

## Обеспеченность ионами калия и магния — фундаментальное условие для поддержания нормального артериального давления

DOI: <http://dx.doi.org/10.18565/cardio.2016.10.80-89>

<sup>1</sup>Н.В. ЮДИНА, <sup>2</sup>И.Ю. ТОРШИН, <sup>1</sup>О.А. ГРОМОВА, <sup>1</sup>Е.Ю. ЕГОРОВА, <sup>3</sup>А.Т. БЫКОВ

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО Ивановская государственная медицинская академия Минздрава РФ, Иваново; <sup>2</sup>ГБАОУ ВПО Московский физико-технический институт (государственный университет), г. Долгопрудный, Московская область; <sup>3</sup>ФГБОУ ВО Кубанский государственный медицинский университет Минздрава РФ, Краснодар

Контактная информация: Громова О.А. E-mail: [unesco.gromova@gmail.com](mailto:unesco.gromova@gmail.com)

Применение препаратов калия и магния при артериальной гипертензии является общепринятой терапевтической практикой. В статье рассмотрены взаимосвязи между содержанием калия и магния в организме и уровнями артериального давления, приведены результаты фундаментальных и клинических исследований. Модулирующие эффекты калия и магния при гипертензии и гипотонии развиваются при использовании именно небольших доз калия и магния, способствующих компенсации дефицита этих электролитов.

Ключевые слова: артериальное давление, норма, калий, магний.

## Availability of Potassium and Magnesium Ions Is a Fundamental Condition for Maintenance of Normal Arterial Pressure

DOI: <http://dx.doi.org/10.18565/cardio.2016.10.80-89>

<sup>1</sup>N.V. YUDINA, <sup>2</sup>I.Yu. TORSHIN, <sup>1</sup>O.A. GROMOVA, <sup>1</sup>E.Yu. EGOROVA, <sup>3</sup>A.T. BYKOV

<sup>1</sup>Ivanovo State Medical Academy, Ivanovo, Russia; <sup>2</sup>Moscow Institute of Physics and Technology, Dolgoprudny, Moscow Region; <sup>3</sup>Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia

Contact information: Gromova O.A. E-mail: [unesco.gromova@gmail.com](mailto:unesco.gromova@gmail.com)

Administration of preparations of potassium and magnesium to patients with arterial hypertension is an accepted therapeutic practice. In this paper we examine relationships between the content of potassium and magnesium in the body and levels of arterial pressure. Results of relevant fundamental and clinical studies are also presented. In hypertension and hypotension modulating effects of potassium and magnesium develop with the use of their small doses compensating deficit of these elements.

Key words: arterial pressure; norm; potassium; magnesium.

Магний и калий не только оказывают синергический эффект в поддержании ритма сердца и в кардиопротекции [1], но также необходимы для регуляции тонуса сосудов. Эпидемиологические исследования показали взаимосвязь между обеспеченностью натрием, калием, кальцием, магнием и уровнями артериального давления (АД) [2]. Пациенты с гипертонической болезнью (ГБ) имеют значительно более высокий уровень Na и более низкие уровни Ca, Mg и K в крови и волосах [3].

В настоящей статье последовательно рассмотрены взаимосвязь между содержанием калия и магния в различных биосубстратах и уровнями АД, сниженными уровнями магния и калия в крови и нарушениями тонуса сосудов, калийсберегающие свойства магния, молекулярные аспекты синергизма калия и магния и результаты клинических исследований по оценке влияния приема препаратов калия и магния на АД.

**Содержание калия и магния в различных биосубстратах и уровни АД.** Известно, что избыточное употребление поваренной соли ассоциировано с повышенным риском развития артериальной гипертензии (АГ). Избыточное потребление поваренной соли — важнейший модифицируемый фактор риска ГБ, заболеваний почек и сахарного диабета (СД) 2-го типа. В эксперименте соблюдение диеты с высоким содержанием натрия и с низким содержанием калия было ассоциировано с повышенным АД на

фоне избыточной активации дофаминовых путей симпатической части вегетативной нервной системы [4].

Обеспеченность организма магнием и его взаимодействия с кальцием, натрием и калием играют важную роль в регуляции АД. Сравнение пациентов-нормотоников ( $n=214$ ) и пациентов с АГ ( $n=82$ ) показало значительное снижение уровней магния, кальция и калия в сыворотке крови у больных АГ и более низкие уровни магния в эритроцитах [5].

Содержание магния и калия в скелетных мышцах изучалось у пациентов с АГ ( $n=29$ ) и нормотоников ( $n=21$ ). У пациентов с АГ содержание калия в мышцах было ниже, а уровни инсулина в плазме — выше, чем у нормотоников. Систолическое АД (САД) и диастолическое АД (ДАД) были обратно пропорциональны содержанию калия в мышцах и прямо пропорциональны концентрации инсулина [6].

Экспериментальное исследование артериол крыс в культуре показало, что низкие уровни калия и магния в питательной среде нарушают регуляцию сосудистого тонуса, приводя к резким изменениям диаметра сосуда: сначала просвет сосуда сужался (что соответствует повышению АД), затем избыточно расширился (снижение АД). При этом дефицит магния дозозависимо усиливал вазоконстрикцию [7].

Сравнение данных лабораторных анализов для пациентов с СД 2-го типа с АГ ( $n=254$ ) и без АГ ( $n=228$ ) показало, что у пациентов с АГ уровни K, Mg и Ca в крови и в волосах были значительно снижены, а уровни Na — значительно повышены. Уровни K, Mg, Ca и Na в моче были выше у пациентов с СД 2-го типа по сравнению со здоровыми участниками той же

возрастной группы ( $n=182$ , возраст 45–75 лет) [8]. Известно, что дефициты К, Mg и Са играют роль в патогенезе СД 2-го типа [9].

Соотношение Са/Mg в рационе и соотношение Na/K в моче являются важными прогностическими факторами АД. В обследованной выборке пациентов ( $n=137$ , средний возраст 53 года) потребление Na, К, Са и Mg с пищей оценивалось по дневнику диеты, уровни натрия и калия определялись в средней порции утренней мочи. Установлены значительные положительные корреляции между САД, ДАД, соотношением Na/K в моче, соотношением Са/Mg в употребляемой пище и индексом массы тела (ИМТ) [10]. Таким образом, при более низкой обеспеченности магнием выше ИМТ и показатели АД.

Более высокие уровни магния в суточной моче соответствуют снижению риску развития АГ. Среди участников крупного клинического исследования ( $n=5511$ , 28–75 лет) за 8 лет наблюдений у 1172 участников зарегистрирована АГ. При увеличении уровня магния в суточной моче на 1 ммоль/л риск развития АГ снижался на 10%. Данная ассоциация сохранялась и после поправок на семейный анамнез, пол, возраст, ИМТ и вредные привычки (алкоголь, курение) [11].

Обеспеченность организма магнием влияет на продолжительность жизни. Например, в исследовании Nurses' Health Study ( $n=88\ 375$ ) дефицит магния был ассоциирован с повышенным риском внезапной сердечной смерти (ВСС). За 26 лет наблюдений было зарегистрировано 505 случаев ВСС от аритмии. Относительный риск (ОР) ВСС был снижен на 37% (ОР 0,63 при 95% доверительном интервале — ДИ от 0,44 до 0,91) у участниц в квартиле с самым высоким потреблением магния (>345 мг/сут) по сравнению с самым низким квартилем суточного потребления магния (<261 мг/сут). У пациенток в квартиле с самыми высокими уровнями  $Mg^{2+}$  в плазме (более 0,8 ммоль/л), по сравнению с квартилем низких уровней  $Mg^{2+}$  в плазме (менее 0,79 ммоль/л) риск ВСС был снижен почти в 5 раз (ОР 0,23 при 95% ДИ от 0,09 до 0,60). Риск ВСС снижался на 41% при увеличении уровней  $Mg^{2+}$  в плазме на 0,1 ммоль/л [12].

Следует отметить, что существуют сезонные колебания уровней электролитов и гормонов, регулирующих АД. В группе детей (средний возраст  $11\pm 2$  года,  $n=194$ ) наиболее высокие уровни САД, ДАД и норадреналина в моче наблюдались в зимний период. Самые высокие значения альдостерона, калия в сыворотке крови и допамина в моче были найдены осенью, самые высокие уровни кальция и магния в сыворотке крови — летом, а самые высокие уровни натрия — весной [13].

