

Роль калия и магния в терапии артериальной гипертензии



*Новые возможности профилактики
сердечно - сосудистых осложнений и улучшения
качества жизни пациентов с ССЗ*

Информация предназначена для
специалистов здравоохранения





Роль калия и магния в организме человека

**КАЛИЙ и МАГНИЙ –
одни из наиболее
распространенных катионов
в организме.^[1]**

В настоящее время установлено
наличие не менее

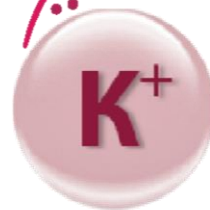
290 генов и белковых фрагментов в
последовательности генома человека,
которые способны привлекать
Mg⁺⁺ и **K⁺** как ко-факторы множества
ферментов, участвующих в более чем
300 внутриклеточных
биохимических реакциях.^[5]



- ✓ Катаболизм холестерина (лпнп-липаза)
- ✓ Чувствительность тканей к инсулину (тирозинкиназа, ГЛЮТ)
- ✓ Репарация ДНК
- ✓ Синтез АТФ
- ✓ Антагонизм к кальцию
- ✓ Синтез эндогенных антиоксидантов (глутатион синтетаза) {2-6}

- Участие в выработке эндотелиальных релаксирующих факторов
- Релаксация ГМК сосудистой стенки
- Поддержка эластичность артерий
- Проведение нервно-мышечного импульса
- Формирование клеточного заряда

{2-6}



- ✓ Участие в контроле артериального давления
- ✓ Клеточный транспорт воды
- ✓ Работа натрий-калиевого насоса
- ✓ Антагонизм к натрию
- ✓ Секреция инсулина
- ✓ Поляризация и гипер-поляризация мембран {2-6}



Целевые уровни калия и магния

Нормальные уровни в сыворотке крови^[1]

Калий **3,5 – 5,5 ммоль/л**
Магний **0,66 – 1,07 ммоль/л**



ДЕФИЦИТ –
снижение концентрации в сыворотке крови^[1]

Калия **< 3,5 ммоль/л**
Магния **< 0,65 ммоль/л**



**Изменение ЭКГ, эндотелиальная дисфункция,
вазоконстрикция, увеличение АД^[1]**



Рекомендуемые нормы суточного потребления^[3,4]

Калий **3500-4700мг**
Магний **500-1000мг**



Целевые уровни в плазме крови^[5,6]

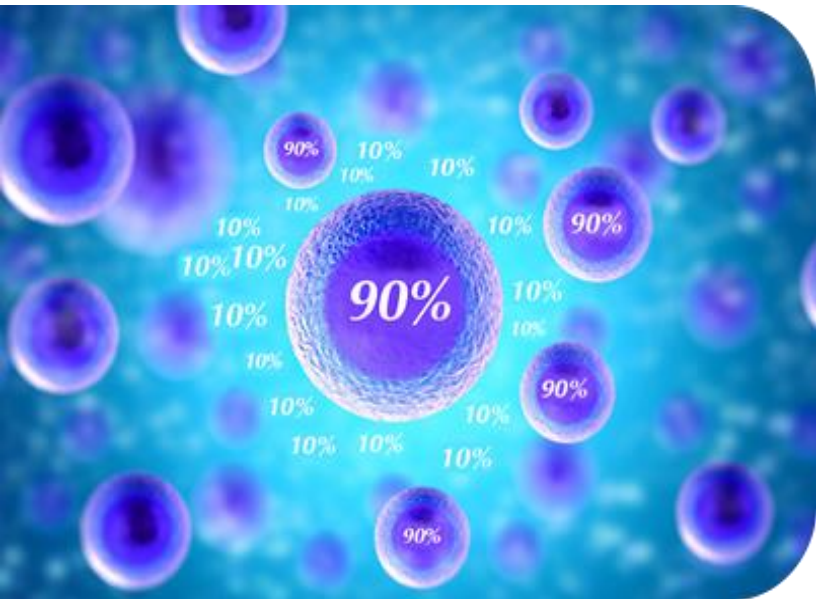
Калий **>4,0 ммоль/л**
Магний **>0,84 ммоль/л**



**Достижение целевых уровней калия и магния
позволит минимизировать риск инсульта, смерти,
нарушений сердечного ритма, и снизит
артериальное давление^[3,4]**



Связь между дефицитом калия и магния



● Большая часть калия и магния в организме находится **внутриклеточно**, поэтому возможна существенная потеря внутриклеточного калия и магния без больших изменений его содержания в сыворотке. ^[3,4]

● Более **50%** случаев клинически значимой гипокалиемии **сопровождаются сопутствующим дефицитом магния**. ^[1,2]
Было доказано, что одновременный дефицит калия и магния может приводить к гипокалиемии, резистентной к лечению, если не проводить коррекцию дефицита магния. ^[3]

✓ Поэтому необходимо совместное введение калия и магния для коррективки гипокалиемии.

В особенности у лиц получающих петлевые и тиазидные диуретики. ^[3]



Распространенность дефицита калия и магния

По данным США:



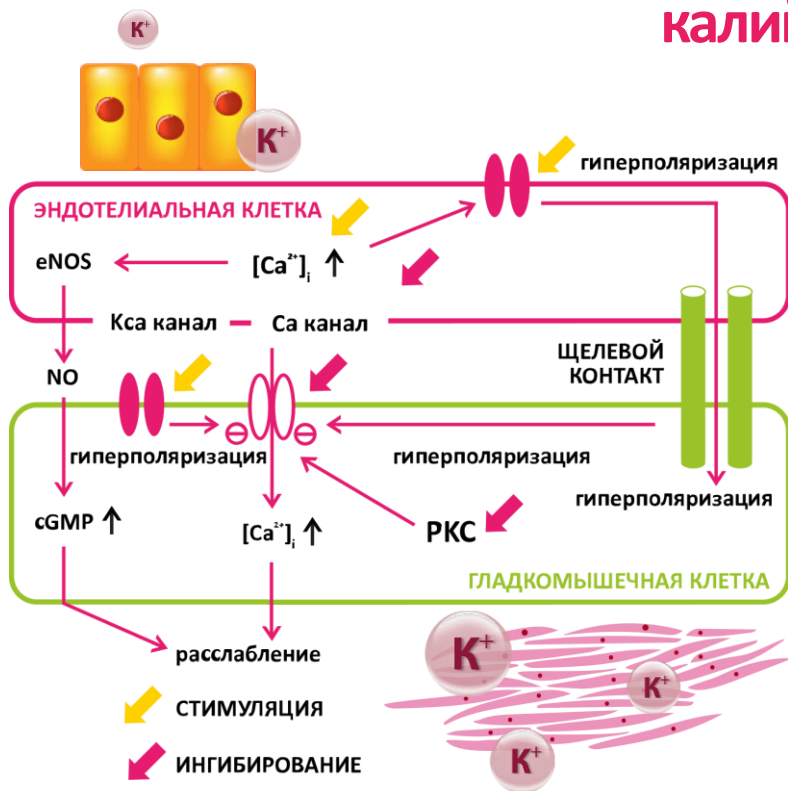
всех американцев
испытывают
дефицит калия¹

- **Дефицит магния, так же, как и калия крайне распространен.** Так, исследования, проведенные в США в 1990-е гг., показали, что гипомagneмия встречается в **47,1%** случаев, однако клинические признаки магниевых дефицита отмечались более чем у **72%** взрослых американцев.^[2]
- По результатам исследования уровня магния у 16 000 жителей Германии в 2001 г., субоптимальный уровень (ниже 0,76 ммоль/л) обнаружен у **33,7%** обследованных.^[2]
- По данным российских исследователей, распространенность дефицита магния в популяции составляет от 16 до 42%.^[2] Алиментарный дефицит калия и магния сегодня - это социально-исторический феномен, связанный с *деградацией культуры питания.*





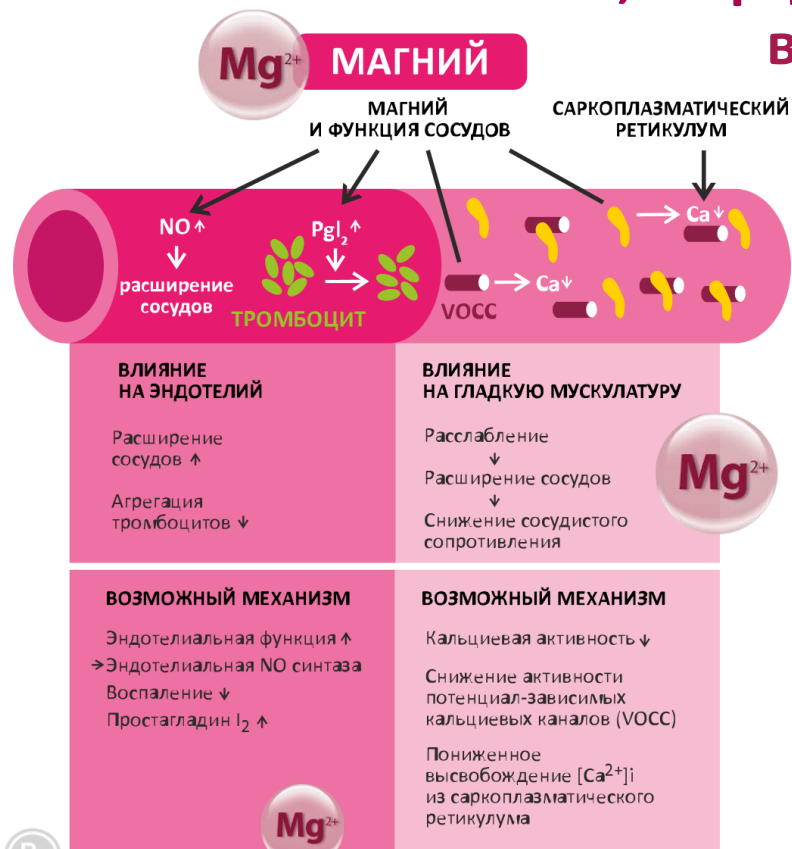
Механизмы, посредством которых калий снижает АД



- Увеличение содержания **калия** в сыворотке крови, даже в пределах физиологического диапазона, приводит к **эндотелий-зависимой вазодилатации** вследствие: [1-2]
 - Гиперполяризации** эндотелиальных и гладкомышечных клеток
 - Усилению синтеза ЭЗРФ** (NO, ЭГПФ)
 - Стимуляции Na/K-АТФ-азы** и АТФ-зависимых **калиевых каналов**
- Дополнительные механизмы: [1-2]
 - Повышение натрийуреза
 - Модуляция чувствительности барорецепторов
 - Снижение чувствительности к сосудосуживающему действию АТ-II
 - Повышение содержания калликреина в сыворотке крови
 - Снижение пролиферация клеток гладких мышц сосудов



Механизмы, посредством которых магний положительно влияет на уровень АД



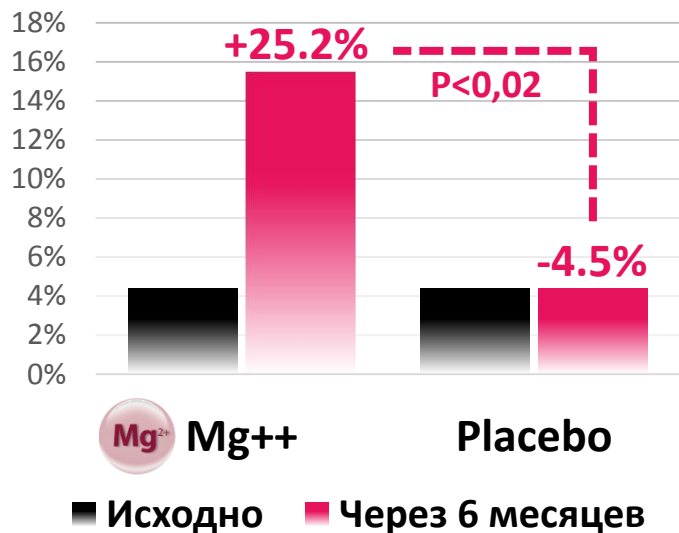
- **Магний** положительно влияет на АД, действуя как **естественный блокатор кальциевых каналов** [1]
- **Магний** является кофактором ферментов, участвующих в синтезе ЭЗРФ – **простагландина (PGI₂)** [1]
- **Магний** в качестве транспортер АТФ необходим для функционирования **Na/K-АТФ-азы** (т.к. в цитоплазме примерно 90% молекул АТФ связано в комплексе с Mg²⁺) [1]
- **Магний** усиливает действие **Калия** на эндотелиальные и гладкомышечные клетки, способствуя **эндотелий-зависимой вазодилатации** и снижению АД [1]

- **Дополнительные механизмы:** [1]
Магний регулирует внутриклеточное содержание кальция, натрия, калия и величины рН, а также влияет на **массу левого желудочка, чувствительность к инсулину и артериальную эластичность**

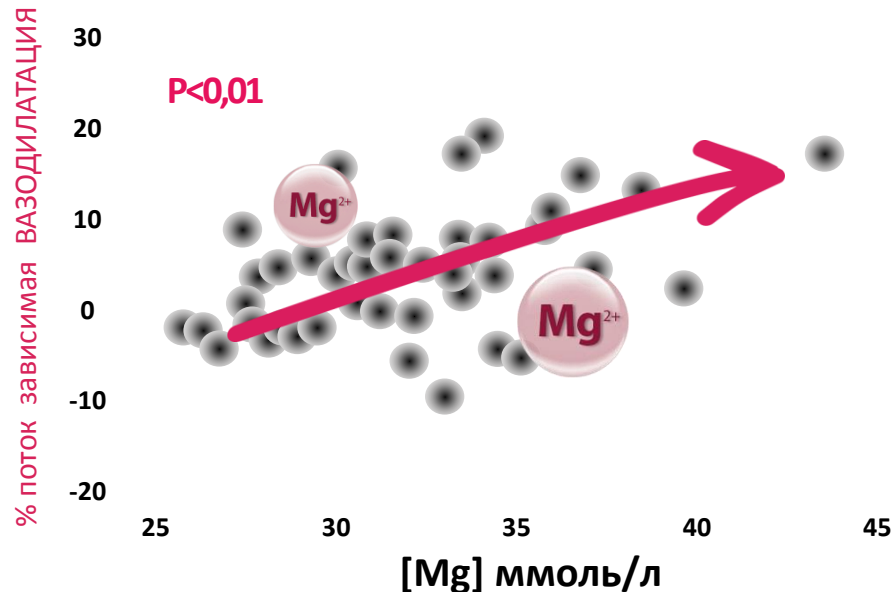


Влияние магния на эндотелиальную функцию

Изменение **поток зависимой вазодилатации (FMD)** плечевой артерии у пациентов с ИБС **через 6 месяцев приема магния** ^[1]

