

# Клиническое исследование эффективности калия и магния аспарагината при лечении острого инфаркта миокарда

Ван Юнцзинь, Ван Цзэхуэй, Хоу Юньшэн, Ван Тяньи

**Аннотация. Цель:** определение эффективности Панангина (калия и магния аспарагината) в тромболитической терапии острого инфаркта миокарда (ОИМ). **Метод:** 89 пациентов с ОИМ были разделены на две группы — группа Панангина (45 человек) и контрольная группа (44 человека). В обеих группах проводилось расширение коронарной артерии, тромболитическая терапия и симптоматическое лечение. В группе Панангина до и после тромболитической проводилась внутривенная инфузия препарата Панангин. **Результаты:** применение Панангина значительно снижает риск развития желудочковой аритмии и смертность у пациентов с ОИМ, которым проводили тромболитическую терапию ( $P < 0,01$  и  $P < 0,05$ ). **Выводы:** применение Панангина способствует значительному улучшению прогноза у пациентов с ОИМ. Препарат можно рекомендовать для рутинного применения.

Ключевые слова: острый инфаркт миокарда, калия и магния аспарагинат, тромболитическая терапия, аритмия, смертность

Номер в системе библиотечной классификации Китая: R 542.22 Литературный идентификатор: А Номер статьи: 1002-1949(2004)10-0736-02

Ранняя тромболитическая терапия при остром инфаркте миокарда может спасти умирающий участок миокарда, уменьшить площадь инфаркта и улучшить сердечную функцию. Однако возникающая до и после тромболитической терапии угроза для жизни пациента. Исследования показали, что применение калиевых и магниевых солей эффективно снижает риск развития тяжелой аритмии и смертность после ОИМ<sup>[1]</sup>. В нашей больнице в период с сентября 2001 г. по сентябрь 2003 г. было проведено лечение 89 пациентов с ОИМ. Ниже представлен анализ эффективности препарата Панангин (калия и магния аспарагинат):

## 1 Материалы и методы

**1.1** Клинические данные: всего выбрано 89 пациентов, из них 68 мужчин, 31 женщина, возраст 28–75 лет, в среднем  $54,8 \pm 10,3$  года. Пациенты обеих групп — группы Панангин ( $n=45$ ) и контрольной группы ( $n=44$ ) — соответствовали диагностическим критериям ОИМ<sup>[2]</sup>, время развития инфаркта в пределах 12 часов, у всех пациентов зарегистрирован Q-образующий инфаркт, возраст  $\leq 75$  лет, систолическое давление  $>90$  мм рт. ст., частота сердечных сокращений  $>50$  уд./мин, атриовентрикулярной блокады (АВБ) II степени и выше не отмечено. Уровень калия в крови был  $<5,5$  ммоль/л, креатинин в сыворотке крови —  $<178$  мкмоль/л (2,0 мг/л). Обе группы сопоставимы по полу, возрасту пациентов, локализации инфаркта, времени с момента развития инфаркта, частоте осложнений и отсутствующим препаратам.

**1.2** Метод лечения: все включенные в исследование пациенты получали медикаментозную терапию. В группе Панангина перед тромболитической проводилась внутривенная инфузия препарата Панангин (калия и магния аспарагинат, производство фармацевтической компании «Геден Рихтер», Венгрия,  $33,7$  мг  $Mg^{2+}$ ,  $103,3$  мг  $K^+$  в форме  $0,4$  г безводного магния аспарагината и  $0,425$  г безводного калия аспарагината на  $10$  мл раствора) в дозе  $50$  мл в  $250$  мл  $5\%$  раствора глюкозы со скоростью  $4$  мл/мин. Для тромболитической в течение  $30$  мин проводили внутривенную инфузию раствора урокиназы в дозе  $18000$ – $22000$  Ед/кг, разведенного в  $100$  мл  $9\%$  раствора натрия хлорида. Затем в течение  $4$  часов после завершения тромболитической проводилась внутривенная инфузия  $30$  мл препарата Панангин, всего в первый день было введено  $80$  мл препарата Панангин. В дальнейшем препарат применяли по  $30$  мл  $1$  раз в день на протяжении  $7$  дней. В контрольной группе Панангин не вводили, в остальном лечение проводилось по той же схеме, что и в группе Панангина. Участие пациентов в исследовании не влияло на выбор стандартной терапии ОИМ. Время наблюдения:  $7$  дней после ОИМ.