**Гипокалиемия, гипомagneмия и сосудистый тонус.** Гипокалиемия и гипомagneмия часто наблюдаются при избыточном употреблении натрия. Помимо калия и магния при избытке натрия выводятся также цинк, хром, марганец и другие микроэлементы. В исследовании образцов волос подростков 15–18 лет ( $n=176$ ) с высоким нормальным АД [14] на фоне избытка натрия обнаружено не только снижение содержания эссенциальных элементов Mg, К, Zn, Cr, Mn, Br, Rb, но и накопление токсичных и условно-токсичных микроэлементов (Sn, Sb, Ba) [14].

Гипокалиемия и гипомagneмия на фоне нарушения регуляции тонуса сосудов и астении являются важными факторами патогенеза синдрома вегетативной дистонии (СВД), обусловленного нарушением вегетативной регуляции органов и систем организма на фоне психоэмоциональных расстройств. СВД

проявляется астенией и утратой способности к длительному умственному и физическому напряжению. Астения при СВД протекает на фоне пониженного АД и часто сочетается с хроническими дефицитами калия и магния. В терапии и профилактики СВД роли дефицитов калия и магния часто недооцениваются, что затрудняет лечение таких пациентов. Дефициты  $Mg^{2+}$  и  $K^{+}$  характеризуются мышечной слабостью, чувством усталости, тревожностью, нарушениями сна, т.е. астенической симптоматикой, сходной с СВД. Кроме того, ионы  $Mg^{2+}$  и  $K^{+}$  поддерживают фундаментальные молекулярные механизмы развития гипотонии и астении нервной системы [9]. В проведенных нами наблюдениях за пациентами с СВД по гипотоническому типу ( $n=100$ , возраст  $19\pm 1$  год) были собраны данные почти по 150 антропометрическим, клиническим, лабораторным и другим параметрам [15]. У пациентов с СВД было установлено выраженное снижение АД (САД  $98,08\pm 4,42$  мм рт.ст., ДАД  $55,28\pm 3,43$  мм рт.ст.).

У пациентов с СВД по гипотоническому типу уровни  $Na^{+}$ ,  $K^{+}$ ,  $Ca^{2+}$ ,  $Mg^{2+}$  в различных биосубстратах (плазма крови, эритроциты, суточная моча) были достоверно снижены по сравнению с таковыми у здоровых участников. Недостаточность магния и калия коррелировала с астенической конституцией пациентов с СВД, снижением показателей динамометрии и АД [15].

**О калийсберегающих свойствах магния и регуляции АД.** Ионы магния, кальция, натрия и калия являются электролитами фундаментального характера, посредством которых поддерживается электролитный баланс всего организма. Давно известно, что вторичным эффектом дефицита магния являются многие из изменений, связанных с дефицитом калия (гипокалиемия, снижение содержания калия в миокарде, скелетных мышцах, почках), сопровождающихся компенсаторным увеличением уровней натрия [16, 17]. Поэтому дефицит магния неизбежно не только приводит к обострению потерь калия, но и усугубляет клинические признаки гипокалиемии и способствует нарушениям регуляции тонуса сосудов.

В исследовании с участием пациентов, доставленных в больницу с подозрением на острый инфаркт миокарда (ОИМ) [18], было показано влияние внутривенного введения магния на уровень калия, кальция и натрия в сыворотке и моче у пациентов с ишемической болезнью сердца ( $p=0,016$ ). В рандомизированном двойном слепом перекрестном исследовании пациентам с нетяжелой АГ и желудочковой экстрасистолией на фоне диуретической терапии гидрохлоротиазидом был добавлен прием только калия или калия и магния в течение 8 нед. Сочетанное использование калия и магния приводило к быстрой компенсации дефицита калия и нормализации АД [19].

Важно отметить, что магний способствует предотвращению дефицита калия при ятрогенной гипокалиемии. Например, после приема диуретиков у ряда пациентов могут отмечаться нарушения ритма сердца, связанные с истощением калия [20]. Не сберегающие калий диуретики повышают риск ВСС у пациентов с ГБ. Поэтому должны использоваться альтернативные препараты (калийсберегающие диуретики,  $\beta$ -адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и др. [21]) наряду с добавлением калия и магния [22].

**Молекулярные аспекты синергизма калия и магния.** Нарушения тонуса сосудов развиваются вследствие дисбаланса и калия, и магния. Клинические проявления дефицитов калия и магния возникают в результате нарушения активности определенных

белков протеома человека, активность которых резко снижается при недостатке магния и калия в организме. В протеоме человека содержится 720 магнийзависимых и 340 калийзависимых белков (рис.1).

В таблице перечислены магнийзависимые белки, активность которых принципиально важна для поддержания гомеостаза калия [17]. Эти белки можно подразделить на 3 основные группы: белки, действующие на уровне функционирования различных клеток; белки регуляции электролитного баланса/функции почек и белки регуляции функций миоцитов (в том числе кардиомиоцитов и гладкомышечной ткани сосудов).

К белкам, для активности которых принципиально важны ионы магния и ионы калия, относятся, прежде всего, выпрямительные калиевые каналы (гены *KCNJ*). Эта группа каналов обеспечивает ток ионов калия в одном направлении — внутрь клетки. Регуляция каналов происходит через «выпрямительный эффект» (т.е. увеличение притока калия именно внутрь, а не наружу клеток). Активность любого калиевого выпрямительного канала, селективно пропускающего калий внутрь клетки, невозможна без иона магния, который явля-

ется важным фактором «выпрямления», т.е. обеспечения односторонности транспорта калия.

*Выпрямительные калиевые каналы* различных типов играют важную роль в гомеостазе калия в почках. В почках калий фильтруется в клубочках, реабсорбируется в проксимальном канальце и петле Генле, секретируется в дистальных извитых канальцах и собирательных трубочках, что способствует элиминации калия с мочой [1, 17]. Выпрямительные калиевые каналы облегчают приток калия внутрь клетки и останавливают потери калия клеткой.

*ROMK-канал (АТФ-чувствительный выпрямительный калиевый канал 1-го типа, ген *KCNJ1*)*, экспрессируемый в апикальной части дистальных канальцев, играет важную роль в регулировании потенциала мембраны. Дефекты гена *KCNJ1* связаны с синдромом Бартера — врожденным заболеванием с нарушением реабсорбции электролитов в толстой восходящей петле Генле с выраженной потерей натрия, гипокалиемическим метаболическим алкалозом и гиперкальциемией различной степени. При дефиците магния внутри клеток нефронов ионы калия свободно выходят из клетки в полостную жидкость через