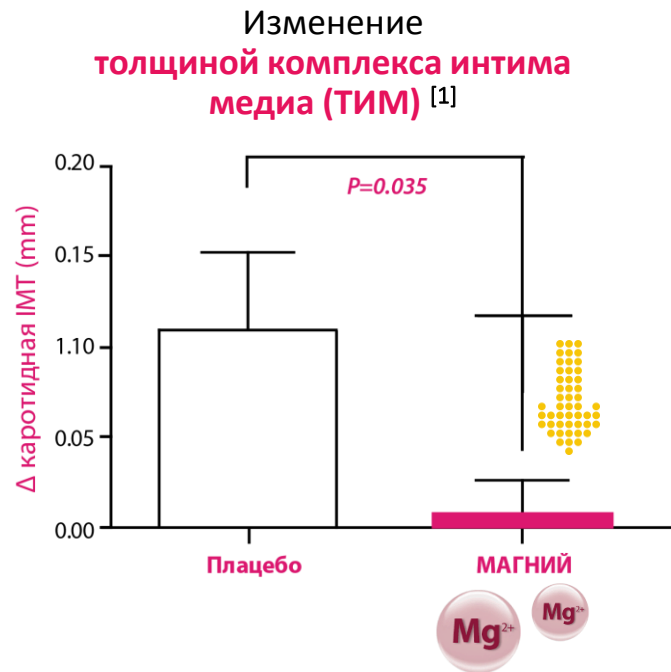
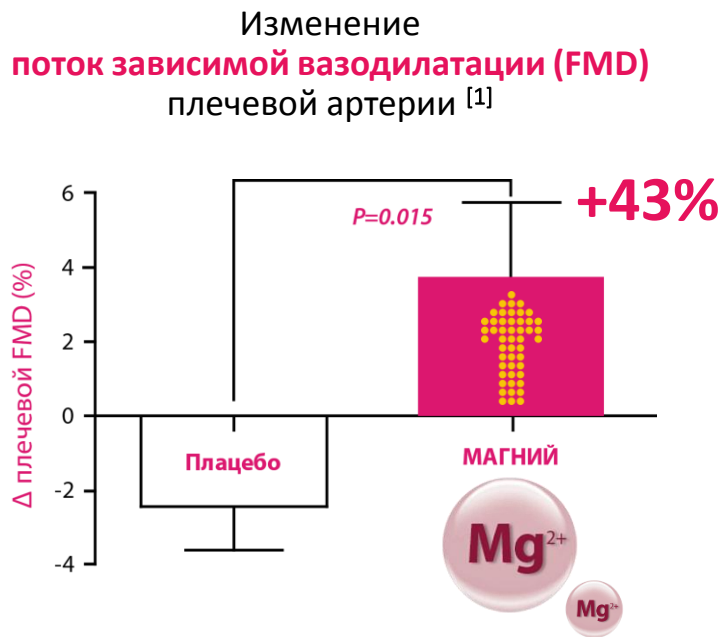


Корреляция между **внутриклеточной концентрации ионов Магния** и **поток зависимой вазодилатацией** плечевой артерии ^[1]





Хелатные комплексы магния с аминокислотами улучшают функцию эндотелия и замедляют развитие субклинического атеросклероза у пациентов с АГ

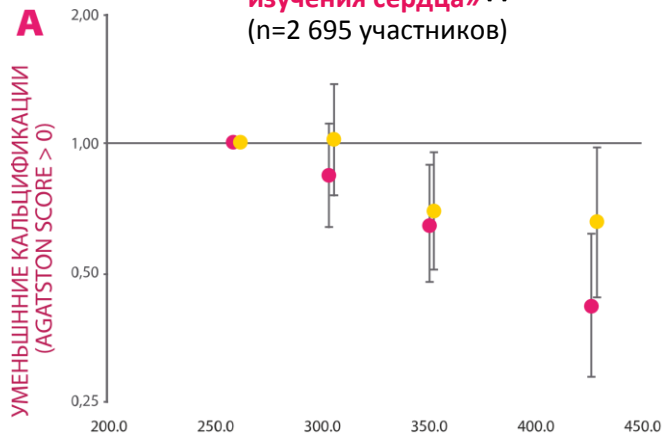


через 6 месяцев приема 600 мг-хелатного магния пациентами с АГ



Влияние магния на кальцификацию артерий, толщину комплекса интима медиа и скорость распространения пульсовой волны

По данным масштабного популяционного когортного исследования, проведенного в рамках «Фрамингемской программы изучения сердца»^[1] (n=2 695 участников)

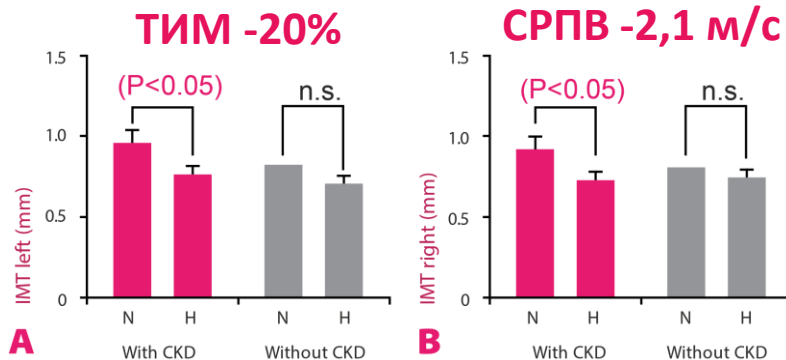


Среднее, с поправкой на энергию, самоотчетное общее (диетическое и дополнительное) потребление Магния (мг / сут) в кватильной категории

● CAC, P Trend < 0,001 ● AAC, P Trend = 0,01

Кальцификация
коронарных
артерий
-22%
(p<0.001)

Исследование связи сывороточной концентрации магния с толщиной комплекса интима медиа (ТИМ) и скоростью распространения пульсовой волны (СРПВ)^[2] (n=97 пациентов, Германия)



Увеличение суточного приема магния (на 50мг/сутки) ассоциировано с уменьшением кальцификации коронарных артерий и абдоминальной аорты

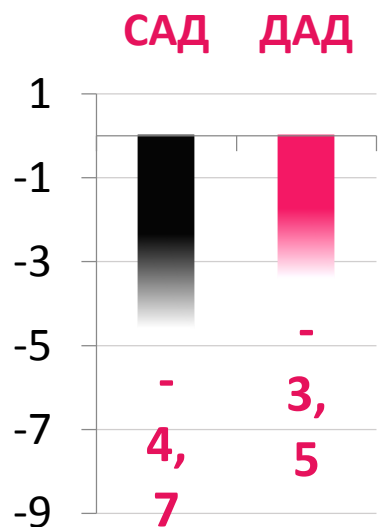


Была найдена обратная корреляция уровня сывороточной концентрации магния с ТИМ и СРПВ у пациентов с ХПН (P<0.05)

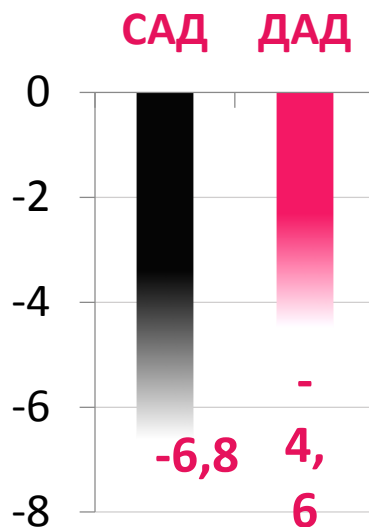


Влияние калия на САД и ДАД

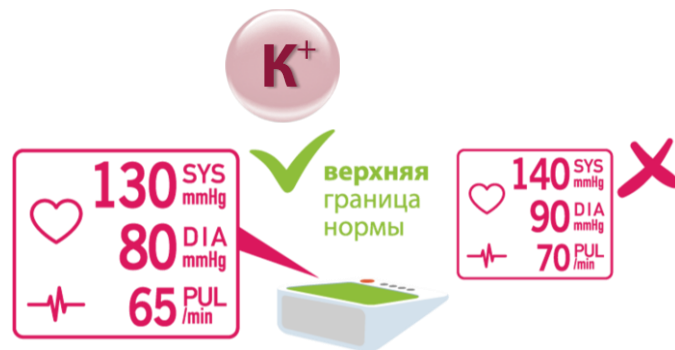
Метаанализ **15** рандомизированных исследований



Пациенты **без** АГ



Пациенты с АГ

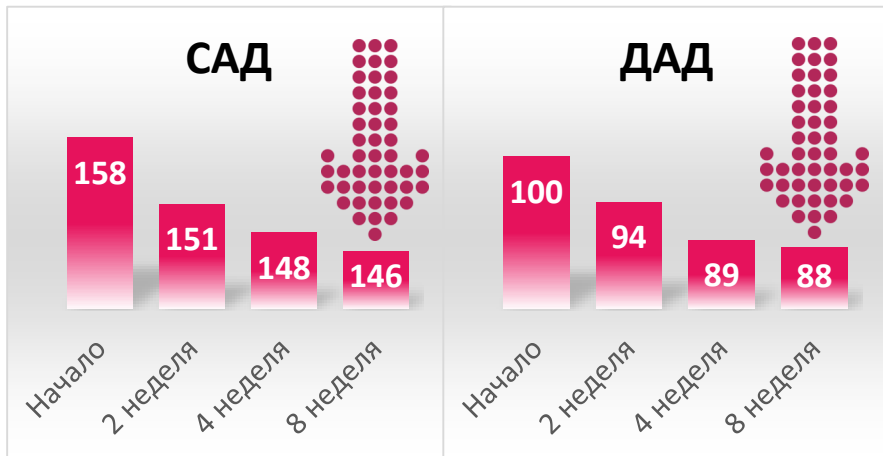


! Нормализация уровня Калия значительно снижает САД и ДАД **В большей степени при исходно повышенном АД** ^[1]



Влияние *совместного* применения калия и магния на уровень САД и ДАД

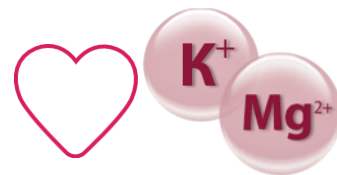
Рандомизированное двойное слепое плацебо контролируемое исследование эффективности терапии АГ препаратами **калия и магния**



K⁺/Mg²⁺ (30 ммоль/10 ммоль - 2 р/сутки)
p<0.001

Прием калия в сочетании с магнием достоверно (p<0,001) снижал как систолическое, так и диастолическое артериальное давление (АД), а также корректировал уровень холестерина в плазме крови на 1,3 ммоль/л (p<0,05). [1-2]

- При этом не было отмечено опасного повышения уровня калия и магния в плазме крови, а экскреция калия с мочой увеличилась. [1-2]





Роль калия и магния в профилактике АГ

По данным **NutriNet-Santé cohort study**

Крупного когортного исследования, посвященного изучению различных **диетических факторов** на риск развития артериальной гипертензии.

В исследовании приняли участие **80 426** взрослых добровольцев, срок наблюдения составил 3.4 ± 2.1 года



- **potassium:**
HR=0.82 (95% CI, 0.72–0.94)
- **magnesium:**
HR=0.77 (95% CI, 0.67–0.89)



«Увеличение
суточного потребления
Калия и Магния
достоверно снижает риск
развития артериальной
гипертензии у здоровых
добровольцев на
18% и 23%
соответственно...» [1]



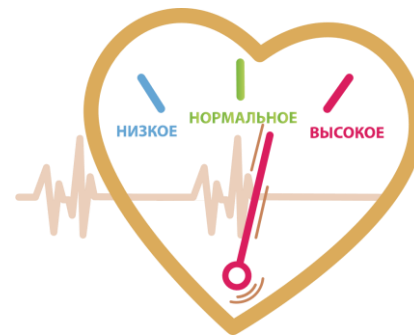
Роль калия и магния в профилактике АГ



Nurses'
Health Study

the Nurses Health Study II

Двойное слепое
рандомизированное плацебо-
контролируемое исследование
влияния эпидемиологических
факторов на ССЗ у женщин



**«Прием калия и магния
у лиц без АГ
препятствует повышению
АД у женщин» [1]**



Роль калия и магния в профилактике АГ

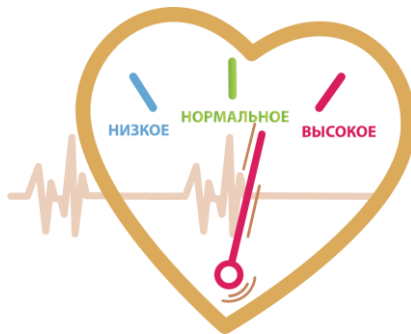
ROTTERDAM
STUDY

the Rotterdam Study

Проспективное, популяционное когортное исследование.

Цель the Rotterdam Study - исследование факторов, определяющих возникновение сердечно-сосудистых, неврологических, офтальмологических, эндокринологических и психиатрических заболеваний **у пожилых людей**.

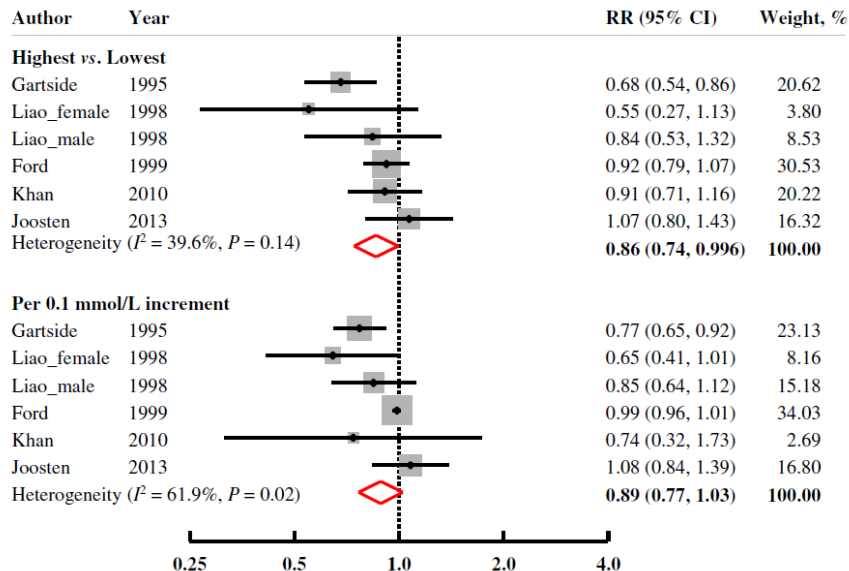
Исследуемая когорта - **3239** пациентов.