**1.3** Статистический метод: для сравнения результатов между группами использовался критерий  $\chi^2$ , различия считали значимыми при  $P < 0,05$ .

## 2 Результаты исследования

**2.1** Не было обнаружено значимых различий по частоте реканализации в группе Панангина и контрольной группе ( $P > 0,05$ ). См. таблицу 1.

**2.2** У пациентов с ОИМ в группе Панангина по сравнению с контрольной группой было выявлено значимое снижение частоты развития желудочковой аритмии и смертности ( $P < 0,01$  и  $P < 0,05$ ); применение Панангина не оказало существенного влияния на такие осложнения ОИМ, как сердечная недостаточность и кардиогенный шок ( $P > 0,05$ ), см. таблицу 2.

**2.3** Причины смерти пациентов с ОИМ включали сердечную недостаточность, кардиогенный шок, желудочковую тахикардию и фибрилляцию желудочков, основная из причин — желудочковая аритмия. См. таблицу 3.

Таблица 1. Сравнение частоты реканализации у пациентов двух групп (%)

Группа	Частота реканализации в процессе тромболитической	Частота отсутствия реканализации в процессе тромболитической
Группа Панангина	60,0 (27/45)	40,0 (18/45)
Контрольная группа	52,3 (23/44)	47,7 (21/44)
Значение P	$>0,05$	$>0,05$

Таблица 2. Сравнение частоты развития осложнений и смертности в двух группах

Группа	Желудочковая аритмия	Сердечная недостаточность	Кардиогенный шок	Общая смертность
Группа Панангина	17/45 (37,8 %)	5/45 (11,1 %)	3/45 (6,7 %)	4/45 (8,9 %)
Контрольная группа	28/44 (63,6 %)	7/44 (15,9 %)	6/44 (13,6 %)	11/44 (25,0 %)
P	$<0,05$	$>0,05$	$>0,05$	$<0,05$

Таблица 3. Сравнение причин смерти в двух группах

Группа	Сердечная недостаточность, шок	Желудочковая тахикардия, фибрилляция желудочков	Другое
Группа Панангина	2	2	0
Контрольная группа	3	6	2

## 3 Обсуждение

Аритмии являются одним из основных осложнений ОИМ. Несвоевременное лечение, особенно при злокачественных желудочковых аритмиях, может непосредственно привести к внезапной смерти больного. Аритмия тяжёлой степени и повышение смертности пациентов с ОИМ преимущественно связаны со снижением уровня калия и магния<sup>[1]</sup>. При ОИМ в организме усиливается секреция катехоламинов, активируется аденилатциклаза, повышается уровень жирных кислот в крови. Магний может образовывать с жирными кислотами нерастворимые соли<sup>[3]</sup>, что приводит к снижению уровня магния в крови и внутри клеток. Кроме того, возникающий при ОИМ физический дискомфорт, постельный режим и такие симптомы, как потеря аппетита, тошнота и рвота приводят к гипокалиемии.

В настоящем исследовании было обнаружено: Частота развития желудочковых аритмий при ОИМ в контрольной группе была значительно выше, чем в группе Панангина, что указывает на выраженное терапевтическое действие Панангина при желудочковых аритмиях. Сообщается, что в 60 % случаев реперфузионная аритмия связана с ранней постдеполяризацией<sup>[4]</sup>. Магний может стабилизировать ионы и способен поддерживать баланс внутриклеточного и внеклеточного содержания  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  и  $\text{Ca}^{2+}$ , предотвращать кальциевую перегрузку сердца и подавлять триггерную активность, вызываемую ранней постдеполяризацией.  $\text{Mg}^{2+}$  участвует во множестве метаболических процессов в организме, он является важным коферментом  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -АТФазы кардиомиоцитов. Дефицит магния приводит к подавлению энергообразования в миокарде, усиливая гипоксию и электрическую нестабильность; восполнение запаса  $\text{Mg}^{2+}$  также может поддерживать уровень внутриклеточного  $\text{K}^+$ , стабилизировать потенциал покоя и снизить частоту развития желудочковых аритмий<sup>[5]</sup>.  $\text{K}^+$  оказывает влияние на автоматизм, проводимость и возбудимость кардиомиоцитов. Пониженный уровень калия приводит к повышению возбудимости клеток сердечной мышцы, повышению автоматизма эктопических водителей ритма; увеличивается продолжительность потенциала действия клеток, обладающих свойством автоматии, и эктопических клеток, ускоряется формирование контура ге-энтри, что приводит к возникновению аритмии.