**Таблица. Магнийзависимые белки, принимающие участие в регуляции гомеостаза калия, натрия и кальция**

Ген	Белок	Физиологическая функция
<b>Белки, действующие на уровне клеток различных типов</b>		
<i>ATPIA1</i>	Натрий/калийтранспортная АТФаза, субъединица $\alpha 1$	Гидролиз АТФ в сочетании с обменом ионов натрия и калия через плазматическую мембрану, накопление клеткой ионов калия
<i>ATPIA2</i> <i>ATPI2A</i>	Калийтранспортирующие АТФазы	Катализируют гидролиз Mg-АТФ в сочетании с обменом ионов натрия и калия через плазматическую мембрану для транспорта различных питательных веществ
<i>MAT1A</i>	S-аденозилметионин синтаза 1-го типа (Адометсинтаза-1)	Синтез S-аденозилметионина из метионина и АТФ
<i>PKLR</i>	Пируваткиназа	Участие в гликолизе
<i>SIK1</i>	Киназа, индуцируемая солью	Регулирование клеточного цикла, глюконеогенеза и липогенеза, контроль внутриклеточных уровней натрия и калия
<b>Белки регуляции электролитного баланса и функции почек</b>		
<i>KCNJ1</i> ( <i>ROMK1</i> )	АТФ-чувствительный выпрямительный калиевый канал 1	Реабсорбция электролитов в восходящей части петли Генле
<i>KCNJ5</i>	G-белок-активируемый калиевый выпрямительный канал 4-го типа	Регулирование минералокортикоидов
<i>KCNJ10</i>	АТФ-чувствительный калиевый выпрямительный канал 10-го типа (Kir4.1)	Поддержание баланса калия, натрия и магния
<i>SLC12A3</i>	Транспортер растворов 12.3 (Na/Cl-котранспортер)	Реабсорбция натрия и хлора в почечных канальцах, регулирование уровня калия в плазме крови
<i>WNK1</i>	Серин/треонинкиназа WNK1	Активизирует ионные каналы — транспортеры SCNN1A, SCNN1B, SCNN1D и SGK1, контроль транспорта ионов калия, натрия и хлора путем ингибирования активности киназы WNK4
<i>WNK2</i>	Серин/треонинкиназа WNK2	Активирует каналы — транспортеры ионов SLC12A2, SCNN1A, SCNN1B, SCNN1D, SGK1, ингибирует транспортер SLC12A5
<i>WNK3</i>	Серин/треонинкиназа WNK3	Модуляция активности котранспортеров калия, натрия и хлорид-аниона
<i>WNK4</i>	Серин/треонинкиназа WNK4	Регуляция электролитного гомеостаза, минералокортикоидов, выживания и деления клеток
<b>Белки, регулирующие функцию миоцитов</b>		
<i>KCNJ2</i>	Выпрямительный калиевый канал 2-го типа (сердечный)	Возбудимость мышечных тканей, поддержание ритма сердечных сокращений
<i>KCNJ8</i>	АТФ-чувствительный калиевый выпрямительный канал 8-го типа	Регулирование реполяризации миоцитов
<i>KCNJ3</i>	G-белок-активируемый калиевый выпрямительный канал 1-го типа	Регулирование ЧСС
<i>KCNJ11</i>	АТФ-чувствительный калиевый выпрямительный канал 11-го типа	Регулирование ЧСС
<i>KCNJ12</i>	АТФ-чувствительный калиевый выпрямительный канал 12-го типа	Участие в формировании потенциала действия и возбудимости миокарда

Примечание. ЧСС — частота сердечных сокращений.

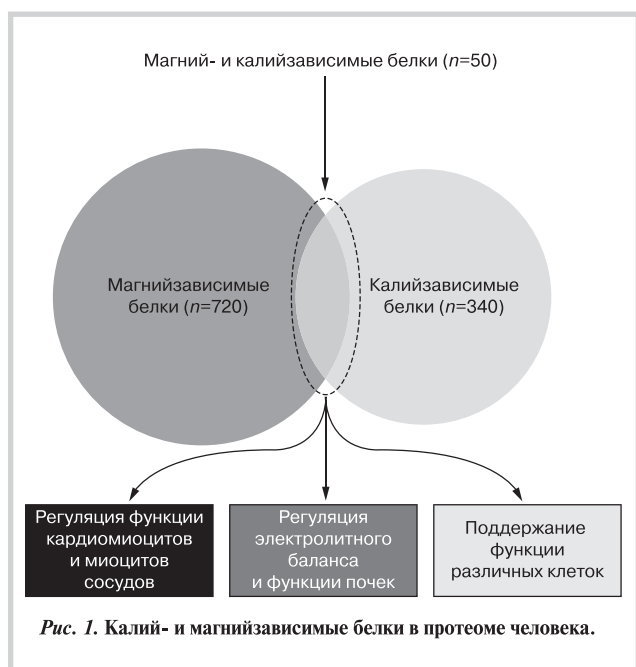
ROMK-каналы под воздействием существующего градиента концентрации калия [17].

*Выпрямительный калиевый канал 2-го типа (KCNJ2)* участвует в создании потенциала действия кардиомиоцитов и регулирует возбудимость других видов миоцитов, а также нейронов. Дефекты гена *KCNJ2* приводят к синдрому удлиненного интервала QT — заболеванию, характеризующемуся длительным интервалом QT на электрокардиограмме и полиморфными желудочковыми аритмиями. Последние вызывают обмороки и даже ВСС в ответ на физическую нагрузку или эмоциональный стресс. При дефиците магния блокировка транспорта магния из клетки будет уменьшена, «выпрямительный эффект» значительно снизится, что также приведет к удлинению интервала QT и к аритмиям соответствующего типа [17].

*Магнийзависимые натрий/калиитранспортные АТФазы* АТР1А1, АТР1А2, АТР12А катализируют гидролиз Mg-АТФ в сочетании с обменом ионов натрия и калия через плазматическую мембрану. Градиент  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  необходим для транспорта питательных веществ и абсорбции калия в различных тканях. Нарушения активности Na/K-АТФаз вследствие генетических дефектов связаны с нарушениями электролитного баланса и процессов вазодилатации.

*Mg<sup>2+</sup>-зависимые ферменты серин/треонинпротеинкиназы* WNK1, WNK2, WNK3, WNK4 играют важную роль в регуляции электролитного гомеостаза посредством модулирования активности котранспортеров калия, натрия и хлорида. Киназа WNK1 активизирует ионные каналы-транспортёры (SCNN1A, SCNN1B, SCNN1D, SGK1) и контролирует транспорт ионов натрия и хлора путем ингибирования активности киназы WNK4, которая, в свою очередь, регулирует активность тиазид-чувствительного  $\text{Na}^+/\text{Cl}^-$ -котранспортера, SLC12A3.

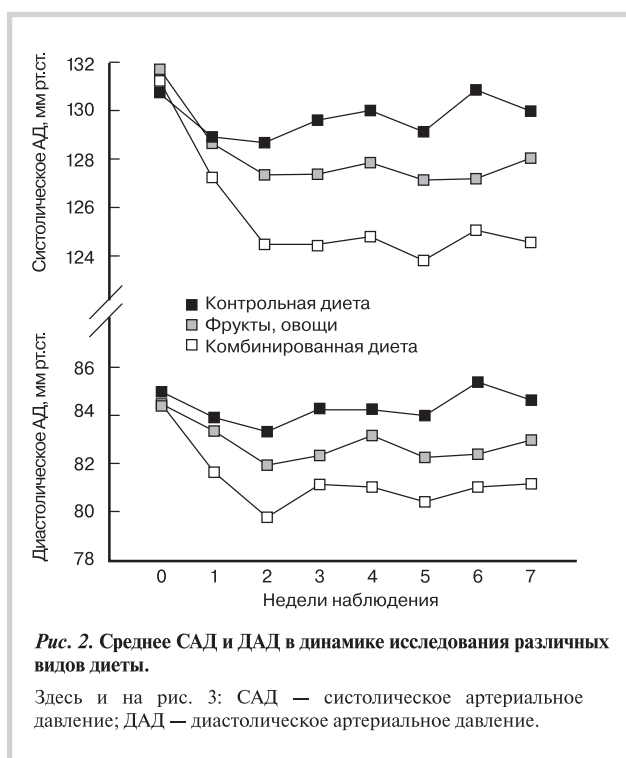
Таким образом, данные фундаментальных исследований показывают, что *магний является комплексным регулятором гомеостаза калия в организме, а калий, в свою очередь, необходим для осуществления некоторых функций магния.* С одной стороны, ионы магния необходимы для сохранения калия в



организме и снижения потерь — эти процессы осуществляют АТФ-чувствительные выпрямительные K-каналы (KCNJ10, KCNJ1), натрий/калий-транспортные АТФазы (АТР1А1, АТР1А2, АТР12А). С другой стороны, активируя такие модуляторы электролитного гомеостаза, как WNK-киназы, магний предотвращает гиперкалиемию и способствует поддержанию уровней калия в пределах физиологического диапазона.

**Клинические исследования потребления калия с пищей и приема препаратов калия для регуляции АД.** Более высокое потребление калия с пищей и с препаратами ассоциировано с более низким нормальным АД. У пациентов с ГБ установлен дозозависимый эффект: снижение САД в среднем на 1,0 мм рт.ст. и ДАД на 0,52 мм рт.ст. при увеличении потребления калия на каждые 600 мг/сут. Отметим, что эти эффекты наблюдались вне зависимости от наличия дефицита калия. Среднее снижение АД при потреблении 4,7 г/сут калия (120 ммоль/сут) составляет  $8 \pm 4$  мм рт.ст., в зависимости от уровней потребления натрия, магния и кальция [23]. К продуктам — концентратам калия относятся курага (более 1700 мг/100 г), фасоль (>1100 мг/100 г), морская капуста (около 1000 мг/100 г), чернослив (>800 мг/100 г), изюм (>860 мг/100 г) [9].