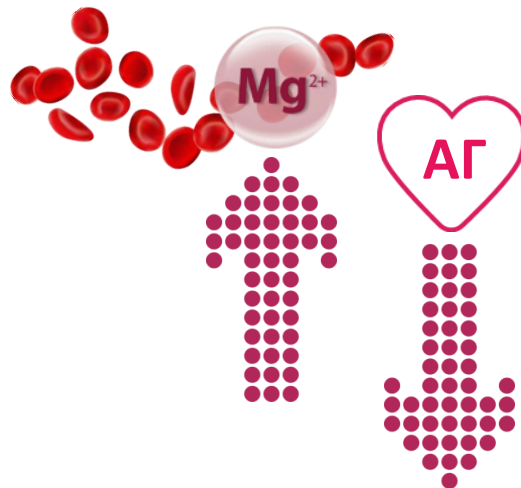
«Увеличение потребления калия и магния снижает уровень АД у пожилых пациентов» [1]



Связь сывороточной концентрации магния и риска развития АГ



Метаанализ 3 РКИ, $n = 14,876$ показал **снижение частоты возникновения случаев АГ на 4%**, при увеличении сывороточного магния на 0,1 ммоль/л ^[1]





Связь дефицита калия с риском повышения АГ

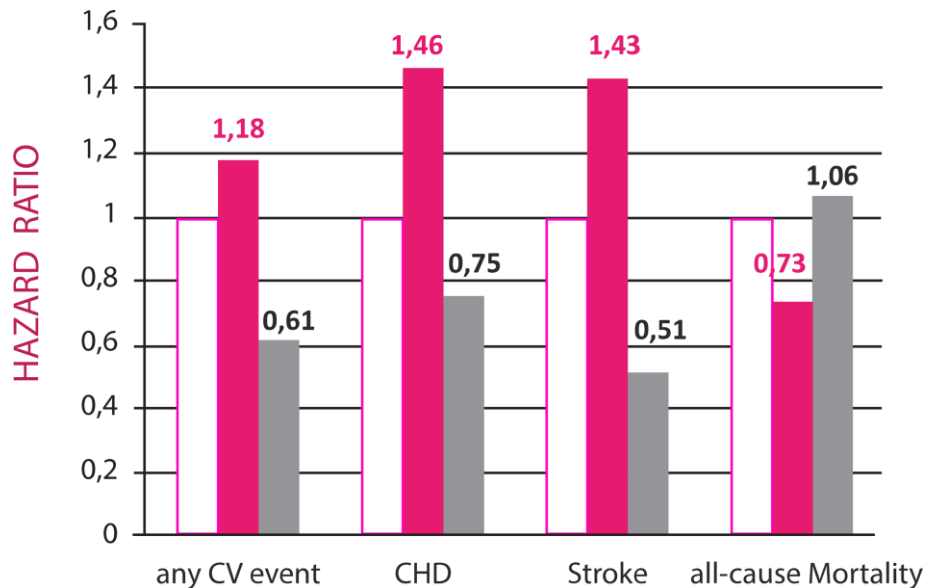
Гомеостаз натрия и калия играет важную роль в **эндотелий-зависимой вазодилатации**. [1]

Задержка натрия ведет к уменьшению выработки эндотелиальными клетками оксида азота, обладающего сосудорасширяющим действием на артериолы, и повышает содержание в плазме асимметричного диметил- γ -аргинина, эндогенного ингибитора продукции оксида азота. [1]

- Дефицит калия у гипертоников приводит к увеличению риска сердечно-сосудистых осложнений на 260% и в 1,7 раза опаснее чем его переизбыток. [3]



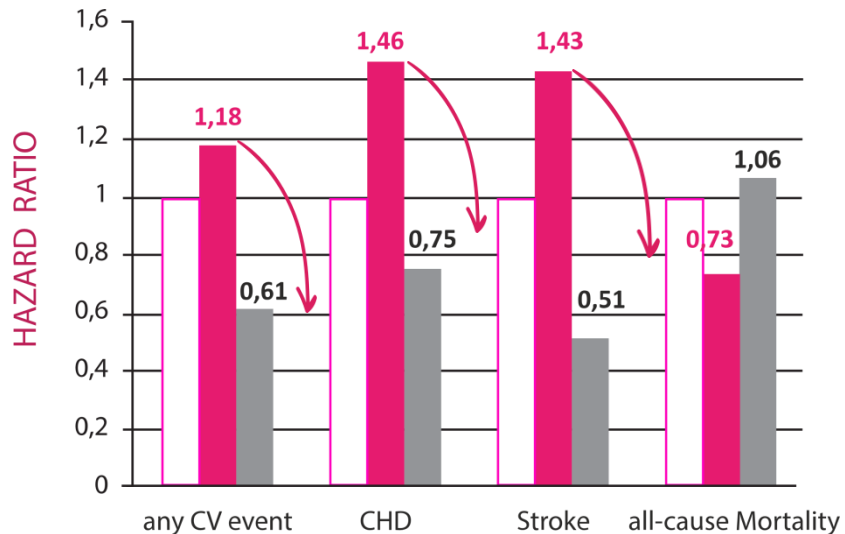
Концентрация Калия плазмы крови находится в **обратной зависимости** с риском тяжелых ССО. [2]





Влияние гипокалиемии на прогноз

Результаты исследования **SHEP** (Systolic Hypertension in the Elderly Program)



○ Группа плацебо (n=2003)

● Нормокалиемия на фоне терапии хлорталидоном (n=2003)

● Гипокалиемия на фоне терапии хлорталидоном ($K^+ < 3.5 \text{ mmol/L}$; n=151)

Исследование **SHEP** доказало существование обратной статистически достоверной зависимости между уровнем Калия плазмы крови и частотой ССО. ^[1]

При снижении концентрации Калия

ниже 3,5 ммоль/л – (гипокалиемия на фоне длительной терапии тиазидными диуретиками) **наблюдается нивелирование положительного воздействия диуретиков на прогноз.** ^[1]

По данным **SHEP** риск развития гипокалиемии в 1-ый год лечения тиазидными диуретиками составляет **7,2%** ^[1]



Влияние гипокалиемии на прогноз

Аналогичные результаты были получены в РКИ **ALLHAT** (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial)

По данным ALLHAT число случаев гипокалиемии было самым большим в группе хлорталидона (12,9%), по сравнению с группами амлодипина (2,1%, $p<0,01$) и лизиноприла (1%, $p<0,01$).^[1]

- При этом наблюдалось увеличение риска смертельных исходов при гипокалиемии на **21%** ($p<0,01$)^[1]

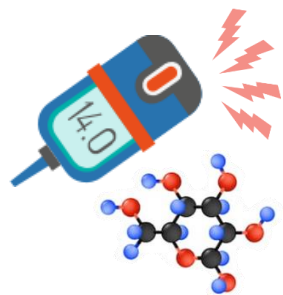


Учитывая важную роль калия в синтезе инсулина, логично выглядят данные ALLHAT по увеличению риска развития сахарного диабета.^[2]

- Хлорталидон продемонстрировал **43%** увеличение риска СД в течении 4 лет по сравнению с лизиноприлом^[2]



Влияние гипокалиемии на углеводный обмен



1. Одним из наиболее частых побочных эффектов мочегонных препаратов является гипергликемия* на фоне **дефицита калия**.¹
2. **Гипокалиемия** снижает толерантность к углеводам и повышает риск *развития сахарного диабета* в связи с тем, что при дефиците калия нарушаются секреция инсулина и его действие в тканях.¹
3. Снижение сывороточной концентрации калия может наблюдаться уже **через неделю** приема мочегонных препаратов.¹
4. Повышение уровня глюкозы в плазме крови до 8-10 ммоль/л приводит к увеличению риска развития ССЗ на **27%**.²

¹ С.В.Недогода . Побочные эффекты тиазидных диуретиков: фокус на гипокалиемию. Consilium Medicum. 2007; 5: 77-81

² Arch Intern Med. 2004 Oct 25;164(19):2147-55



Влияние гипомagneмии на прогноз



Низкая сывороточная
концентрация магния



В РКИ **ARIC** (**Atherosclerosis Risk in Communities**) после 4-7 лет наблюдений за когортой **13,922** человек была найдена связь между содержанием атерогенных липидов и гипомagneмией



Увеличение риска развития ИБС

на **54%** у мужчин и на **27%** у женщин ^[1]



Влияние гипомagneмии на прогноз



Низкая сывороточная
концентрация
магния так же
ассоциирована:



Увеличением риска развития
ишемического инсульта на 25% [1]



Увеличением риска развития **хронической**
СН на 71% [2]

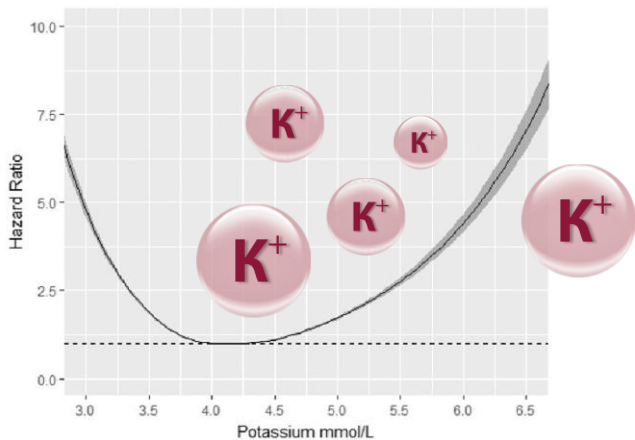


Увеличением риска **внезапной смерти** на
40% [3]



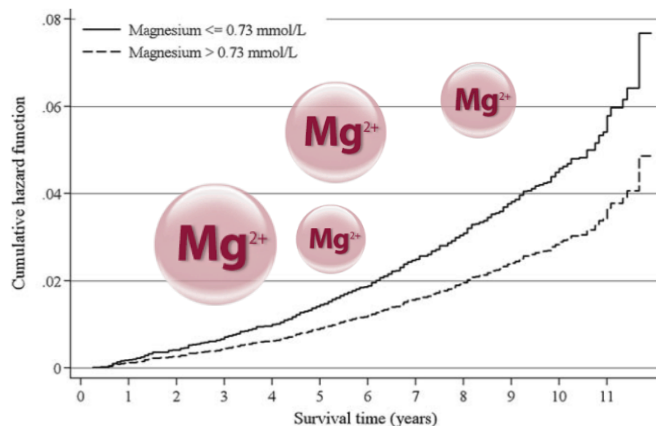
Корреляция изменения сывороточных значений калия и магния с прогнозом

Ретроспективное когортное исследование **SCREAM**, включающее **881,551** пациентов (Стокгольм, Швеция 2018г.) ^[1]



Самый низкий уровень смертности наблюдался при уровне калия в пределах 4,0-4,4 ммоль/л. При уровне калия <3 ммоль/л уровень смертности увеличивался в 8 раз.

Популяционное исследование **SHIP**, включающее **212,157** пациентов (Германия, 2011г.) ^[2]



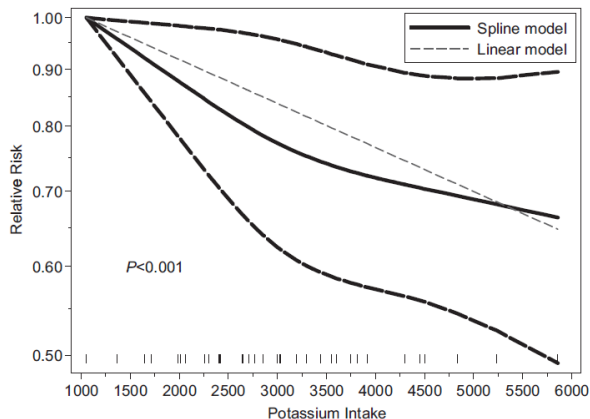
Низкая сывороточная концентрация магния (<0.73 ммоль/л) ассоциирована с увеличением СС-смертности на 53% и смертности от всех причин на 45%.



Влияние на прогноз дополнительного суточного потребления калия по данным современных мета-анализов

Метанализ 10 независимых проспективных исследований, включающий

268 276 участников^[1]



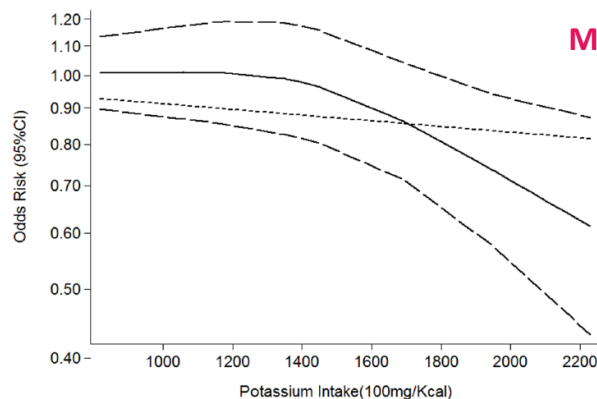
**ИНСУЛЬТ
-11%**



- При увеличении потребления калия на каждые 1000 мг/сут

Метанализ 8 независимых проспективных исследований, включающий

51702 участников^[2]



**МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ
СИНДРОМ
-25%**



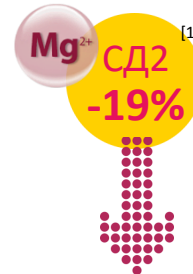
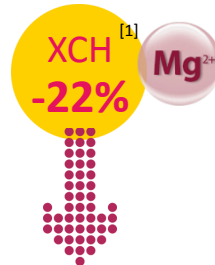
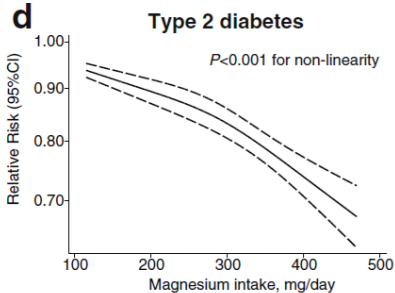
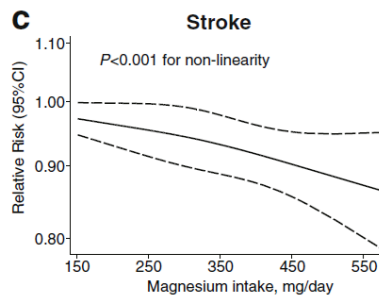
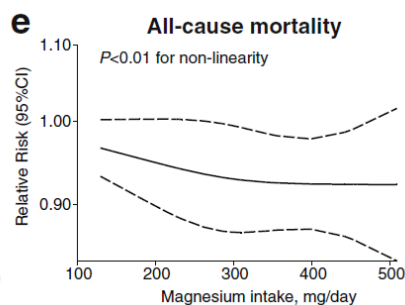
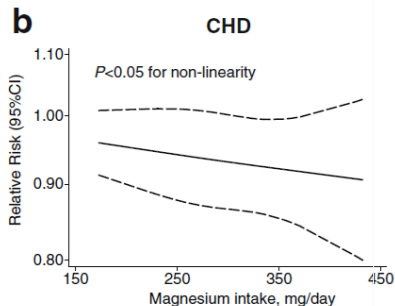
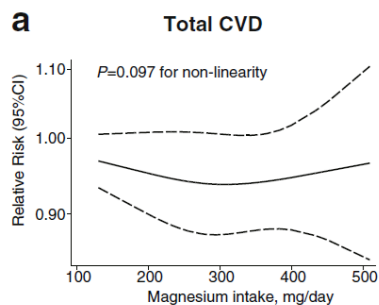
- Адекватное суточное потребление калия снижает риск ожирения и метаболического синдрома

Figure 4. Summary nonlinear dose-response curves: potassium and obesity.



