

# Клінічні ефекти та функціональний стан ендотелію у хворих на АГ з субоптимальним рівнем $K^+$ в динаміці лікування високодозованим калій-магнієвим мінеральним комплексом

Г. І. Кочуєв<sup>1</sup>, М. М. Кочуєва<sup>2</sup>, І. І. Грек<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Харківський національний медичний університет

<sup>2</sup>Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика

<sup>3</sup>Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна

Сьогодні важливу роль у формуванні та прогресуванні серцево-судинних захворювань приділяють електролітному дисбалансу. Ризик розвитку серцево-судинних подій також залежить від дефіциту калію та магнію. Проте недостатньо вивченим залишається питання щодо ризиків та клінічних наслідків субоптимального рівня калію в сироватці крові.

**Мета дослідження:** аналіз впливу мінерального комплексу на клінічний статус, сироваткові рівні калію і магнію та функціональний стан ендотелію, серцевий ритм і параметри ліпідного спектра крові у хворих на артеріальну гіпертензію (АГ) 2-го ступеня.

**Матеріали та методи.** У дослідженні взяли участь 60 хворих на АГ 2-го ступеня, II стадії віком від 43 до 65 років. Пацієнтів (36 чоловіків і 24 жінки) було розподілено на дві групи по 30 осіб.

Хворі 1-ї групи отримували антигіпертензивну терапію (периндоприл 5–10 мг/добу або валсартан 80–120 мг/добу + гідрохлортіазид 12,5 мг) і аторвастатин 20 мг/добу. Пацієнтам 2-ї групи додатково до зазначеної вище терапії призначали мінеральний комплекс природного калію та магнію по 1 саше на добу протягом 3 міс.

Усім учасникам досліджували функцію ендотелію, визначали індекс пікового кровотоку, проводили добове моніторування артеріального тиску (АТ) та електрокардіограму (ЕКГ).

**Результати.** У пацієнтів 2-ї групи зафіксовано поступове збільшення рівня  $K^+$  та  $Mg^{2+}$  у плазмі крові: медіана рівня  $K^+$  збільшилась на 25,9%, а медіана  $Mg^{2+}$  – на 16,4% ( $p < 0,01$ ). Ендотеліозалежна вазодилатація після тримісячного вживання цитрату калію-магнію стала у 2,17 раза більшою за вихідний показник та в 1,94 раза вищою, ніж у 1-ї групі ( $p < 0,05$ ). У 2-ї групі хворих, які додатково приймали мінеральний комплекс, зафіксовано статистично значущу позитивну динаміку рівня АТ: через 3 міс медіана добового систолічного артеріального тиску (САТ) зменшилась до 133,56 мм рт.ст. (LQ=131,64; HQ=135,29) ( $p < 0,01$ ). Також зафіксовано достовірне зниження медіан як денного, так і нічного САТ та діастолічного артеріального тиску ( $p < 0,01$ ).

Водночас порівняно з вихідними значеннями зменшилась кількість ектопічних аритмій: надшлуночкових екстрасистол – на 47%, одиничних та парних шлуночкових екстрасистол – на 37,5% та 47,1% відповідно ( $p < 0,01$ ). У пацієнтів 2-ї групи зафіксовано позитивну динаміку ліпідних показників.

**Висновки.** Призначення мінерального комплексу пацієнтам з АГ та субоптимальним рівнем  $K^+$ , які отримують терапію із включенням тiazидового діуретика, має комплексний позитивний вплив: збільшує ефективність антигіпертензивної, гіполіпідемічної терапії, покращує функціональний стан ендотелію та вазодилатацію, зменшує кількість порушень серцевого ритму та профілактує виникнення гіпокаліємії та гіпомagneмії.

**Ключові слова:** калій, магній, ендотелій, вазодилатація, ліпіди, артеріальний тиск, аритмія.

## Clinical effects and functional state of the endothelium in patients with arterial hypertension with a suboptimal level of $K^+$ in the dynamics of treatment with a potassium-magnesium mineral complex H. I. Kochuev, M. M. Kochuieva, I. I. Hrek

Today, electrolyte dysbalance plays an important role in the formation and progression of cardiovascular diseases. The risk of development cardiovascular events also depends on potassium and magnesium deficiency. However, the issue of risks and clinical consequences of suboptimal serum potassium remains poorly understood.

**The objective:** to analyze the influence of the mineral complex on the clinical status, serum levels of potassium and magnesium and the functional state of the endothelium, heart rhythm and parameters of the blood lipid spectrum in patients with arterial hypertension (AH) of the 2nd grade.

**Materials and methods.** 60 patients from 43 to 65 years old with grade 2 AH, II stage took part in the study. Patients (36 men and 24 women) were divided into two groups of 30 persons each.

Patients of the 1st group received antihypertensive therapy (perindopril 5–10 mg/day or valsartan 80–120 mg/day + hydrochlorothiazide 12.5 mg) and atorvastatin 20 mg/day. Patients of the 2nd group, in addition to the above-mentioned therapy, were prescribed a mineral complex of natural potassium and magnesium, 1 sachet per day for 3 months.