Изучение влияния различных диет в течение 11 нед в когорте больных АГ и лиц с нормальным АД (n=379) показало, что комбинированная диета (богатая фруктами, овощами и молочными продуктами с пониженным содержанием насыщенных жиров) приводит к клинически значимому снижению АД по сравнению с типичной «западной» диетой [24]. Изменение диеты приводило к повышению потребления калия на 1447—2776 мг/сут. Снижение АД отмечается уже через 2 нед после изменения рациона и сохраняется, по меньшей мере, еще в течение 6 нед (рис. 2). Эффект был более выражен у больных АГ: снижение САД на 11,4 мм рт.ст. и ДАД на 5,5 мм рт.ст. Очевидно, что снижение АД может быть отнесено к повышению потребления с пищей не только калия, но также маг-



ния, кальция, витаминов группы В, биофлавоноидов и других микронутриентов.

По результатам мониторингования АД, у лиц с нормальным АД с низким потреблением и калия, и магния с пищей отмечается наиболее отчетливый ответ на дополнительные дотации этих элементов. Например, женщины с нормальными уровнями АД из исследования Nurses' Health Study I, которые характеризовались низкой обеспеченностью и калием, и магнием, получали дотации калия (1,6 г/сут, 40 ммоль/сут), кальция (1200 мг/сут, 30 ммоль/сут) и магния (336 мг/сут, 14 ммоль/сут) или плацебо в течение 16 нед. По сравнению с плацебо, у женщин, получающих диету, обогащенную калием, магнием и кальцием, отмечены статистически значимые снижения САД (на 2,0 мм рт.ст. при 95% ДИ от 3,7 до

0,3) и ДАД (на 1,7 мм рт.ст. при 95% ДИ от 3,0 до 0,4) [25]. В этом исследовании изменения АД анализировались через каждые 2 ч в течение суток. Наиболее выраженное снижение АД вследствие повышенного потребления калия было отмечено в период с 3:00 утра по 13:00; во второй половине дня, особенно поздним вечером, различия между группами сглаживались (рис. 3).

В эксперименте дотации калия и магния снижают АД в модели спонтанной АГ. Диета с избыточным содержанием натрия (6% NaCl) приводила к увеличению САД с 191 до 209 мм рт.ст. Диета с высоким содержанием калия и магния (6% K+Mg) приводила к снижению САД с 197 до 181 мм рт.ст. При этом диеты с содержанием 9% K и 12% Mg приводили почти к такому же эффекту в снижении АД, как и 6% диета [26].

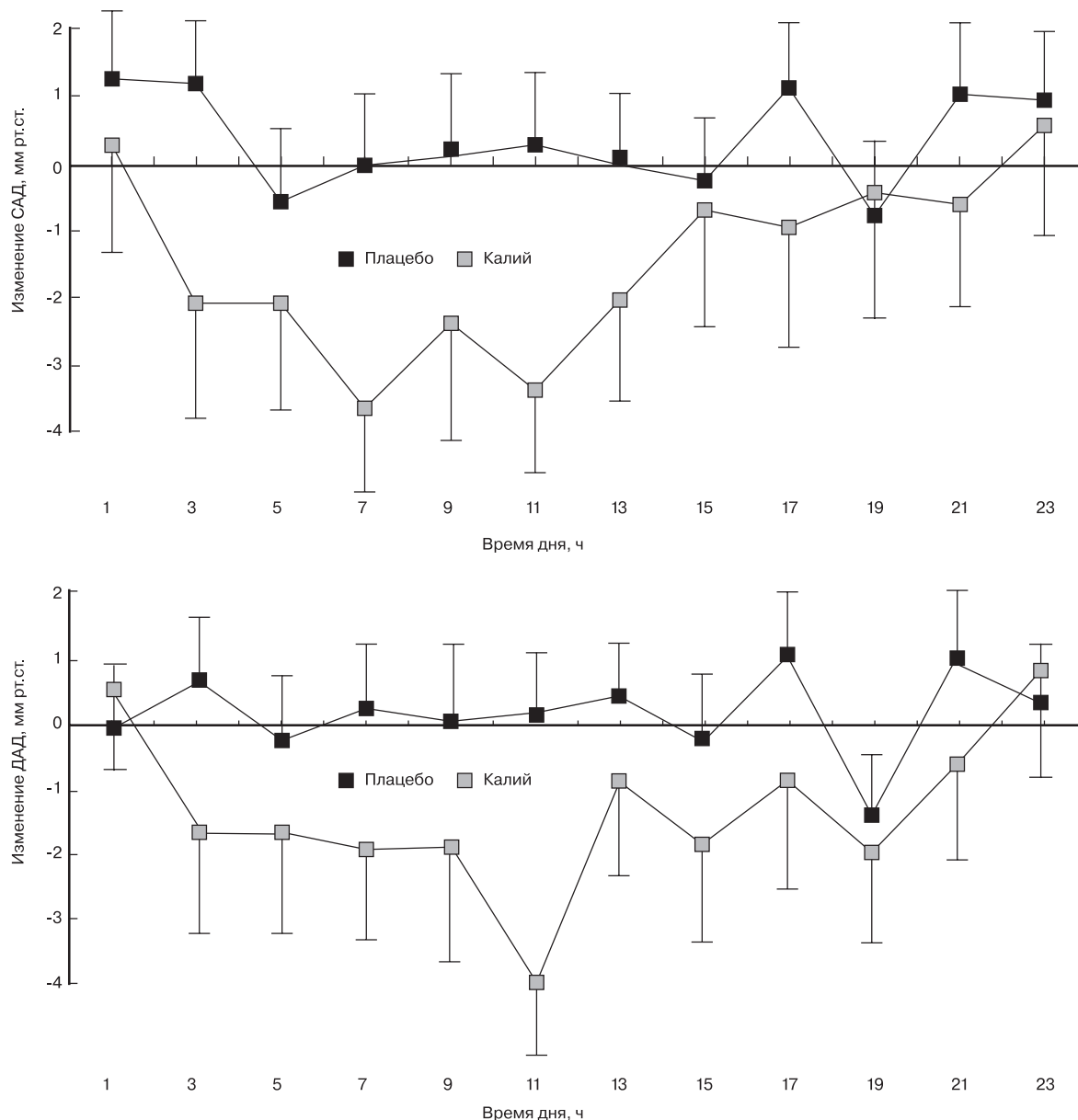


Рис. 3. САД и ДАД в группах калия и плацебо.

Амбулаторные измерения АД были усреднены для 2-часовых интервалов.

Потребление с пищей калия, кальция, магния во второй половине беременности влияет на АД новорожденных и младенцев. Потребление минералов оценивалось у беременных ( $n=212$ ) посредством дневников диеты. АД у младенцев измерялось на 3-и сутки после родов, в возрасте 1, 6 и 12 мес посредством ультразвукового аускультативного тонометра. Потребление калия во время беременности было обратно пропорционально ДАД ребенка в возрасте 6 мес ( $r=-0,28$ ;  $p=0,01$ ) и 12 мес ( $r=-0,30$ ;  $p=0,05$ ) [27].

Несколько мета-анализов [28–31] показывают значительное снижение АД при увеличении дотаций калия. Мета-анализ F. Сарруccio и соавт. [29] включил 19 клинических исследований и показал, что пероральный прием калийсодержащих препаратов снижал САД на 5,9 мм рт.ст. и ДАД на 3,4 мм рт.ст. Среднее количество калия, введенного с препаратами, составило 86 ммоль/сут (3,4 г/сут, в первую очередь, в форме хлорида калия, КС1), средняя продолжительность приема — 39 дней.