Влияние на прогноз дополнительного суточного потребления магния по данным современных мета-анализов

Метаанализ **40** проспективных когортных исследований, включающий более **1 млн.** участников



● Снижение риска ССО при увеличении потребления магния на каждые 100 мг/сут.^[1]



Влияние на прогноз дополнительного суточного потребления магния у пациентов высокого кардиоваскулярного риска

TABLE 2 Hazard ratios and 95% CIs for cardiovascular event and mortality according to tertiles of magnesium intake¹

	Baseline energy-adjusted tertiles of dietary magnesium intake, HR (95% CI)			P-trend
	1 (low) (n = 2405)	2 (n = 2406)	3 (high) (n = 2405)	
Major event ²				
Median magnesium intake, mg/d	312	341	442	
Cardiovascular event, % (n)	4.6 (111)	3.8 (91)	3.1 (75)	
Crude model	1 (Reference)	0.86 (0.65, 1.14)	0.73 (0.54, 0.98)	0.04
Multivariable model 1 ³	1 (Reference)	0.96 (0.72, 1.28)	0.80 (0.59, 1.09)	0.15
Multivariable model 2 ⁴	1 (Reference)	0.92 (0.68, 1.23)	0.83 (0.60, 1.14)	0.27
Cardiovascular mortality				
Cardiovascular death, % (n)	1.7 (40)	1.0 (23)	0.7 (18)	
Crude model	1 (Reference)	0.60 (0.36, 1.01)	0.49 (0.28, 0.85)	0.02
Multivariable model 1	1 (Reference)	0.70 (0.41, 1.18)	0.51 (0.28, 0.95)	0.04
Multivariable model 2	1 (Reference)	0.67 (0.39, 1.16)	0.53 (0.28, 0.99)	0.06
Cancer death				
Cancer death, % (n)	2.6 (63)	1.5 (37)	1.2 (30)	
Crude model	1 (Reference)	0.62 (0.42, 0.94)	0.52 (0.34, 0.81)	0.01
Multivariable model 1	1 (Reference)	0.67 (0.44, 1.02)	0.57 (0.35, 0.91)	0.04
Multivariable model 2	1 (Reference)	0.65 (0.42, 1.01)	0.55 (0.33, 0.91)	0.04
All-cause mortality				
All causes of death, % (n)	6.0 (145)	4.2 (100)	3.2 (78)	
Crude model	1 (Reference)	0.73 (0.57, 0.94)	0.59 (0.45, 0.78)	<0.01
Multivariable model 1	1 (Reference)	0.79 (0.61, 1.03)	0.64 (0.48, 0.86)	<0.01
Multivariable model 2	1 (Reference)	0.77 (0.59, 1.01)	0.63 (0.46, 0.86)	<0.01

PREDIMED study

(Prevención con Dieta Mediterránea)

Рандомизированное клиническое исследование связи суточного потребления магния и риском ССЗ или смерти, **7216** пациентов высокого и очень высокого СС риска **55-80 лет**

СМЕРТНОСТЬ^[1]

-34%

Mg²⁺

● **Снижение риска смерти в группе высокого потребления магния**^[1]

(P < 0.01)



Калий в Американских рекомендациях по ведению артериальной гипертензии

2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults

© American College of Cardiology Foundation and American Heart Association, Inc.



Рекомендации 2017 года *American Heart Association* для пациентов с артериальной гипертензией:

Nonpharmacological Interventions

COR	LOE	Recommendations for Nonpharmacological Interventions
I	A	Weight loss is recommended to reduce BP in adults with elevated BP or hypertension who are overweight or obese.
I	A	A heart-healthy diet, such as the DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension) diet, that facilitates achieving a desirable weight is recommended for adults with elevated BP or hypertension.
I	A	Sodium reduction is recommended for adults with elevated BP or hypertension.
I	A	Potassium supplementation, preferably in dietary modification, is recommended for adults with elevated BP or hypertension, unless contraindicated by the presence of CKD or use of drugs that reduce potassium excretion.



- повышенное потребление калия (стремиться к дневной дозировке 3500 – 5000 мг в день преимущественно за счет диеты)
- снизить потребление натрия



Калий в Канадских рекомендациях по ведению артериальной гипертензии



Hypertension Canada's 2016 Canadian Hypertension Education Program Guidelines for Blood Pressure Measurement, Diagnosis, Assessment of Risk, Prevention, and Treatment of Hypertension



Новое в рекомендациях:

G. Potassium intake

1. In patients not at risk of hyperkalemia (see Table 4), increase dietary potassium intake to reduce BP (Grade A; **new recommendation**).



У пациентов без высокого риска гиперкалиемии показано увеличение потребления калия для снижения АД



Калий в Европейских рекомендациях по ведению артериальной гипертензии



ESC

European Society
of Cardiology

European Heart Journal (2018) 39, 3021–3104
doi:10.1093/eurheartj/ehy339

ESC/ESH GUIDELINES

2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension

- **Увеличение потребление калия ассоциировано со снижением АД. Рекомендуется увеличивать потребление калия вместе с ограничением натрия.**^[1]
- Тиазидные и тиазидоподобные диуретики **снижают** содержание калия в сыворотке крови, что приводит к развитию резистентности к инсулину и увеличению риска развития сахарного диабета.^[1]
- Калий может ослабить эти эффекты, недавние исследование показали, что отрицательный эффекты тиазидов на метаболизм глюкозы можно скорректировать добавлением калия.^[1]



Калий и магний в Российских стандартах оказания медицинской помощи



МНН «Калия и магния аспарагинат» (препараты Панангин и Панангин Форте) входит в следующие стандарты оказания медицинской помощи МЗ РФ:

1. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 9 ноября 2012 г. №708н «Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи при первичной артериальной гипертензии (гипертонической болезни)»
2. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 24 декабря 2012 г. №155н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при сердечной недостаточности»
3. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 9 ноября 2012 г. №710н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при желудочковой тахикардии»
4. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 28 декабря 2012 г. №1622н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при фибрилляции и трепетании предсердий»
5. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 1 июля 2015 г. №405ан "Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при нестабильной стенокардии, остром и повторном инфаркте миокарда (без подъема сегмента ST электрокардиограммы)"



Калий и магний в Российских клинических рекомендациях

● Рекомендации по кардиоваскулярной профилактике 2017 г.:

Рекомендуется *соблюдение диеты DASH* (Dietary Approaches to Stop Hypertension - Диетологический подход при лечении гипертонии) с пониженным содержанием соли, общего жира и **повышенным содержанием калия, кальция и магния** сопровождается снижением САД в среднем на 6 мм рт. ст., ДАД - на 3 мм рт. ст. у больных мягкой АГ и еще более выраженным снижением давления у больных с умеренной-тяжелой АГ - САД на 11 мм рт. ст. и ДАД на 6 мм рт. ст. Выявлено положительное воздействие этой диеты и на липиды сыворотки крови.

● Клинические рекомендации - Артериальная гипертония у взрослых 2016 г.:

Уровень убедительности рекомендаций I (уровень достоверности доказательств B):

Необходимо *увеличение потребления растительной пищи, увеличение в рационе калия*, кальция (содержатся в овощах, фруктах, зерновых) и *магния* (содержится в молочных продуктах), а также уменьшение потребления животных жиров. Больным АГ следует рекомендовать употребление рыбы не реже двух раз в неделю и 300-400 г в сутки овощей и фруктов.

● Диагностика и тактика при инсульте в условиях общей врачебной практики, включая первичную и вторичную профилактику 2013 г.:

Рекомендации по первичной профилактике инсульта:

Модификация образа жизни и *коррекция поведенческих факторов*: уменьшение потребления натрия и **повышение потребления калия рекомендуется для снижения АД** (уровень доказательности A)





Калий и магний в Российских клинических рекомендациях

● Рекомендации по профилактике внезапной сердечной смерти (ВСС) 2018:

- При наличии латентной сердечной недостаточности целесообразно использование препаратов, содержащих магний (I, B);
- Назначение препаратов калия рекомендуется **пациентам с диагнозом синдрома удлиненного интервала QT (LQT2 и LQT6)**, установленным с помощью молекулярно-генетического исследования (B).

● Методы профилактики ВСС у пациентов со структурно нормальным сердцем при электролитном дисбалансе: Класс I

- Применение солей калия и магния оправдано при лечении и **для профилактики желудочковых аритмий у пациентов со структурно нормальным миокардом при приеме тиазидных диуретиков (B).**
- Применение солей калия и магния оправдано при лечении и **для профилактики желудочковых аритмий у пациентов со структурно нормальным миокардом после операций с искусственным кровообращением**, на фоне обязательной коррекции показателей pH крови (B).

Класс IIb

- Применение солей калия и магния оправдано при лечении и **для профилактики желудочковых аритмий у пациентов со структурно нормальным миокардом при острых и хронических алкогольных и наркотических интоксикациях, анорексии**





Калий и магний в Российских клинических рекомендациях

1. **Желудочковые тахикардии** - причина **85%** случаев развития внезапной сердечной смерти.^{1,2}
2. Согласно данным Федеральной службы государственной статистики число внезапных сердечных смертей в РФ за 2016 г. составило не менее 300.000 человек.¹
3. **Панангин рекомендован*** для профилактики внезапной сердечной смерти и лечения желудочковой тахикардии у пациентов с электролитным дисбалансом при приеме мочегонных препаратов.¹



1 НАЦИОНАЛЬНЫЕ РЕКОМЕНДАЦИИ по определению риска и профилактике внезапной сердечной смерти (2-е издание) – М.: ИД «Медпрактика-М», 2018, 247 с.

2 Под внезапной сердечной смертью понимают ненасильственную смерть от сердечной причины, развившуюся моментально или наступившую в течение часа с момента возникновения острых изменений в клиническом статусе больного





Новые формы Панангина®

Более
40 лет

Панангин®

Калия+магния
аспарагинат
158/140 мг
(ЛС)

ТЕПЕРЬ В
БЛИСТЕРАХ!



РУ в РФ П N013093/02 от 13.08.2007 г.
ЛЕКАРСТВЕННОЕ СРЕДСТВО

2015

Панангин® Форте

Калия+магния
аспарагинат
316/280 мг
(ЛС)



РУ в РФ - №ЛП1-002814 от 13.01.2015 г.
ЛЕКАРСТВЕННОЕ СРЕДСТВО

2016

Плюс Витамин В₆ «Панангин®»

Калия+магния
аспарагинат
158/140 мг+
витамин В₆ 0,6 мг
(БАД)



СОГР: RU.77.99.11.003.Е.002001.02.15 от 04.02.2015
БАД, СОДЕРЖАЩИЙ КАЛИЙ И МАГНИЙ



Области применения:

- Дополнительное средство при лечении **хронических заболеваний сердца** (сердечная недостаточность, состояние после инфаркта миокарда)
- **Нарушения сердечного ритма**
- При лечении **сердечными гликозидами**
- Заместительная терапия **при недостатке магния и калия в пище**





Схема приема Панангина®



Панангин® №50

Классика для сердца!

по 1-2
таблетки 3 раза
в день



Панангин® Форте №60

Ответственный за ритм!

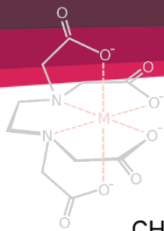
по 1
таблетке 3 раза
в день



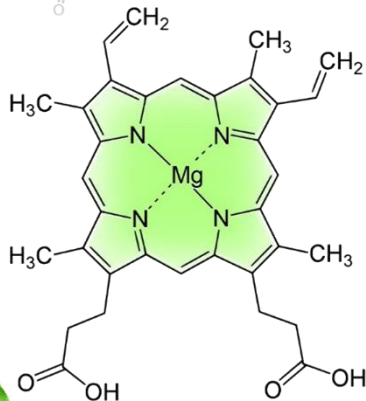
Плюс Витамин В6 «Панангин»® №60

Защита сердца от стресса!

по 2
таблетки 2 раза
в день



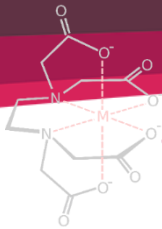
Преимущества органических комплексных солей



Органические соли калия и магния характеризуются большей биодоступностью и меньшей токсичностью (LD50 более 400 мг/кг) по сравнению с неорганическими солями (хлориды, сульфаты и др.) [1]

Ярким примером органического комплекса магния в живой природе является хлорофилл – зеленый пигмент растений, необходимый для фотосинтеза.



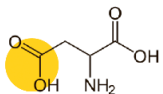


Значение аспарагиновой (аминоянтарной) кислоты в составе Панангина®



Аспарагинат (аспарагиновая или аминокантарная кислота) действует как **«проводник ионов»**

- Обладает выраженной способностью **повышать проницаемость мембран** для K^+ и Mg^{2+} ^[1]
- Образует с калием и магнием **комплексные соли**, не подвергающиеся выраженному распаду (диссоциации) ^[1]
- Благодаря **высокому сродству к клеткам**, аспарагинаты калия и магния в виде комплексных соединений легко проникают сквозь мембрану ^[1]



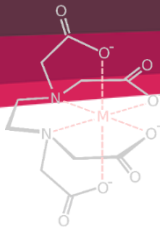
АСПАРАГИНОВАЯ КИСЛОТА:

(от греч. asparagos – спаржа)

была впервые обнаружена в 1827 году Огюстом-Артуром Плиссоном и Этьеном Оссианом Генри путем гидролиза из аспарагина, выделенного из сока спаржи

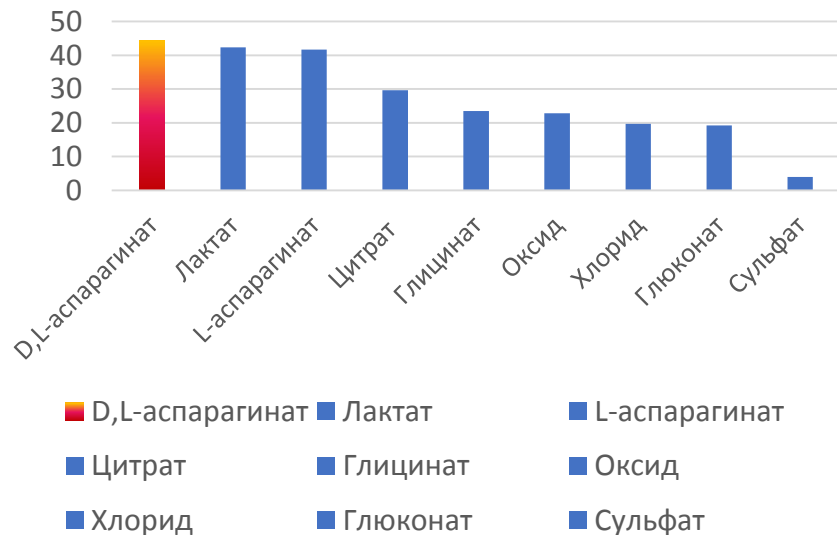


NB Является важным компонентом клеточного метаболизма - **активно участвует в синтезе АТФ** (цикле Кребса) ^[1]



Значение аспарагиновой (аминоянтарной) кислоты в составе Панангина®

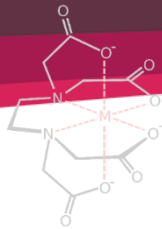
Абсорбция при пероральном применении (%)



Магниевые соли органических кислот обладают лучшей растворимостью в воде по сравнению с неорганическими соединениями магния, следовательно, обладают большей биодоступностью и усвояемостью. [1]