После применения Панангина для лечения пациентов с ОИМ наблюдается значимое снижение общей смертности. Результаты зарубежных клинических исследований показывают, что раннее применение препаратов магния приводит к снижению смертности пациентов с ОИМ на 24 %<sup>[6]</sup>. Помимо профилактики и лечения реперфузионных аритмий,  $\text{K}^+$  также способствует дилатации коронарных артерий, ингибирует агрегацию тромбоцитов, снижает нагрузку на сердце и размер инфаркта. Препараты магния особенно полезны у пациентов, у которых при тромболизисе не достигнута реканализация<sup>[7]</sup>. Чем раньше после инфаркта миокарда будет проведена инфузия препарата магния, тем выше его эффективность. Антман<sup>[8]</sup> обнаружил, что заместительная терапия магнием до и во время коронарной окклюзии, а также при начале реперфузии позволяет уменьшить размер инфаркта на 50 %, поэтому лучше всего применять препараты магния перед реперфузией после тромболизиса<sup>[9]</sup>.

Аспарагиновая кислота обладает высоким сродством к клеткам и как хелатообразующий агент может связывать ионы металлов (обеспечивая достаточно медленную диссоциацию), её можно использовать в качестве переносчика ионов калия и магния для их более быстрого проникновения внутрь клетки. Препарат Панангин можно рекомендовать для рутинного применения в клинической практике, поскольку его эффективность значимо превышает таковую калия хлорида и магния сульфата, а также препарата калия и магния аспарагината отечественного производства (смесь аспарагиновой кислоты с оксидом магния и гидроксидом калия). По данным клинических исследований Панангин показал хорошую эффективность в лечении сердечной недостаточности, улучшая метаболизм миокарда и снижая сосудистое сопротивление. В ходе настоящего исследования мы не обнаружили значимого терапевтического эффекта Панангина на сердечную недостаточность при ОИМ, что может быть связано с критериями отбора пациентов для участия в исследовании и небольшим количеством пациентов.

#### Список литературы

- 1 Dyckner T. Relation of cardiovascular disease to potassium and magnesium deficiencies [J]. *Am J Cardiol*, 1990, 65(23): 44–46.
- 2 Отделение сердечно-сосудистых заболеваний Китайской медицинской ассоциации. Руководство по диагностике и лечению острого инфаркта миокарда [J]. Китайский журнал сердечно-сосудистых заболеваний, 2001, 29(12): 710–725.
- 3 Antman EN. Magnesium in acute myocardial infarction: overview of available evidence [J]. *Am Heart J*, 1996, 132(2Pt 2 Su): 487–495.
- 4 Чжу Цяопин, Лай Шичжун, Лю Или и др. Ингибирующее действие магния на аритмию, вызванную ишемией и реперфузией [J]. Китайский журнал сердечно-сосудистых заболеваний, 1997, 12(5): 375–378.
- 5 Thiele R, Protze F, Winnefeld K, et al. Effect of intravenous magnesium on ventricular tachyarrhythmias associated with acute myocardial infarction [J]. *Magn Res*, 2000, 13(2): 111–122.
- 6 Woods KL, Fletcher S, Roffer C, et al. Intravenous magnesium sulphate in suspected acute myocardial infarction: results of the second Leicester Intravenous Magnesium Intervention Trial (LIMIT-2) [J]. *Lancet*, 1992, 339(8809): 1553–1558.
- 7 Shechter M, Hod H, Chouraqui P, et al. Magnesium therapy in acute myocardial infarction when patients are not candidates for thrombolytic therapy [J]. *Am J Cardiol*, 1995, 75(5): 321–323.
- 8 Antman EN. Magnesium in acute MI. Timing is critical [J]. *Circulation*, 1995, 92(9): 2367–2372.
- 9 Smetana R, Stuhlinger HG, Kiss K, et al. Intravenous magnesium sulphate in acute myocardial infarction—is the answer «MAGIC»? [J] *Magn Res*, 2003, 16(1): 65–69.

(Дата получения рукописи: 23.06.2004) (Редактор статьи: Цао Липин)