Мета-анализ 33 рандомизированных контролируемых исследований, проведенный P. Whelton и соавт. [30], включил 12 клинических испытаний с участием лиц с нормальным АД и 21 исследование с участием больных ГБ. Средняя продолжительность приема препаратов калия составила 5 нед, типичная доза составила 75 ммоль/сут (60–120 ммоль/сут, т.е. 2,5–5,0 г/сут), что было ассоциировано со снижением САД на 4,4 мм рт.ст. и ДАД на 2,5 мм рт.ст. у больных АГ и на 1,8 мм рт.ст. (САД) и 1,0 мм рт.ст. (ДАД) у лиц с нормальным АД.

В мета-анализе J. Geleijnse и соавт. [28] повышенное потребление калия (в среднем 1,8 г/сут, 44 ммоль/сут) привело к среднему снижению САД на 2,4 мм рт.ст. и ДАД на 1,6 мм рт.ст. Как и в случае предыдущих мета-анализов, снижение АД было более выраженным у больных АГ (САД на 3,5 мм рт.ст., ДАД на 2,5 мм рт.ст.), чем у лиц с нормальным АД (САД на 0,97 мм рт.ст., ДАД на 0,34 мм рт.ст.). Еще один мета-анализ 5 рандомизированных исследований показал, что дотации калия привели к достоверному снижению САД (на 3,9 мм рт.ст.) и ДАД (на 1,5 мм рт.ст.) [31].

Все эти мета-анализы указывают на дозозависимый эффект снижения АД при повышении потребления калия. Значительное снижение АД достигается при дозах калия в диапазоне 1,9–4,7 г/сут (49–122 ммоль/сут), что приводит к снижению САД в среднем на 2–6 мм рт.ст. и ДАД на 2–4 мм рт.ст.

В большинстве проведенных исследований препаратов калия исследовались эффекты калия при АГ. Однако препараты калия не являются «антигипертоническими средствами». Как было отмечено ранее, у пациентов с астенией и низкими уровнями САД и ДАД уровни калия и магния в крови были достоверно снижены по сравнению с таковыми у лиц с нормальным АД. Физиологически калий модулирует АД: способствует снижению повышенного АД и, наоборот, повышению пониженного АД.

В ряде исследований была показана связь дефицита калия и ортостатической гипотонии [32–34]. Например, в исследовании [33] было показано, что в подгруппе пациентов с гипотонией гипокалиемия встречалась достоверно чаще ( $p<0,01$ ), причем более низкие уровни калия в плазме крови коррелировали с более высокими уровнями альдостерона ( $r=-0,57$ ;  $p<0,01$ ) и ренина ( $r=-0,69$ ;  $p<0,001$ ).

В исследовании [34] сравнивались эффекты дотаций калия (60 ммоль/сут, т.е. 2,4 г/сут) и плацебо у пожилых пациентов с

ортостатической гипотонией. При приеме калия ортостатическое падение САД составило  $16\pm 9$  мм рт.ст., а в конт-рольной группе —  $33\pm 5$  мм рт.ст. ( $p=0,01$ ). Не было отмечено побочных эффектов, связанных с приемом препарата калия. Таким образом, представляется перспективным использование препаратов калия и магния не только при гипертонических, но и при гипотонических состояниях.

**Результаты клинических исследований влияния приема препаратов магния на АД.** Мета-анализ 7 рандомизированных исследований ( $n=135$ ) показал, что прием магния способствует более выраженному снижению повышенного АД (САД  $>155$  мм рт.ст.) у больных АГ, принимающих антигипертензивные препараты (в среднем дополнительно на 19 мм рт.ст. при 95% ДИ от 15 до 23;  $p<0,0001$ ) [35].

Прием препаратов магния эффективен для предотвращения высокого АД во время беременности. Прием женщинами с первой беременностью по 300 мг/сут магния (цитрат) с 25-й недели беременности был ассоциирован с более низким ДАД на 37-й неделе (72 мм рт.ст. в группе магния, 77 мм рт.ст. в контроле;  $p=0,031$ ), что происходило за счет снижения АД не у всех участниц, а только у участниц с исходно повышенным АД [36].

Прием органической формы магния (магния аспарат гидрохлорид, 480 мг/сут  $Mg^{2+}$ , 6 мес) способствует снижению АД в группе женщин среднего возраста ( $n=91$ ) с умеренной АГ. При приеме магния аспартата ДАД достоверно снизилось на 3,4 мм рт.ст. ( $p=0,003$ ) [37].

Прием препаратов органического магния снижает амбулаторное АД у пациентов с АГ. В группе 48 пациентов с несложненной АГ 24 пациента принимали пироглутамат магния (600 мг/сут  $Mg^{2+}$ , 12 нед) в дополнение к рекомендациям по изменению образа жизни, а 24 пациента вошли в контрольную группу. Прием магния соответствовал снижению среднесуточного САД (на  $5,6\pm 2,7$ , в контроле — на  $1,3\pm 2,4$  мм рт.ст.;  $p<0,001$ ) и ДАД (на  $2,8\pm 1,8$ , в контроле — на  $1\pm 1,2$  мм рт.ст.;  $p=0,002$ ) [38].

Мета-анализ 22 рандомизированных исследований ( $n=1173$ ) показал, что прием препаратов магния (средняя доза 410 мг/сут при 95% ДИ от 120 до 973 мг/сут) ассоциирован с достоверным снижением повышенного САД на 3–4 мм рт.ст. и ДАД на 2–3 мм рт.ст., причем эффект усиливался при потреблении магния более 370 мг/сут [39].

Прием органических форм магния улучшает функцию сердечно-сосудистой системы у пожилых пациентов с СД. В исследовании с участием 60 пожилых (старше 65 лет) пациентов с СД 30 человек принимали Mg-пироглутамат (368 мг/сут элементного магния), 30 вошли в контрольную группу. Прием препарата магния приводил к значительному повышению постшемической поток-опосредованной дилатации (от  $3,3\pm 3,6$  до  $8,4\pm 3,9\%$ ;  $p<0,05$ ) [40].

Пероральный прием препаратов магния снижал повышенное АД у пациентов с АГ на фоне СД 2-го типа в рамках рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования ( $n=82$ , 40–75 лет). Пациенты в испытываемой группе принимали 450 мг/сут элементного магния ( $2,5$  г/сут  $MgCl_2$ ) в течение 4 мес, в контрольной группе — только стандартную терапию. При приеме магния установлено достоверное снижение АД (на  $20,4\pm 15,9$  мм рт.ст., в контроле — на  $4,7\pm 12,7$  мм рт.ст.,  $p=0,03$ ) и ДАД (на  $8,7\pm 16,3$  мм рт.ст., в контроле — на  $1,2\pm 12,6$  мм рт.ст.,  $p=0,02$ ).

Мета-анализ 12 рандомизированных исследований ( $n=545$ ) показал эффективность перорального приема препаратов магния в течение 8–26 нед для контроля АД у взрослых. По сравнению с плацебо прием препаратов магния приводил к статистически достоверному снижению повышенного ДАД (в среднем на 2,2 мм рт.ст., 95% ДИ 3,4–0,9) [41, 42].

Мета-анализ 20 рандомизированных клинических исследований ( $n=1220$ ) подтвердил эффективность воздействия препаратов магния для перорального приема (в дозировке 400 мг/сут, 95% ДИ 240–960 мг/сут) на снижение повышенного АД. Мета-анализ позволил установить дозозависимый эффект магния: при увеличении потребления магния на каждые 240 мг/сут САД снижалось на 4,3 мм рт.ст. (95% ДИ 6,3–2,2,  $p<0,001$ ), ДАД — на 2,3 мм рт.ст. (95% ДИ 4,9–0,1,  $p=0,08$ ) [43].

**Синергидное действие калия и магния: модуляция артериального давления.** Как было отмечено выше, калий и магний модулируют ответ сосудов на вазопрессорные и вазодилаторные стимулы. Более высокое потребление калия, магния и кальция нормализует АД, снижая риск ишемической болезни сердца и инсульта [44]. В эксперименте увеличение диетарного потребления калия и магния ослабляет «объем-зависимую» гипертензию, связанную с повышением уровней эндогенного ингибитора натрий-калиевых насосов (SPI). Ингибирование Na,K-АТФазы кардиомиоцитов из-за увеличенного уровня SPI участвует в патогенезе АД, особенно на фоне гиперинсулинемии [45]. Калий и магний вносят аддитивный вклад в предотвращение увеличения уровней ингибитора SPI [46].