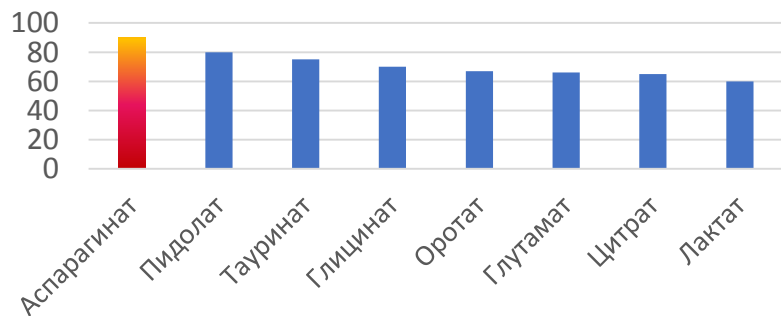


Аспарагинат магния имеет наибольшую степень растворимости в воде, и, как следствие, проявляет большую биодоступность и всасывание при пероральном применении по сравнению с другими солями магния. Это позволяет обеспечить большее влияние на сывороточный уровень магния. [1]



Значение аспарагиновой (аминоянтарной) кислоты в составе Панангина®

Влияние солей **магния** на величину
компенсации дефицита магния в
эритроцитах



■ Аспарагинат ■ Пидолат ■ Тауринат
■ Глицинат ■ Оротат ■ Глутамат
■ Цитрат ■ Лактат

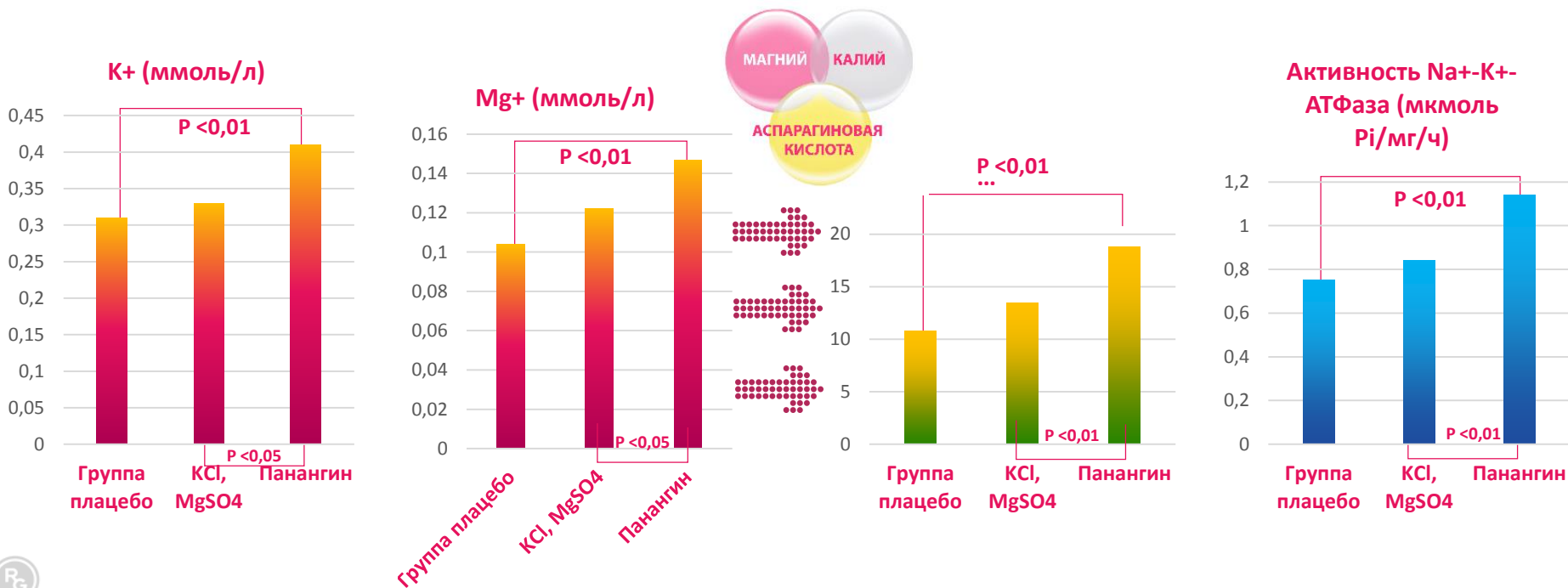


В сравнительной оценке скорости компенсации дефицита калия и магния различными органическими и неорганическими солями аспарагиновая кислота оказалась **наиболее эффективной** для компенсации внутриклеточного дефицита этих ионов. [1]



Исследование влияния Панангина® на внутриклеточную концентрацию калия и магния

Панангин® стимулирует поступление **ионов калия и магния внутрь клетки**, значительно повышая **ферментативную активность Na+-K+-АТФазы** и синтез **АТФ**, как в сравнении с группой плацебо, так и с неорганическими солями K^+/Mg^{2+} (Cl^- , SO_4^{2-}) ^[1]



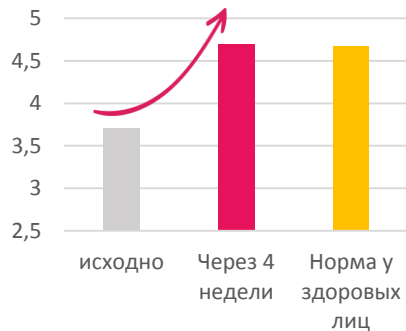


Исследование медикаментозной коррекции дефицита калия и магния с помощью курсового лечения Панангином®

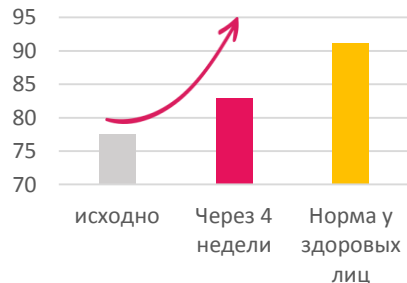
Динамика содержания макроэлементов в различных средах у больных АГ на фоне приема диуретиков и антагонистов кальция, получавших лечение Панангином® с целью коррекции дефицита калия и магния ^[1]



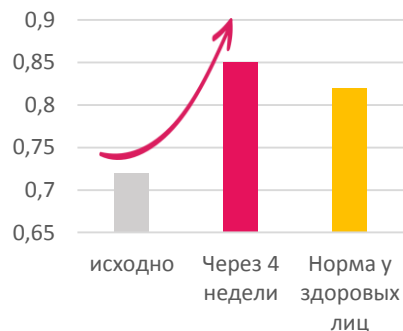
Плазма (ммоль/л)



Эритроциты (ммоль/л)



Плазма (ммоль/л)



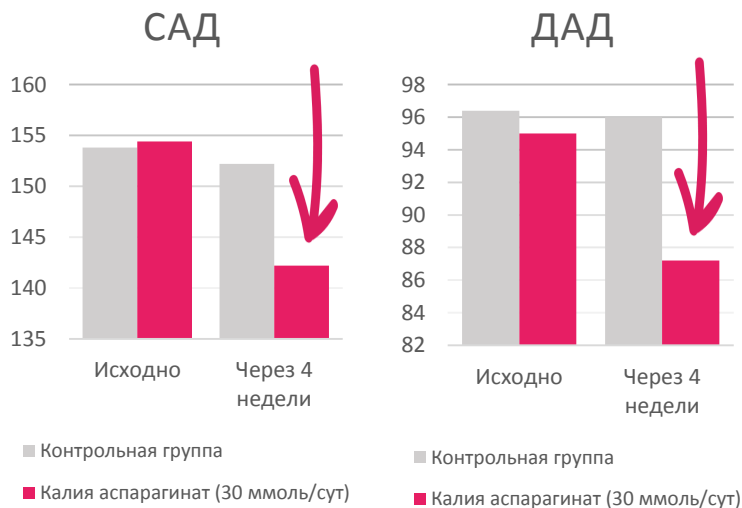
Эритроциты (ммоль/л)





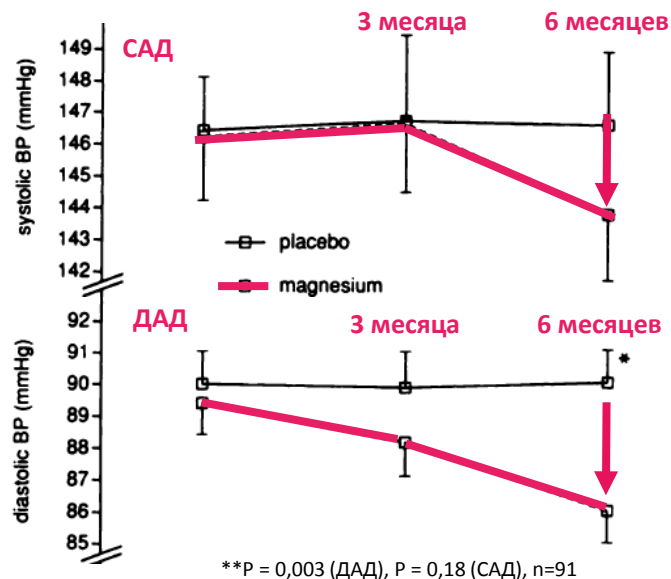
Исследования влияние калия и магния аспарагинатов на уровень АД у пациентов с АГ

Рандомизированное контролируемое исследование влияния перорального применения **калия** аспарагината на уровень АД у пациентов с АГ 1-2 степени в течении **4 недель** терапии (Италия, 2004 г.) ^[1]



**P < 0.001 vs группа контроля, vs исходно; n=65

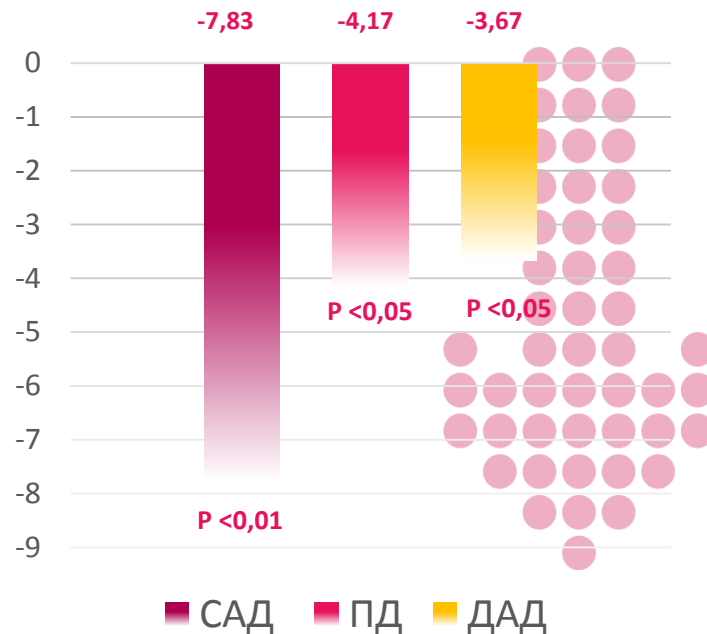
Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование влияние **магния** аспарагината на уровень АД у пациентов с АГ в течении **6 месяцев** терапии (Нидерланды, 1994 г.) ^[2]





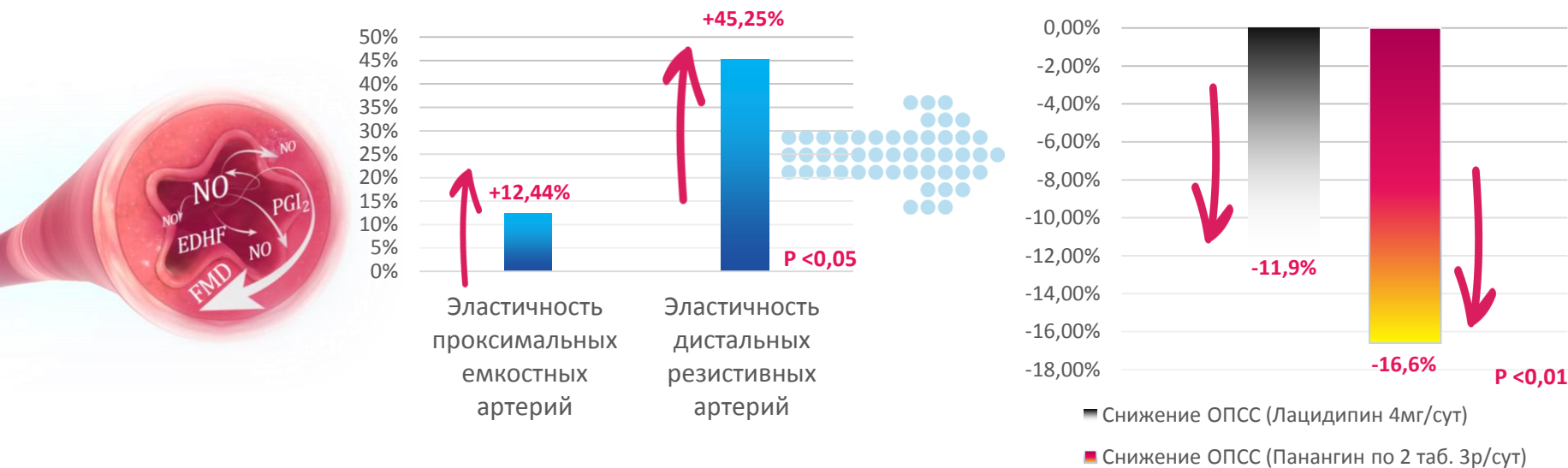
Четырехнедельное исследование влияния Панангина® на податливость стенок мелких дистальных артерий и уровень артериального давления у пациентов с АГ

- ! **Применение Панангина** у пациентов с АГ по 2 т. 3 р/сут. в течении 4 недель сопровождалось достоверным **снижением САД** ($p < 0.01$), **ДАД** ($p < 0.05$), а так же **пульсового АД** ($p < 0.05$). ^[1]
- ! Уровень **пульсового давления** (ПД) – **независимый фактор СС-риска**, который связан с увеличением жесткости артерий. Увеличение ПД ассоциировано с ростом сердечно-сосудистой смертности на **13%** на каждые 10 мм. рт. ст. ^[2]
- ! Даже незначительное **снижение САД** на 2 мм рт. ст. приводит к значимому **снижению рисков** преждевременной смерти и инвалидности **-7%**, а также потери трудоспособности вследствие инсульта **-10%** ^[3]





Четырехнедельное исследование влияния Панангина® на податливость стенок мелких дистальных артерий и уровень артериального давления у пациентов с АГ



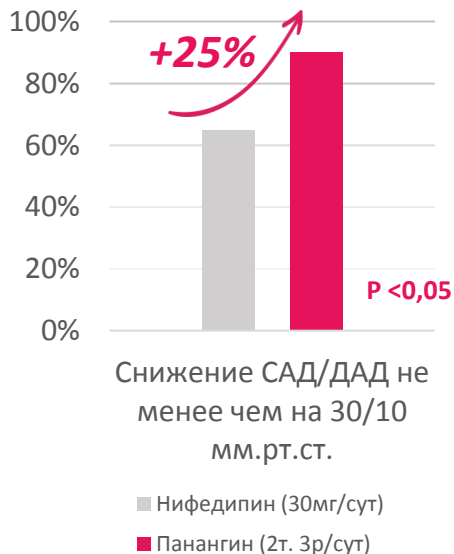
 В группе Панангина наблюдалось повышение эластичности (податливости) резистивных артерий на $45,25\% \pm 6,67\%$ ($p < 0,05$)^[1]

