, например у пациентов с ХСН при приеме сердечных гликозидов.

Таким образом, оправдано и целесообразно широкое использование в клинической практике препарата Панангин, содержащего одновременно калий и магний, хорошо зарекомендовавшего себя в комплексной терапии ССЗ, обладающего доказанной эффективностью в их лечении и профилактике, а также оптимальным соотношением стоимость/эффективность. К преимуществам Панангина относится также безрецептурный отпуск (для таблетированной формы). Кроме того, важное значение имеет хорошая узнаваемость препарата врачами-кардиологами и терапевтами амбулаторно-поликлинического и стационарного звена.

Список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>