Препараты калия и магния эффективны при ятрогенной гипертензии. Экспериментальные дотации калия и магния показали положительные эффекты в отношении циклоспорин-А-индуцированной гипертензии и нефротоксичности. Напомним, что циклоспорин-А относится к препаратам, приводящим к быстрым потерям калия и магния (в течение 1–3 ч). Диета с высоким содержанием калия (2,4% К) и магния (0,6% Mg) снижала повышенное АД ( $198\pm 5$  мм рт.ст.) по сравнению с контролем ( $212\pm 2$  мм рт.ст.,  $p<0,05$ ) и частично предотвращала развитие протеинурии (на 25%,  $p<0,05$ ). Наиболее эффективная защита от нефротоксичного действия циклоспорина-А (в плане поддержания АД) была достигнута при совместном применении калия и магния для обогащения диеты. Развитие циклоспорин-индуцированных поражений клубочков, трубочек и сосудов почек связано с дофаминергической недостаточностью [47]. Калий и магний также оказывают благотворное воздействие на морфологические особенности тканей сердца и почек при циклоспорин-А-индуцированных повреждениях этих органов у спонтанно гипертензивных крыс [48].

Прием пациентами с АД ( $n=35$ ) калий-магниевых препаратов (4 нед) в сравнительно невысоких дозах (магний — 71 мг/сут, калий — 217 мг/сут) приводил к достоверному снижению жесткости (compliance) стенок артериол (на  $45\pm 7\%$ ) и способствовал нормализации повышенного АД [49].

Истощение калия в тканях организма является характерной чертой АД и СД 2-го типа. Различные терапевтические подходы к лечению АД (например, использование ингибиторов АПФ,  $\beta$ -адреноблокаторов и др.) приводят к частичному восстановлению уровней калия в крови. Спектроскопия ядерного магнитного резонанса (ЯМР) изотопов К, Na, Са, Mg была использована для количественного анализа содержания этих ионов в эритроцитах пациентов с АД ( $n=10$ ), прошедших терапию ( $n=13$ ), пациентов с АД, не проходивших терапии. Уровни

калия у пациентов с АД, получавших фармакотерапию, были выше, чем у пациентов с АД, не проходивших курс фармакотерапии ( $139\pm 3$  ммоль/л,  $p=0,05$ ). При этом уровни калия были обратно пропорциональны уровням кальция ( $r=-0,85$ ,  $p<0,001$ ) и прямо пропорциональны уровням магния ( $r=0,67$ ,  $p<0,001$ ) [50]. Последнее указывает на известные К-сберегающие свойства магния [17] и на антагонизм между Mg и Са [51].

Одним из наиболее известных препаратов калия и магния является панангин, действующим началом которого являются аспарагинаты калия и магния. Аспарагинаты калия и магния характеризуются высокой биодоступностью (более 30%) и низкой токсичностью (LD50 более 400 мг/кг) по сравнению с неорганическими солями (хлориды, сульфаты и др.). Аспарагинат-анион является компонентом метаболома человека, перерабатывается в известных метаболических путях (метаболизма аминокислот, цикле мочевины, цикле Кребса и др.) и не только не нагружает выводящие системы, но и интенсифицирует процесс обезвреживания продуктов азотистого обмена в почках.

Обезвреживание продуктов азотистого обмена (прежде всего, мочевой кислоты) весьма важно для профилактики АД, т.к. повышенные уровни мочевой кислоты ассоциированы с повышением риска АД. Например, в крупномасштабном исследовании подростков 10–15 лет ( $n=5748$ ), наблюдаемых в течение 7 лет, было установлено, что уровни мочевой кислоты более 7,3 мг/дл повышают риск АД у мальчиков в 2,9 раза, а уровни мочевой кислоты более 6,2 мг/дл повышают риск АД у девочек в 5,2 раза [52].

Кроме того, использование сочетанных препаратов аспарагинатов калия и магния является важной формой терапии аритмий как при пероральном приеме [53], так и с использованием инфузий [54, 55]. Панангин отличается кардиопротекторным действием и способствует повышению уровней восстановленного глутатиона [56], улучшению переносимости физических нагрузок пациентами с миокардиодистрофией [57], способствует снижению нейровегетативных нарушений [58]. Панангин также может использоваться в лечении сердечной недостаточности [59], инфаркта миокарда [60], при отравлении гликозидами [61].

В работе [62] оценивалось влияние панангина на электролитный баланс, реакцию сердечно-сосудистой системы, психологический статус и качество жизни пациентов с компенсированной АД в условиях повышенной температуры воздуха летом ( $n=61$ ). Группа была рандомизирована на прием панангина (1 таблетка 3 раза/сут) или контроль. Стандартная терапия в обеих группах включала гипотензивные средства, в т.ч. ингибиторы АПФ. Применение панангина достоверно повышало уровни калия и магния в плазме крови, улучшало качество жизни, снижало частоту сердечных сокращений и частоту приступов АД в период летней жары [62]. Таким образом, панангин может использоваться в качестве сопровождающей терапии пациентов с АД.

Препарат панангин (таблетки, покрытые пленочной оболочкой) выпускается в виде двух форм — панангин (калия аспарагинат 158 мг, магния аспарагинат 140 мг) и панангин форте (калия аспарагинат 316 мг, магния аспарагинат 280 мг). При наличии у пациента диагнозов «гипокалиемия» или «гипомагниемия» рекомендуется прием панангина форте в течение 1–2 мес с последующим переходом на долговременный прием поддерживающих доз калия и магния панангином.

## Заключение

Применение препаратов калия и магния при артериальной гипертонии является общепринятой терапевтической практикой. Ионы калия и магния вносят важный вклад в снижение повышенного систолического и диастолического артериального давления при гипертонии, и также в повышение сниженного систолического и диастолического артериального давления при

гипотонии. Модулирующие эффекты калия и магния при артериальной гипертонии и гипотонии развиваются при использовании именно небольших доз калия и магния, способствующих компенсации дефицита этих электролитов. Долговременная терапия пациентов сочетанными препаратами калия и магния в небольших дозах позволяет избежать формирования гиперкалиемии и в то же время компенсировать дефицит ионов калия за счет калийсберегающих свойств ионов магния.

### Сведения об авторах:

**ФГБОУ ВО Ивановская государственная медицинская академия Минздрава РФ, Иваново**

*Кафедра фармакологии и клинической фармакологии*

Громова О.А. – д.м.н., проф. кафедры.

Егорова Е.Ю. – к.м.н., докторант кафедры.

Юдина Н.В. – соискатель кафедры.

**ГБАОУ ВПО Московский физико-технический институт (государственный университет), Долгопрудный, Московская область**

Торшин И.Ю. – к.физ.-мат.н., доцент кафедры интеллектуальных систем.

**ФГБОУ ВО Кубанский государственный медицинский университет Минздрава РФ, Краснодар**

Быков А.Т. – д.м.н., проф., член корр. РАН, зав. кафедрой восстановительной медицины, физиотерапии, мануальной терапии, ЛФК и спортивной медицины ФПК и ППС.

E-mail: unesco.gromova@gmail.com

### Information about the author:

**Ivanovo State Medical Academy, Ivanovo, Russia**

Olga A. Gromova – MD, professor.