Снижение общего периферического сосудистого сопротивления на 16,6% ($p<0.01$)^[1]

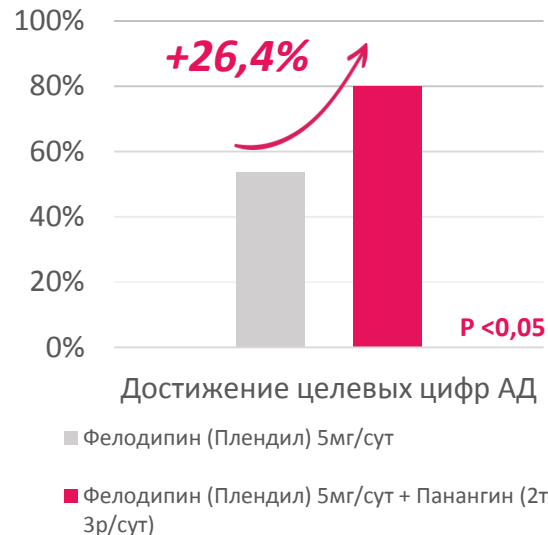
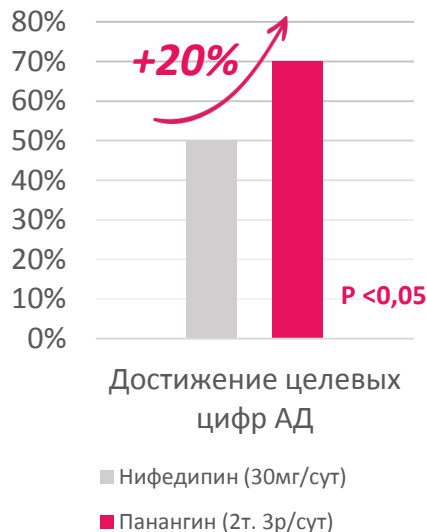


Исследования влияния Панангина® на терапевтическую эффективность антагонистов кальция у больных с АГ

Снижение САД/ДАД
≥ 30/10 мм.рт.ст. ^[1]

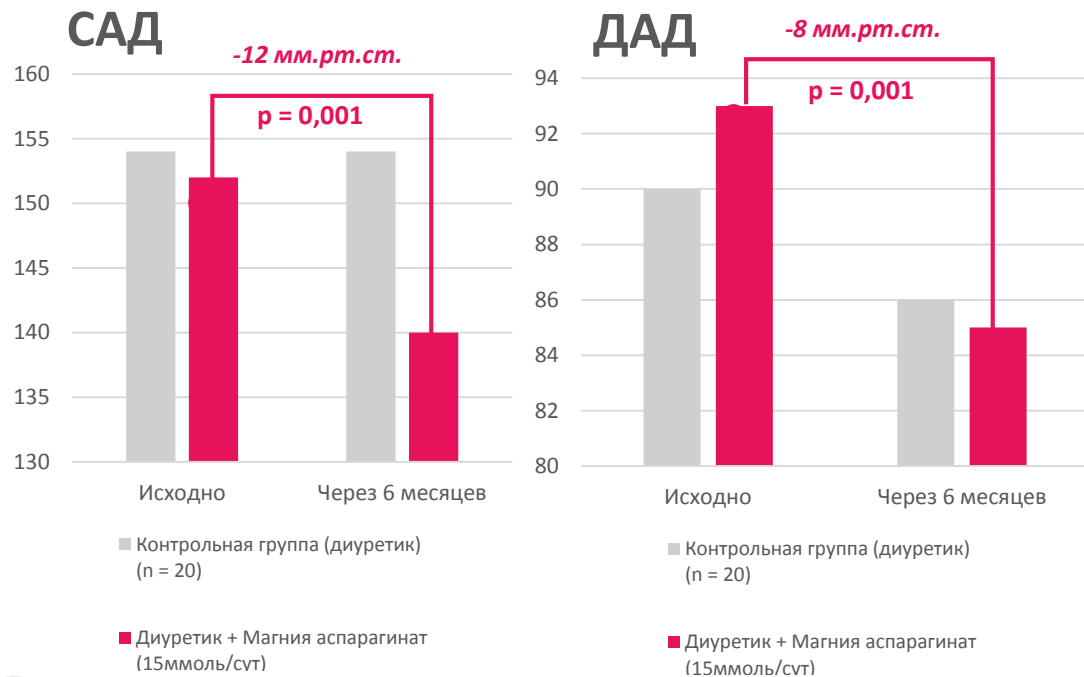


Достижение целевых цифр АД ^[2]





Исследование влияния магния аспарагината на терапевтическую эффективность диуретиков у больных с АГ



Рандомизированное контролируемое исследование влияния **магния** аспарагината на уровень АД у пациентов с АГ, находящихся на терапии диуретиками (Швеция, 1983 г.) ^[1]



«Добавление магния аспарагината к диуретикам приводит к достоверному снижению САД / ДАД на 12/8 мм. рт. ст.» ^[1]



Исследование влияния магния аспарагината на терапевтическую эффективность бета-адреноблокаторов у больных с АГ

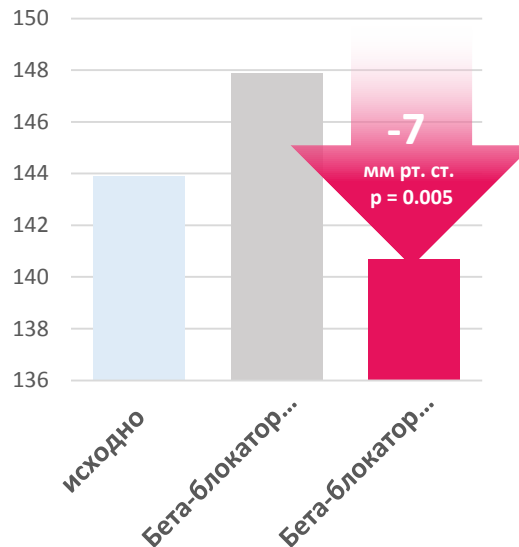


Рандомизированное двойное слепое перекрёстное плацебо-контролируемое исследование влияния **магния** аспарагината на уровень АД у пациентов с АГ, находящихся на терапии бета-адреноблокаторами в течении **2 месяцев** (Швеция, 1994 г.) ^[1]

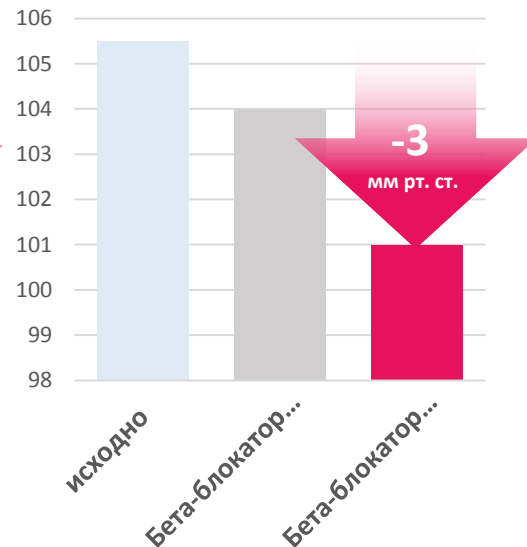


«Добавление магния аспарагината к терапии бета-адреноблокаторами приводит к достоверному снижению артериального давления у пациентов с 1-2 степенью АГ» ^[1]

САД



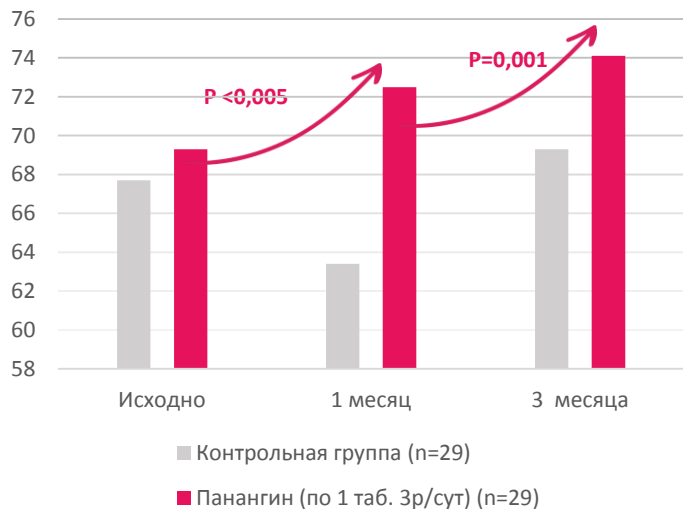
ДАД





Исследования влияния Панангина® на психологический статус и качество жизни пациентов с АГ

КАЧЕСТВО ЖИЗНИ (ВАШ)^[1]



УСТРАНЕНИЕ СИМПТОМОВ АСТЕНИИ^[2-5]



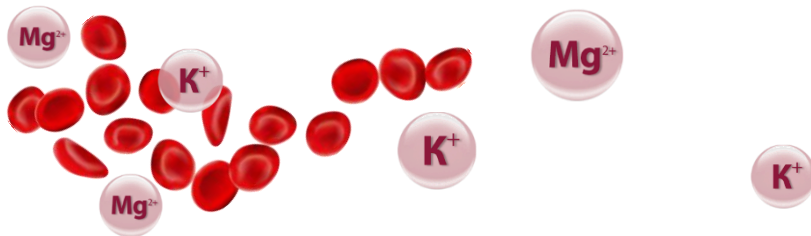
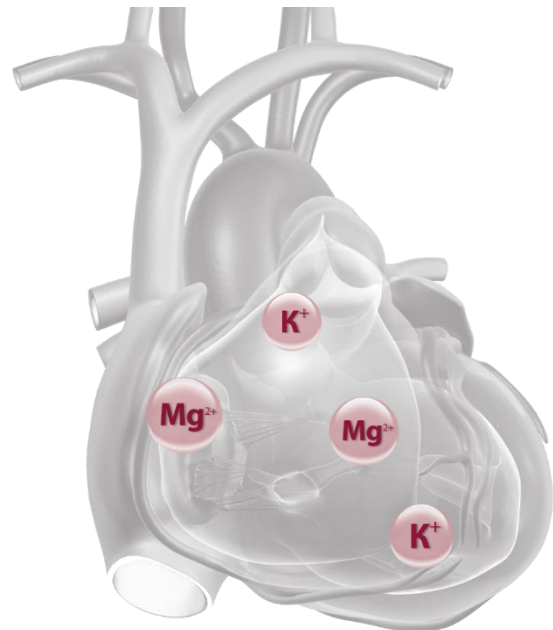
N=3000, 4-6 недель терапии



Исследования кардиопротективных эффектов Панангина®

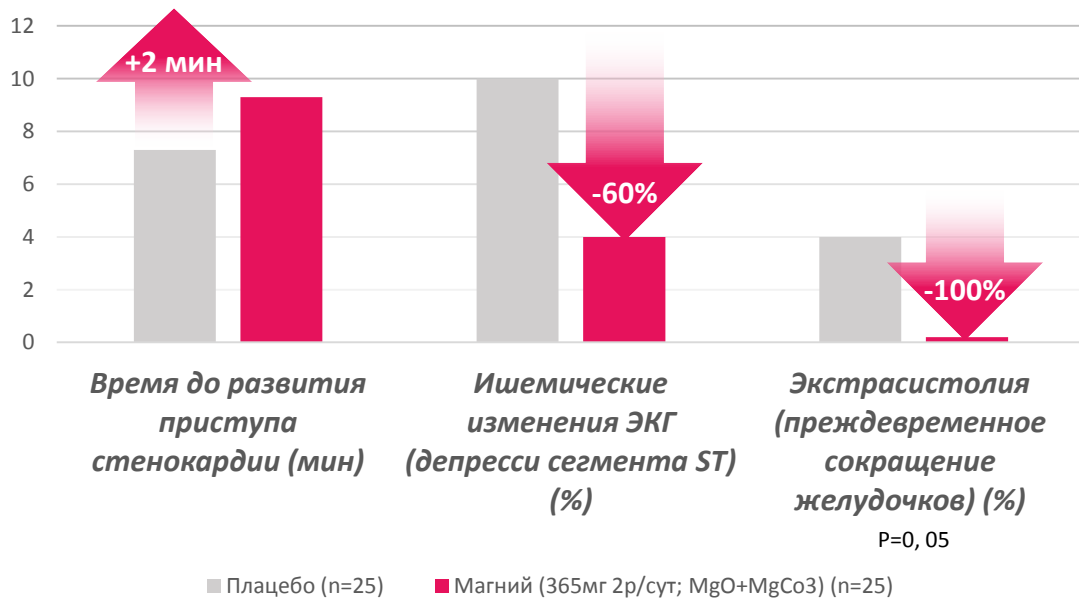
По данным ряда рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) добавление **Панангина** к стандартной терапии ИБС и ХСН сопровождается рядом положительных кардиопротективных эффектов: ^[1-5]

- **Увеличение фракции выброса ЛЖ** на 12,3% ($P < 0,01$) ^[1]
- **Снижение частоты развития экстрасистолии** на 39% ($P < 0,01$) ^[2]
- **Снижение числа приступов стенокардии** на 20% ($P < 0,05$) ^[3]
- **Повышение эффективности терапии нестабильной стенокардии** на 41% ($P < 0,01$) ^[4]
- **Повышает эффективность терапии ХСН** на 26,6% ($P < 0,05$) ^[5]





Исследование влияния магния на толерантность к физической нагрузке у пациентов со стабильной ИБС



Рандомизированное двойное-слепое плацебо-контролируемое исследование **магния** у пациентов с ИБС в течении **6 месяцев** терапии. ^[1]

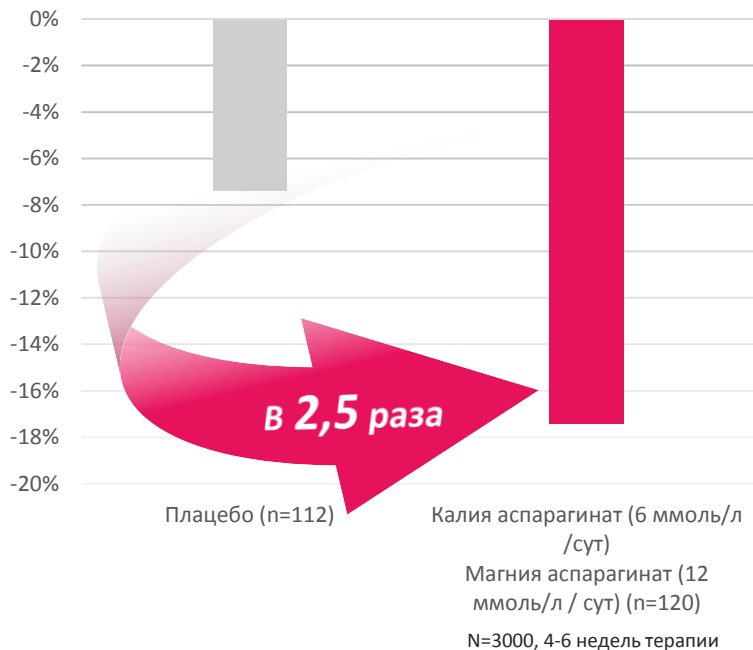


«Пероральная терапия магнием у пациентов с ИБС приводит к значительному улучшению толерантности к физической нагрузке, что доказывает положительную роль магния в улучшении прогнозов у пациентов с ИБС» ^[1]