E-mail: unesco.gromova@gmail.com

## Литература/REFERENCES

- Gromova Ju.A., Torshin I.Ju., Kalacheva A.G., Grishina T.R. O sinergizme kalija i magnija v podderzhanii funkcii miokarda. *Kardiologija*, 2016;3:73–80. Russian (Громова Ю.А., Торшин И.Ю., Калачева А.Г., Гришина Т.Р. О синергизме калия и магния в поддержании функции миокарда. *Кардиология* 2016;3:73–80).
- Kesteloot H. Epidemiological studies on the relationship between sodium, potassium, calcium, and magnesium and arterial blood pressure. *J Cardiovasc Pharmacol* 1984;6 Suppl 1:S192–S196.
- Panhwar A.H., Kazi T.G., Afridi H.I., Talpur F.N., Arain S., Kazi N. Distribution of potassium, calcium, magnesium, and sodium levels in biological samples of Pakistani hypertensive patients and control subjects. *Clin Lab* 2014;60(3):463–474.
- Wu X., Ackermann U., Sonnenberg H. Hypertension development in Dahl S and R rats on high salt-low potassium diet: calcium, magnesium and sympathetic nervous system. *Clin Exp Hypertens* 1998;20(7):795–815.
- Touyz R.M., Milne F.J., Seftel H.C., Reinach S.G. Magnesium, calcium, sodium and potassium status in normotensive and hypertensive Johannesburg residents. *S Afr Med J* 1987;72(6):377–381.
- Rubenowitz E., Landin K., Wilhelmsen L. Skeletal muscle magnesium and potassium by gender and hypertensive status. *Scand J Clin Lab Invest* 1998;58(1):47–54.
- Murata T., Horiuchi T., Goto T., Li Y., Hongo K. Vasomotor response induced by change of extracellular potassium and magnesium in cerebral penetrating arterioles. *Neurosci Res* 2011;70(1):30–4.
- Afridi H.I., Kazi T.G., Kazi N., Jamali M.K., Arain M.B., Jalbani N., Sarfaraz R.A., Shah A., Kandhro G.A., Shah A.Q., Baig J.A. Potassium, calcium, magnesium, and sodium levels in biological samples of hypertensive and nonhypertensive diabetes mellitus patients. *Biol Trace Elem Res* 2008;124(3):206–24.
- Rebrov V.G., Gromova O.A. Vitaminy, makro- i mikrojelementy. М., GeoTarMed, 2008, 954 s. Russian (Ребров В.Г., Громова О.А. Витамины, макро- и микроэлементы. М., Гэотар-Мед, 2008, 954 с).
- Itoh K., Kawasaki T., Uezono K. [Relationship of dietary intake of sodium, potassium, calcium and magnesium to blood pressure]. *Nihon Kosho Eisei Zasshi* 1995;42(2):95–103.
- Joosten M.M., Gansevoort R.T., Mukamal K.J., Kootstra-Ros J.E., Feskens E.J., Geleijnse J.M., Navis G., Bakker S.J. Urinary magnesium excretion and risk of hypertension: the prevention of renal and vascular end-stage disease study. *Hypertension* 2013;61(6):1161–7.
- Chiuvе S.E., Korngold E.C., Januzzi J.L. Jr., Gantzer M.L., Albert C.M. Plasma and dietary magnesium and risk of sudden cardiac death in women. *Am J Clin Nutr* 2011;93(2):253–60.
- Haus E., Nicolau G., Lakatua D.J., Jachimowicz A., Plinga L., Sackett-Lundeen L., Petrescu E., Ungureanu E. Circannual variations in blood pressure, urinary catecholamine excretion, plasma aldosterone, and serum sodium, potassium, calcium, and magnesium in children 11±1.5 years of age. *Prog Clin Biol Res* 1987;227B:3–19.
- Grishina T.R. Jelementnyj status podrostkov 15–18 let s arterial'noj



- gipertoniej i sposoby korekcii ego narushenij. Avtoref. diss. d.m.n., Ivanovskaja gosudarstvennaja medicinskaja akademija. Ivanovo, 2007. Russian (Гришина Т.П. Элементный статус подростков 15–18 лет с артериальной гипертонией и способы коррекции его нарушений. Автореф. дисс. д.м.н., Ивановская государственная медицинская академия. Иваново, 2007) .
15. Judina N.V., Egorova E.Ju., Grishina T.R., Kalacheva A.G., Gromova O.A. Sravnitel'naja jeffektivnost' mineral'noj korekcii pri lechenii sindroma vegetativnoj distonii u molodyh v sochetanii s arterial'noj gipotenziej. *Zemskij vrach* 2013;4:41–47. Russian (Юдина Н.В., Егорова Е.Ю., Гришина Т.П., Калачева А.Г., Громова О.А. Сравнительная эффективность минеральной коррекции при лечении синдрома вегетативной дистонии у молодых в сочетании с артериальной гипотензией. *Земский врач* 2013;4:41–47).
  16. Forbes R.M. Effects of magnesium, potassium and sodium nutrition on mineral composition of selected tissues of the albino rat. *J Nutr* 1966;88(4):403–410.
  17. Gromova O.A., Kalacheva A.G., Torshin I.Ju., Grishina T.R., Judina N.V. Kalij-sberegajushhie svojstva magnija. *Kardiologija* 2013;10:38–48. Russian (Громова О.А., Калачева А.Г., Торшин И.Ю., Гришина Т.П., Юдина Н.В. Калий-сберегающие свойства магния. *Кардиология* 2013;10:38–48).
  18. Rasmussen H.S., Aurup P. et al: Magnesium and acute myocardial infarction: Transient hypomagnesemia not induced by renal magnesium loss in patients with acute myocardial infarction. *Arch InternMed* 1986;146:872–874.
  19. Lumme J.A., Jounela A.J. The effect of potassium and potassium plus magnesium supplementation on ventricular extrasystoles in mild hypertensives treated with hydrochlorothiazide. *Int J Cardiol* 1989 Oct;25(1):93–7.
  20. Tamargo J., Segura J., Ruilope L.M. Diuretics in the treatment of hypertension. Part 2: loop diuretics and potassium-sparing agents. *Expert Opin Pharmacother* 2014;15(5):605–21.
  21. Marott S.C., Nielsen S.F., Benn M., Nordestgaard B.G. Antihypertensive treatment and risk of atrial fibrillation: a nationwide study. *Eur Heart J* 2014;35(18):1205–14.
  22. Hoes A.W., Grobbee D.E., Peet T.M., Lubsen J. Do non-potassium-sparing diuretics increase the risk of sudden cardiac death in hypertensive patients? Recent evidence. *Drugs* 1994;47(5):711–733.
  23. Houston MC. The importance of potassium in managing hypertension. *Curr Hypertens Rep* 2011;13(4):309–17 doi.
  24. Appel L.J., Moore T.H., Obarzanek E. et al. A clinical trial of the effects of dietary patterns on blood pressure. Research Group. *N Engl J Med* 1997;336:1117–1124.
  25. Sacks F.M., Willett W.C., Smith A., Brown L.E., Rosner B., Moore T.J. Effect on blood pressure of potassium, calcium, and magnesium in women with low habitual intake. *Hypertension* 1998;31(1):131–138.
  26. Summanen J.O., Vuorela H.J., Hiltunen R.K. Does potassium and magnesium supplementation lower the blood pressure of spontaneously hypertensive rats? *J Pharm Sci* 1994;83(2):249–251.
  27. McGarvey S.T., Zinner S.H., Willett W.C., Rosner B. Maternal prenatal dietary potassium, calcium, magnesium, and infant blood pressure. *Hypertension* 1991;17(2):218–224.
  28. Geleijnse J.M., Kok F.J., Grobbee D.E. Blood pressure response to changes in sodium and potassium intake: a metaregression analysis of randomised trials. *J Hum Hypertens* 2003;17:471–80.
  29. Cappuccio F.P., MacGregor G.A. Does potassium supplementation lower blood pressure? A meta-analysis of published trials. *J Hypertens* 1991;9(5):465–73.
  30. Whelton P.K., He J., Cutler J.A., et al. Effects of oral potassium on blood pressure: meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *JAMA* 1997;277:1624–32.
  31. Dickinson H.O., Nicolson D.J., Campbell F. et al. Potassium supplementation for the management of primary hypertension in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;3:CD004641
  32. Slama R., Guedon J., Foucault J.P. Orthostatic hypotension and chronic potassium depletion. *Coeur Med Interne* 1963 Jan;2:105–11.
  33. Luutonen S., Neuvonen P., Ruskoaho H., Rähkä I., Rajala T., Antila K., Sourander L. The role of potassium in postural hypotension: electrolytes and neurohumoral factors in elderly hypertensive patients using diuretics. *J Intern Med* 1995 Apr;237(4):375–80.
  34. Heseltine D., Thomas T., Wilkinson R., James O.F., Potter J.F. Potassium supplementation in the treatment of idiopathic postural hypotension. *Age Ageing* 1990 Nov;19(6):409–14.
  35. Rosanoff A., Plesset M.R. Oral magnesium supplements decrease high blood pressure (SBP>155 mmHg) in hypertensive subjects on anti-hypertensive medications: a targeted meta-analysis. *Magnes Res* 2013;26(3):93–9.
  36. Bullarbo M., Odman N., Nestler A., Nielsen T., Kolisek M., Vormann J., Rylander R. Magnesium supplementation to prevent high blood pressure in pregnancy: a randomised placebo control trial. *Arch Gynecol Obstet* 2013;288(6):1269–74.
  37. Witteman J.C., Grobbee D.E., Derckx F.H., Bouillon R., de Bruijn A.M., Hofman A. Reduction of blood pressure with oral magnesium supplementation in women with mild to moderate hypertension. *Am J Clin Nutr* 1994;60(1):129–135.
  38. Hatzistavri L.S., Sarafidis P.A., Georgianos P.I., Tziolas I.M., Aroditis C.P., Zebekakis P.E., Pikilidou M.I., Lasaridis A.N. Oral magnesium supplementation reduces ambulatory blood pressure in patients with mild hypertension. *Am J Hypertens* 2009;22(10):1070–5.
  39. Kass L., Weekes J., Carpenter L. Effect of magnesium supplementation on blood pressure: a meta-analysis. *Eur J Clin Nutr* 2012;66(4):411–8.
  40. Barbagallo M., Dominguez L.J., Galioto A., Pineo A., Belvedere M. Oral magnesium supplementation improves vascular function in elderly diabetic patients. *Magnes Res* 2010;23(3):131–7.
  41. Guerrero-Romero F., Rodriguez-Moran M. The effect of lowering blood pressure by magnesium supplementation in diabetic hypertensive adults with low serum magnesium levels: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *J Hum Hypertens* 2009;23(4):245–51.
  42. Dickinson H.O., Nicolson D.J., Campbell F., Cook J.V., Beyer F.R., Ford G.A., Mason J. Magnesium supplementation for the management of essential hypertension in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(3):CD004640.
  43. Jee S.H., Miller E.R. 3rd, Guallar E., Singh V.K., Appel L.J., Klag M.J. The effect of magnesium supplementation on blood pressure: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Am J Hypertens* 2002;15(8):691–696.
  44. Houston M.C., Harper K.J. Potassium, magnesium, and calcium: their role in both the cause and treatment of hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2008;10(7 Suppl):3–11.
  45. Calderaro V., Steffanini R., Matera M.G., Vacca C., Dini I., Rossi F. Physiological and pharmacological properties of an endogenous sodium pump inhibitor. *Life Sci* 1997;61(15):1457–1468.
  46. Pamnani M.B., Bryant H.J., Clough D.L., Schooley J.F. Increased dietary potassium and magnesium attenuate experimental volume dependent hypertension possibly through endogenous sodium-potassium pump inhibitor. *Clin Exp Hypertens* 2003;25(2):103–115.
  47. Pere A.K., Lindgren L., Tuomainen P., Krogerus L., Rauhala P., Laakso J., Karppanen H., Vapaatalo H., Ahonen J., Mervaala E.M. Dietary potassium and magnesium supplementation in cyclosporine-induced hypertension and nephrotoxicity. *Kidney Int* 2000;58(6):2462–2472.
  48. Pere A.K., Krogerus L., Mervaala E.M., Karppanen H., Ahonen J., Lindgren L. Beneficial effects of dietary magnesium and potassium on cardiac and renal morphologic features in cyclosporin A-induced damage in spontaneously hypertensive rats. *Surgery* 2000;128(1):67–75.
  49. Wu G., Tian H., Han K., Xi Y., Yao Y., Ma A. Potassium magnesium

- supplementation for four weeks improves small distal artery compliance and reduces blood pressure in patients with essential hypertension. *Clin Exp Hypertens* 2006;28(5):489–497.
50. Resnick L.M., Barbagallo M., Dominguez L.J., Veniero J.M., Nicholson J.P., Gupta R.K. Relation of cellular potassium to other mineral ions in hypertension and diabetes. *Hypertension* 2001;38(3 Pt 2): 709–712.
  51. Torshin I., Gromova O. Magnesium: fundamental studies and clinica practice. Nova BiomedicalPublishers NY, 2011:210.
  52. Sun H.L., Pei D., Lue K.H., Chen Y.L. Uric Acid Levels Can Predict Metabolic Syndrome and Hypertension in Adolescents: A 10-Year Longitudinal Study. *PLoS One* 2015;10(11):e0143786 doi.
  53. Zhi Y.F., Huang Y.S., Xu B.S., Wang S.R. [Clinical investigation of the protective effects of potassium magnesium aspartate against arrhythmia and its possible anti-oxidative mechanism]. *Zhongguo Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue* 2007;19(11):662–666.
  54. Kuhn P., Oberthaler G., Oswald J. [Anti-arrhythmia effectiveness of potassium-magnesium-aspartate infusion]. *Wien Med Wochenschr* 1991;141(3):64–65.
  55. Knuttgen D., Weidemann D., Doehn M. Restoring sinus rhythm after intraoperatively occurring isorhythmic AV dissociation by the use of K-Mg aspartate or Mg aspartate. *Magnes Trace Elem* 1990;9(6):303–308.
  56. Pisarenko O.I., Serebriakova L.I., Tsikitishvili O.V., Studneva I.M. [Attenuation of irreversible rat heart injury by reperfusion with metabolic protectors]. *Biomed Khim* 2008;54(6):659–670.
  57. Davidovich I.M., Mostovskij V.Ju., Kuznecova I.A., Skidan V.I. Panangin i hlorid kalija: sravnitel'naja jeffektivnost' pri provedenii nagruzochnyh farmakologicheskikh prob u pacientov mladogo vozrasta s miokardiodistrofiej. *Vestnik aritmologii* 2000;16;50–53. Russian (Давидович И.М., Мостовский В.Ю., Кузнецова И.А., Скидан В.И. Панангин и хлорид калия: сравнительная эффективность при проведении нагрузочных фармакологических проб у пациентов молодого возраста с миокардиодистрофией. *Вестник аритмологии* 2000;16;50–53.
  58. Krjuchkova T.A., Barzasekova S.A., Romanova T.A., Petrovskaja T.Ju., Kirienko A.I. Klinicheskoe znachenie primeneniya Panangina u detej s nedifferencirovannymi displasticheskimi zabojevanijami soedinitel'noj tkani. *Nauchnye vedomosti Belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta. Serija: Medicina. Farmacija* 2013;21;4(147);77–82. Russian (Крючкова Т.А., Барзасекова С.А., Романова Т.А., Петровская Т.Ю., Кириенко А.И. Клиническое значение применения Панангина у детей с недифференцированными диспластическими заболеваниями соединительной ткани. *Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация* 2013;21;4(147);77–82).
  59. Prihodka V.V., Trebler L.Ia. Panangin treatment in cardiac insufficiency. *Sov Med* 1977;(1):149.
  60. Sokolov B.P., Mazii S.A. Effectiveness of potassium-magnesium asparaginate (panangin) and its effect of blood electrolytes in acute myocardial infarct. *Kardiologija* 1971;11(7):145–146.
  61. Zola-Sleccek E., Mochalski W. Potassium magnesium aspartate (K-Mg-aspartate) in the treatment of digitalis glycoside poisoning. *Folia Med Cracov* 1979;21(2):323–331.
  62. Ageev F., Smirnova M., Galaninskij P., Svirida O., Kuz'mina A., Patrusheva I., Nuraliev Je. Primenenie preparata panangin v ambulatornoj praktike u bol'nyh arterial'noj gipertoniej v period letnej zhary. *Vrach* 2012;5;64–68. Russian (Агеев Ф., Смирнова М., Галанинский П., Свирида О., Кузьмина А., Патрушева И., Нуралиев Э. Применение препарата панангин в амбулаторной практике у больных артериальной гипертонией в период летней жары. *Врач* 2012; 5;64–68).

Поступила 23.06.16 (Received 23.06.16)