Исследование влияния калия и магния аспарагината на частоту желудочковых аритмий

СРЕДНЕЕ СНИЖЕНИЕ ЧИСЛА ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ СОКРАЩЕНИЙ ЖЕЛУДОЧКОВ (%)



MAGICA Study

Рандомизированное двойное-слепое плацебо-контролируемое исследование калия и магния аспарагината у пациентов с наличием частых эпизодов желудочковой тахикардии.^[1]

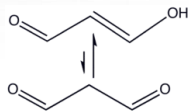
«Это исследование впервые доказало наличие антиаритмических эффектов у солей калия и магния с аспарагиновой кислотой. Увеличение суточного потребления калия и магния на 50% от минимально рекомендуемых пищевых норм приводит к достоверному развитию антиаритмического действия в течении 3 недель терапии»^[1]



Исследования влияния терапии Панангином® на липидный обмен и показатели окислительного стресса

По ряду других независимых РКИ **Панангин®** в сравнении с плацебо или с группой контроля демонстрировал положительное воздействие на липидный обмен, маркеры окислительного стресса и синтез эндогенных антиоксидантов (глутатиона): [1-4]

- **Снижение общего холестерина** на 12,7% ($P < 0,05$) [3]
- **Снижение уровня триглицеридов** на 16,4% ($P < 0,05$) [2]
- **Увеличение соотношения ЛПВП/ЛПНП** на 6% ($P < 0,05$) [2]
- **Снижение концентрации окисленных форм ЛПНП** на **27%** ($P < 0,01$) [1]
- **Снижение концентрации малондиальдегида (МДА)** на **19,7%** ($P < 0,01$) [1]
- **Увеличение содержания восстановленного глутатиона** на **13,5%** ($P < 0,01$) [1-2]

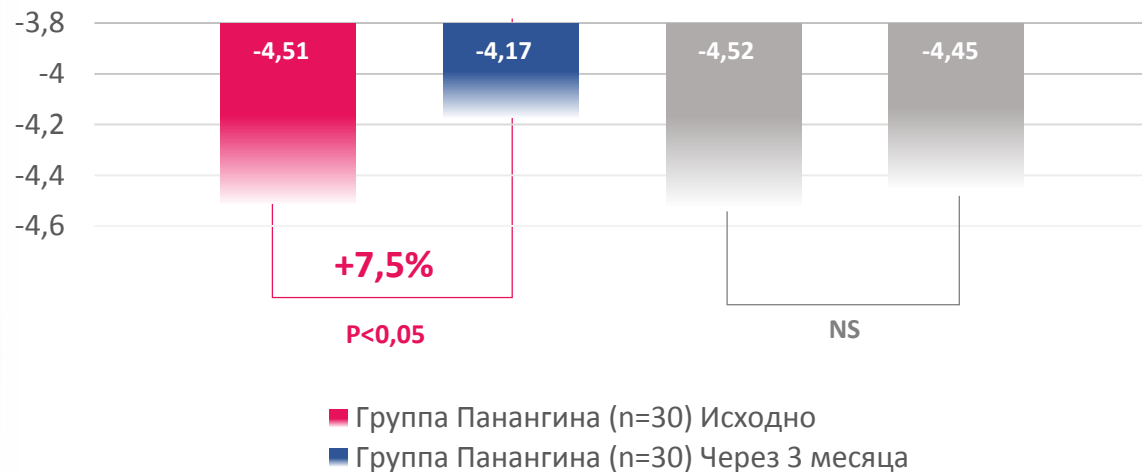


Малондиальдегид (MDA) - возникает в организме при деградации полиненасыщенных жиров активными формами кислорода, служит маркером перекисного окисления жиров и оксидативного стресса.



Исследование влияния терапии Панангином® на чувствительность к инсулину

Отдельное РКИ было посвящено изучению влияния Панангина® на чувствительность тканей к инсулину у пациентов с артериальной гипертензией и метаболическим синдромом: [1]



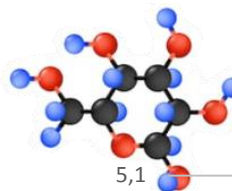
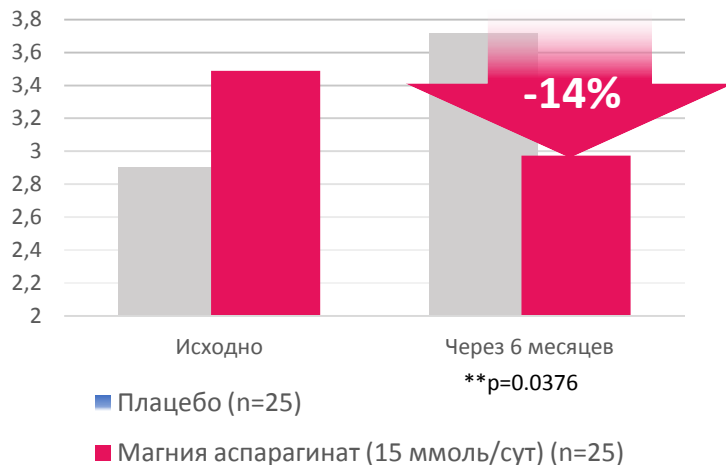
Изменение **показателей индекса чувствительности к инсулину** [1]



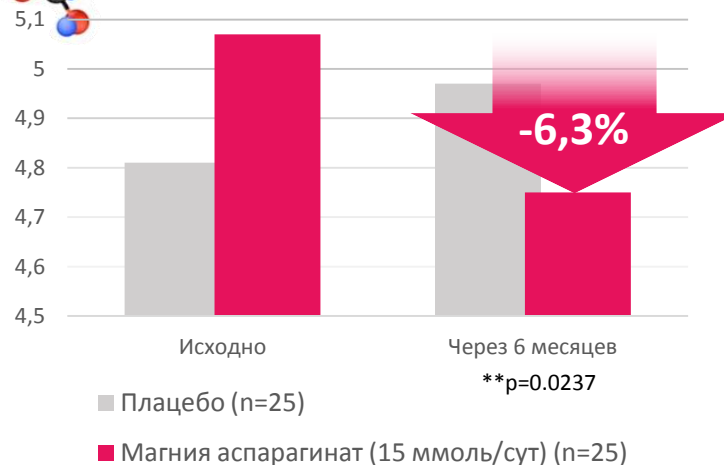
Исследование влияния магния аспарагината на чувствительность к инсулину

Двойное слепое плацебо контролируемое исследование влияние **магния** аспарагината на уровень инсулинорезистентности у пациентов с ожирением в течении **6 месяцев** терапии (Финляндия, 2011 г.) ^[1]

ИНДЕКС ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТОСТИ
(НОМА-IR)



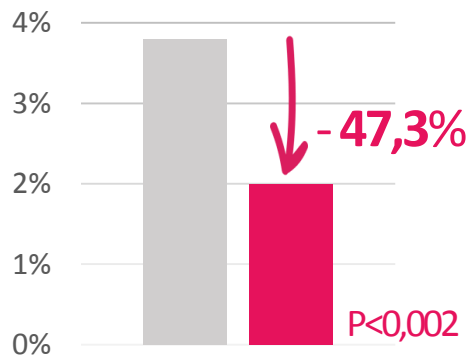
ГЛЮКОЗА КРОВИ НАТОЩАК
(ММОЛЬ/Л)





Многоцентровое рандомизированное контролируемое исследование эффективности Панангина® для лечения острого инфаркта миокарда в раннем периоде

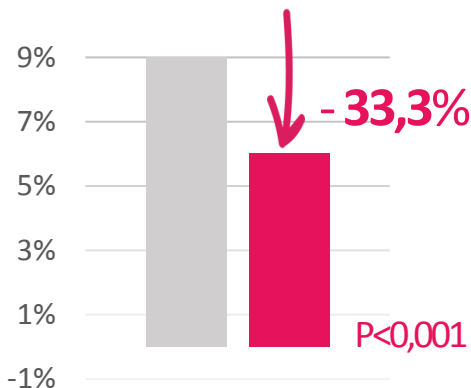
Фибрилляция желудочков
Остановки сердца ^[1]



■ Контрольная группа (n=1488)

■ Исследуемая группа (n=1691)

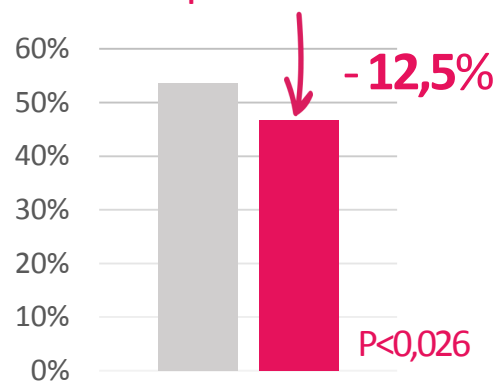
Общая смертность ^[1]



■ Контрольная группа (n=1488)

■ Исследуемая группа (n=1691)

Развитие реперфузионной
аритмии ^[1]



■ Контрольная группа (n=1488)

■ Исследуемая группа (n=1691)

- В исследовании приняли участие **3179** пациентов перенесших ОИМ; период наблюдения составил 4 недели с момента развития ОИМ. ^[1]

- Панангин®** вводили путем внутривенной инфузии в дозе 50 мл в 500 мл 5% раствора глюкозы, ежедневно 1 раз в день, в течение 5 дней. ^[1] Через 5 дней пациентов переводили на препарат в форме для перорального применения (таблетки), ежедневно 3 раза в день, в течение 10 дней. ^[1]



Аспекты безопасности использования препаратов калия

Нарушение экскреции

Гиперкалиемия обычно встречается у пациентов с хронической болезнью почек (ХБП), когда почечная экскреция калия нарушена.

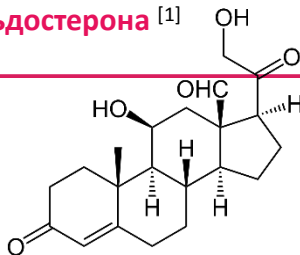
НО нормальные уровни потребления калия (до 4700 мг), не вызывают гиперкалиемию вплоть до критически низкой скорости клубочковой фильтрации – 25 мл/мин ^[1]



Адаптивный компенсаторный механизм

Альдостерон стимулирует экскрецию калия через почки, поэтому при использовании блокаторов РААС и блокаторов альдостерона сывороточная концентрация **калия** может увеличиваться.

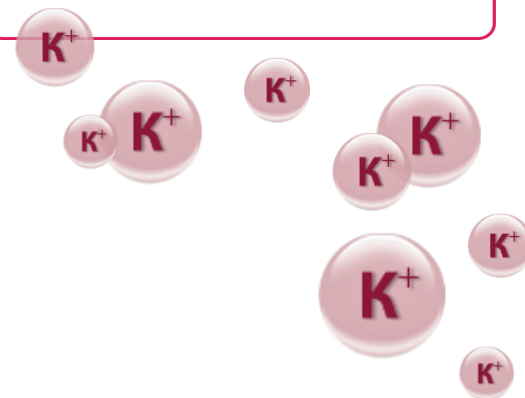
НО также существует альтернативный альдостерон-независимый путь экскреции калия – через кишечник, который активизируется при снижении концентрации альдостерона ^[1]



Частота возникновения

По данным Роттердамского исследования,

гипокалиемия встречается в 10 раз чаще чем гиперкалиемия у пациентов старше 55 лет ^[2]





Аспекты безопасности использования препаратов калия

«Систематический обзор и метаанализ рандомизированных контролируемых исследований влияния пероральных препаратов **калия** на сывороточную концентрацию калия и креатинина»

- **20** независимых исследований
- **12** стран
- **1216** участников



ВЫВОДЫ:

Пероральное применение препаратов калия в дозах до 5460 мг/сутки в течении 6 месяцев – **БЕЗОПАСНО**: ^[1]

1. Не вызывает гиперкалиемию или ухудшение почечной функции ^[1]
2. Приводит к достоверному увеличению концентрации циркулирующего калия на 0,14 ммоль / л, не связанному с дозой или продолжительностью курса приема ^[1]
3. Безопасно для пациентов, использующих блокаторы РААС ^[1]



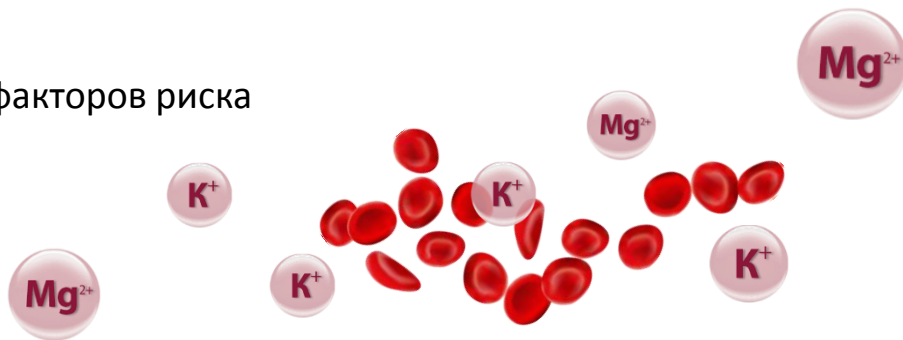
Кому рекомендовать

● В качестве аддитивной терапии

- ИБС и ХСН (в комплексе бета-адреноблокаторами/диуретиками)
- Нарушений ритма (особенно, в случае использования сердечных гликозидов)
- Артериальной гипертензии

(особенно, в случае использования петлевых и тиазидных)

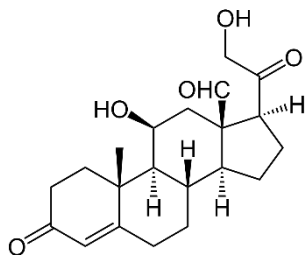
- Нарушения толерантности к глюкозе (метаболический синдром, СД 1 или 2 типа)
- Инсулинотерапия
- Наличие множественных факторов риска





Кому рекомендовать

В качестве препарата первого выбора для купирования выявленного дефицита Калия (снижение концентрации К в сыворотке $<3,5$ ммоль/л) и/или Магния (концентрации Mg в сыворотке $<0,70$ ммоль/л)

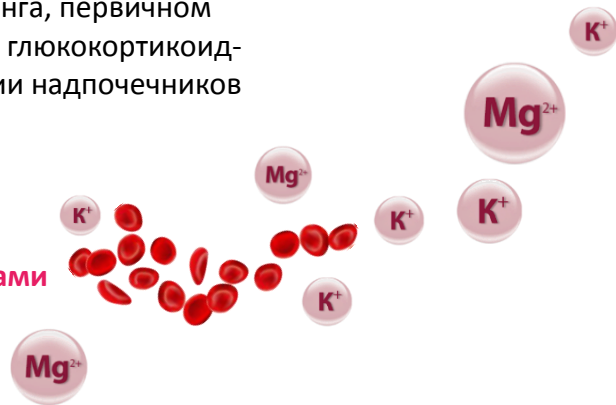


● **Первичные потери:**

- Синдром Бартера, Синдром Гительмана - генетические нарушения, характеризующееся потерей К и Na через почки и избыточной выработкой ренина и альдостерона

● **Вторичные потери:**

- Избыток надпочечниковых стероидов при синдроме Кушинга, первичном альдостеронизме, редких ренинсекретирующих опухолях, глюкокортикоид-подавляемом альдостеронизме и врожденной гиперплазии надпочечников
- Гипертиреоз (диффузный токсический зоб)
- Алкоголизм (усиление экскреции с почками)
- Диабетический кетоацидоз
- Гиперкальциемия
- **Длительная терапия петлевыми и тиазидными диуретиками**
- Хроническая диарея (потери через ЖКТ)



Ссылки:

Стр.2 1.Am J Med. 1986 Apr 25;80(4A):3-7.

2.Walker HK, Hall WD, Hurst JW, editors. Clinical Methods: The History, Physical, and Laboratory Examinations. 3rd edition. Boston: Butterworths; 1990

3.Semin Nephrol. 2013 May; 33(3): 237–247.

4.Garfinkel L, Garfinkel D. Magnesium regulation of the glycolytic pathway and the enzymes involved. Magnesium. (1985)

5.Шилов А. М. , Князева Л.В., Дефицит калия и магния как фактор риска развития сердечно-сосудистых заболеваний , РМЖ» №5 от 27.02.2013 стр. 278

6.Mark C. Houston, MD, MS; Karen J. Harper, MS, PharmD Potassium, Magnesium, and Calcium: Their Role in Both the Cause and Treatment of Hypertension, J Clin Hypertens (Greenwich).2008;10(7 suppl 2):2–11.

Стр. 3 1.Шилов А. М. , Князева Л. В., Дефицит калия и магния как фактор риска развития сердечно-сосудистых заболеваний , РМЖ» №5 от 27.02.2013 стр. 278

2.Сухоруков В. П. Водно-электролитный обмен, нарушения и коррекция: Учебное пособие для врачей и курсантов ФУВ. – Киров: Кировская государственная медицинская академия, 2006. - 143 с., ил.

3.Curr Hypertens Rep (2011) 13:309–317

4.J Clin Hypertens (Greenwich). 2011; 13:843–847.

5.Macdonald and Struthers JACC Vol. 43, No. 2, 2004 Potassium in Cardiovascular Disease January 21, 2004:155–61

6.HIPPOKRATIA 2006, 10, 4: 147-152

Стр. 4 1.Crope M.J. at all Nephrol. Dial. Transplant. 2007; 22: 3471–3477Mechanism of Hypokalemia in Magnesium Deficiency,Chou-Long Huang, J Am Soc Nephrol 18: 2649–2652, 2007.

2.Козловский А. А. "Гипокалиемия и гипомagneмия и их коррекция у детей и подростков" Международные обзоры: клиническая практика и здоровье, по. 2 (2), 2013, pp. 34-48.

3.Сухоруков В. П. Водно-электролитный обмен, нарушения и коррекция: Учебное пособие для врачей и курсантов ФУВ. – Киров: Кировская государственная медицинская академия, 2006. - 143 с., ил.

Стр. 5 1.Am J Clin Nutr. 2012 Sep;96(3):647-57. doi: 10.3945/ajcn.112.034413. Epub 2012 Aug 1.

2.Козловский А. А. "Гипокалиемия и гипомagneмия и их коррекция у детей и подростков" Международные обзоры: клиническая практика и здоровье, по. 2 (2), 2013, pp. 34-48.

Стр. 6 1.Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases (2014) 24, 983e989

2.Mark C. Houston, MD, MS; Karen J. Harper, MS, PharmD Potassium, Magnesium, and Calcium: Their Role in Both the Cause and Treatment of Hypertension, J Clin Hypertens (Greenwich).2008;10(7 suppl 2):2–11.

Стр. 7 1.Mark C. Houston, MD, MS; Karen J. Harper, MS, PharmD Potassium, Magnesium, and Calcium: Their Role in Both the Cause and Treatment of Hypertension,

J Clin Hypertens (Greenwich).2008;10(7 suppl 2):2–11.

Стр. 8 1.Circulation. 2000 Nov 7;102(19):2353-8.

Стр. 9 1.J Hypertens. 2017 Jan;35(1):89-97.

Стр.10 1.JACC Cardiovasc Imaging. 2014 Jan;7(1):59-69.

2.Am J Nephrol. 2012;35(1):31-9.

Стр.11 1.Binia A. et al. J Hypertens. 2015 Aug; 33(8):1509-20

Стр. 12 1.Patki P.S., Singh J., Gokhale S.V. et al. // Br. Med. J. – 1990. – N301. – P.521–523,;

2.Янковская Л.В. Риск развития и возможности коррекции ряда заболеваний при дефиците микроэлементов: акцент на магний и калий // Международные обзоры: клиническая практика и здоровье. 2015. №6 (18). С. 23-36

Стр. 13 1.Hypertension. 2017 Oct;70(4): 712-720.

Стр. 14 1.Sacks FM1, Willett WC, Smith A, Effect on blood pressure of potassium, calcium, and magnesium in women with low habitual intake. Hypertension. 1998 Jan;31(1):131-8.

Стр. 15 1.Eur J Epidemiol. 2007;22(11): 763-70. Epub 2007 Sep 28.

Стр. 16 1.Wu et al. Nutrition Journal (2017) 16:60

Стр. 17 1. Mark C. Houston, MD, MS; Karen J. Harper, MS, PharmD Potassium, Magnesium, and Calcium: Their Role in Both the Cause and Treatment of Hypertension, J Clin Hypertens (Greenwich). 2008; 10 (7 suppl 2): 2–11.

2. Importance of Potassium in Cardiovascular Disease, J Clin Hypertens. 2002; 4:198–206

3. Cardiovasc Drugs Ther. 2018 Apr; 32(2): 197-212.

Стр.18 1.Importance of Potassium in Cardiovascular Disease, J Clin Hypertens. 2002; 4:198–206

Стр.19 1.Hypertension. 2012 May; 59(5): 926–933.

2.ALLHAT and JNC 7 at the 2003 ASH Meeting, Richard H. Grimm, Jr., MD, MPH, PhD; Curr Hypertens Rep. 2004 Apr;6(2):106-10

Стр. 20 1 С. В. Недогова . Побочные эффекты тиазидных диуретиков: фокус на гипокалиемию. Consilium Medicum. 2007; 5: 77-81

2 Arch Intern Med. 2004 Oct 25;164(19):2147-55

Стр.21 1.Liao F, et al. Am Heart J. 1998.

Стр.22 1.Am J Epidemiol 2009;169: 1437–1444

2.Am J Clin Nutr 2014;100: 756–64.

3.Am Heart J 2010;160: 464-70.

Стр.23 1.PLASMA POTASSIUM AND THE RISK OF MORTALITY: A TIME-DEPENDENT ANALYSIS FROM THE STOCKHOLM CREATININE MEASUREMENTS (SCREAM) PROJECT,

Nephrology Dialysis Transplantation, Volume 33, Issue suppl_1, 1 May 2018, Pages i146

2.Atherosclerosis. 2011 Nov; 219(1): 280-4.

Стр. 24 1.Stroke.2011; 42: 2746-2750.

2.Nutrients. 2016 Mar 25;8(4):183.

Стр.25 1.Fang et al. BMC Medicine (2016) 14:210

Стр. 26 1.J. Nutr. 144: 55–60, 2014.

Стр.29 1.2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension, European Heart Journal, Volume 39, Issue 33, 1 September 2018, Pages 3021–3104

Стр. 33 1. НАЦИОНАЛЬНЫЕ РЕКОМЕНДАЦИИ по определению риска и профилактике внезапной сердечной смерти (2-е издание) – М.: ИД «Медпрактика-М», 2018, 247 с.

2 Под внезапной сердечной смертью понимают ненасильственную смерть от сердечной причины, развившуюся моментально или наступившую в течение часа с момента возникновения острых изменений в клиническом статусе больного

Стр.35 1.Официальная инструкция. РУ в РФ №013093/01 от 26.08.2010, 2. Официальная инструкция. РУ в РФ №ЛП-002814 от 13.01.2015, 3. Официальная инструкция. СОФР. RU.77.99.11.003.E.002001.02.15 от 04.02.2015

Стр.36 1. Обеспеченность ионами калия и магния - фундаментальное условие для поддержания нормального артериального давления/ Н. В. Юдина и др. // Кардиология. - 2016. - Том 56, N 10. - С. 80-83.

Стр.37 1.Янковская Л.В. Риск развития и возможности коррекции ряда заболеваний при дефиците микроэлементов: акцент на магний и калий // Международные обзоры: клиническая практика и здоровье. 2015. №6 (18). С. 23-36

Стр.38 1.Am J Ther. 2001 Sep-Oct; 8(5): 345-57.

Стр.39 1. И. Н. Иежица, Сравнительная биодоступность некоторых органических солей магния и магниесодержащих препаратов в условиях алиментарной гипомagneмии/Вестник ВолГМУ. 2007. №4 (24)

Стр.40 1.Effect of Potassium Magnesium Aspartate on Hepatocyte Metabolism Peng Kejun, et al. ChinJNewDrugsClinRem, March 2005, Volume 24 Issue 3

Стр.41 1.Сычёва Ю. А. "Роль коррекции дисбаланса макроэлементов в повышении эффективности лечения больных гипертонической болезнью" Ученые записки СПбГМУ им. И. П. Павлова, vol. 19, no. 3, 2012, pp. 62-66. Dyckner T, Wester PO, Widman L. Effects of peroral magnesium on plasma and skeletal muscle electrolytes in patients on long-term diuretic therapy. Int J Cardiol 1988; 19: 81-87.

Стр.42 1.Biomed Pharmacother. 2005 Jan-Feb;59(1-2):25-9. Epub 2005 Jan 20.

2.Am J Clin Nutr. 1994 Jul; 60(1):129-35.

Стр. 43 1.Clin Exp Hypertens. 2006 Jul;28(5):489-97;

2.J Clin Hypertens (Greenwich). 2014

3. Lewington S, et al. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. Lancet 2002;360:1903–1913



Ссылки:

Стр.44 1.Clin Exp Hypertens. 2006 Jul;28(5):489-97; ANGIOLOGIA.ru № 1 / 2011;

Стр.45 1.Tian Guo-Ping. Effect of Potassium Magnesium and Aspartate on Insulin Resistance in Hypertension. Chinese Journal of Arteriosclerosis, 2000, Vol. 8 No. 4: 1007–3949 (2000)–04–0353–03.

2.Efficacy Comparison Study of Effects of Panangin and Nifedipine on Essential Hypertension, Med J Nat Defending Forces in North China, Aug. 2003, Vol. 15, No. 4

Стр. 46 1.Br Med J (Clin Res Ed). 1983 Jun 11;286(6381):1847-9.

Стр.47 1.J Intern Med. 1994 Aug;236(2):189-95.

Стр. 48 1.Ареев Ф. Т., Смирнова М. Д., Галанинский П. В. и др. - Применение препарата Панангин в амбулаторной практике у больных артериальной гипертонией в период летней жары // Врач. 2012. - № 5. - С. 64 – 69

2.Chronic Fatigue Syndrome: Your Natural Guide to Healing with Diet, Vitamins, Minerals, Herbs, Exercise, and Other Natural Methods, Michael T. Murray, N.D. - 2016 - Health & Fitness

3.The Encyclopedia of Natural Medicine Third Edition, Michael T. Murray, Joseph Pizzorno - 2012 - Health & Fitness

4.Natural Treatments for Chronic Fatigue Syndrome, Daivati Bharadvaj - 2008 - Health & Fitness

5.The Definitive Guide to Natural Pregnancy Health, Tamara Comeaux - 2007 - Family & Relationships

Стр. 49 1.Xu Fengmei Jia Jizhen Yang Suhong. Effect of Panangin on left ventricular function in patients with coronary heart disease. Journal of Kaifeng Medical College Vol.19 No. 3, 2000

2.Zhi YF. et al. Clinical investigation of the protective effects of potassium magnesium aspartate against arrhythmia and its possible anti-oxidative mechanism. Chin Crit Care Med, 2007 Nov; 19(11):662-6.

3.Zhang Xing-Ping. Clinical observation of potassium magnesium aspartate in the treatment of angina pectoris of coronary heart disease. Chongqing Medical Journal, January 2003, Vol. 32, Issue

4.Wang Huiqing, Wei Qida. Panangin's Effect on Unstable Angina Pectoris.

Journal of Tianjin Medical University1999 Vol. 5 No. 3

5.Therapeutic effect of potassium magnesium aspartate on heart failure Tian Guoping, Yan Xibin, Journal of Hengyang Medical College Vol .28 No .4 July 2000

Стр. 50 1.Circulation. 2000 Nov 7;102(19):2353-8.

Стр. 51 1.JACC Vol. 29, No. 5 April 1997:1028–34.

Стр. 52 1. Zhi YF. et al. Clinical investigation of the protective effects of potassium magnesium aspartate against arrhythmia and its possible anti-oxidative mechanism. Chin Crit Care Med, 2007 Nov; 19(11):662-6.

2.Tian Guo-Ping. Effect of Potassium Magnesium and Aspartate on Insulin Resistance in Hypertension. Chinese Journal of Arteriosclerosis, 2000, Vol. 8 No. 4: 1007–3949 (2000)–04–0353–03.

3.Efficacy Comparison Study of Effects of Panangin and Nifedipine on Essential Hypertension, Med J Nat Defending Forces in North China, Aug. 2003, Vol. 15, No. 4

4.Сычёва Ю.А.. "Роль коррекции дисбаланса макроэлементов в повышении эффективности лечения больных гипертонической болезнью" Ученые записки СПбГМУ им. И.П. Павлова, vol. 19, no. 3, 2012, pp. 62-66.

Стр. 53 1.Tian Guo-Ping. Effect of Potassium Magnesium and Aspartate on Insulin Resistance in Hypertension. Chinese Journal of Arteriosclerosis, 2000, Vol. 8 No. 4: 1007–3949 (2000)–04–0353–03.

Стр.54 1.Diabetes Obes Metab. 2011 Mar;13(3):281-4.

Стр. 55 1.Zhu WL. A multi-center randomized clinical trial to evaluate the efficacy of early administration of magnesium in acute myocardial infarction. Chinese Journal of Cardiology 2002;30:82–5.

Стр.56 1.Daniel Batlle et al., EBioMedicine. 2015 Nov; 2(11): 1562–1563.

2.Liamis G. et al. The American Journal of Medicine. 2013; 126: 256-263.

Стр.57 1. Cappuccio FP, et al. BMJ Open 2016;6:e011716

ТЕПЕРЬ В БЛИСТЕРАХ!



Панангин® №50
50 таблеток, покрытых пленочной оболочкой
158 мг + 140 мг калия аспарата + магния аспарата

Панангин® №50
Для регулярного питания сердца!

по 1 таблетке 3 раза в день

Mg²⁺ **K⁺** **Mg²⁺** **K⁺** **Mg²⁺** **K⁺**



**БЛАГОДАРИМ
ЗА ВНИМАНИЕ!**