Endothelial function was examined for all participants, the peak blood flow index was determined, arterial blood pressure (ABP) and electrocardiogram (ECG) were monitored daily.

**Results.** In patients of the 2nd group, gradual increased levels of  $K^+$  and  $Mg^{2+}$  in the blood plasma were determined: the median level of  $K^+$  increased by 25.9%, and the median  $Mg^{2+}$  concentration – by 16.4% ( $p < 0.01$ ). Endothelium-dependent vasodilatation after three months of potassium-magnesium citrate use became 2.17 times higher than the initial indicator and 1.94 times higher than in the 1st group ( $p < 0.05$ ). In the 2nd group of patients who additionally took the mineral complex, statistically significant positive dynamics of the blood pressure level were found: after 3 months, the median daily systolic blood pressure (SBP) decreased to 133.56 mm Hg. (LQ=131.64; HQ=135.29) ( $p < 0.01$ ). A significant decrease in the medians of both day and night SBP and diastolic blood pressure was also determined ( $p < 0.01$ ).

At the same time, compared to the initial values, the number of ectopic arrhythmias decreased: supraventricular extrasystoles – by 47%, single and paired ventricular extrasystoles – by 37.5% and 47.1%, respectively ( $p < 0.01$ ). Positive dynamics of lipid indicators were found in the patients of the 2nd group.

**Conclusions.** Prescribing a mineral complex to patients with AH and a suboptimal level of  $K^+$  who receive therapy including a thiazide diuretic has a complex positive effect: it increases the effectiveness of antihypertensive and hypolipidemic therapy, improves the functional state of the endothelium and vasodilatation, reduces the number of heart rhythm disorders and prevents the occurrence of hypokalemia and hypomagnesemia.

**Keywords:** potassium, magnesium, endothelium, vasodilatation, lipids, blood pressure, arrhythmia.

Останнім часом важливу роль у формуванні та прогресуванні серцево-судинних захворювань приділяють електролітному дисбалансу, зокрема зниженню рівня магнію та калію в крові [1–3]. У дослідженні SHEP встановлено, що гіпокаліємія у хворих на артеріальну гіпертензію (АГ), які отримують терапію тіазидовими діуретиками, збільшує відносний ризик серцево-судинних подій та нівелює позитивний вплив цих препаратів на прогноз у пацієнтів [4]. Доведено, що функціональний стан ендотелію залежить від внутрішньоклітинного балансу  $K^+$  та  $Mg^{2+}$ , а розвиток дефіциту цих катіонів знижує здатність судин до вазодилатації [5–7].

В умовах дефіциту магнію, який є фізіологічним антагоністом Са, значно погіршується контроль артеріального тиску (АТ) у хворих на АГ, збільшується рівень запальних чинників (IL-1, IL-6), активність профіброзних факторів і фібробластів [8, 9].

Наслідком «калій-магнієвого дефіциту» в клінічній практиці досить часто стають порушення серцевого ритму. Доведено, що зменшення рівня  $Mg^{2+}$  та  $K^+$  може знижувати активність  $Na^+/K^+$ -АТФази, скорочувати потенціал дії, порушувати процеси реполяризації та рефрактерний період кардіоміоцитів, що призводить до збільшення ризику шлуночкових аритмій і раптової серцевої смерті [10–15].

Водночас недостатньо вивченим залишається питання щодо ризиків та клінічних наслідків субоптимального рівня калію в сироватці крові, який становить 3,5–3,9 ммоль/л, особливо у хворих на АГ, які тривало приймають тіазидові діуретики. Не визначені оптимальні схеми призначення препаратів калію та магнію таким хворим та їхній вплив на рівень АТ, серцевий ритм та на функціональний стан ендотелію.

**Мета дослідження:** вивчення впливу тримісячного курсу лікування мінеральним комплексом Панцикор на клінічний статус, сироватковий рівні калію і магнію та функціональний стан ендотелію, серцевий ритм і параметри ліпідного спектра крові у хворих на АГ 2-го ступеня, II стадії, які мають субоптимальний рівень  $K^+$  та отримують антигіпертензивну терапію із застосуванням тіазидового діуретика.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Обстежено 60 хворих на АГ 2-го ступеня, II стадії віком 43–65 років, з них 36 (60%) чоловіків та 24 (40%) жінки. Медіана тривалості анамнезу АГ становила 5,2

року (LQ=3,1; HQ=7,5). Дослідження проводили як просте відкрите порівняльне в паралельних групах.

**Критерії включення у дослідження:**

- наявність підтвердженого діагнозу АГ,
- відсутність серцево-судинних подій в анамнезі,
- збережена функція нирок (розрахункова швидкість клубочкової фільтрації (рШКФ)  $> 60$  мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>),
- субоптимальний рівень калію у крові (3,5–3,9 ммоль/л),
- контрольований АТ на терапії інгібіторами ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) – сартанами або інгібіторами ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ) у комбінації з гідрохлортіазидом.

**Критерії виключення з дослідження:**

- наявність симптоматичного генезу АГ,
- знижена функція нирок (рШКФ  $< 60$  мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>),
- вагітність,
- лактація,
- наявність психічних захворювань, гострих інфекційних захворювань а також патології ендокринної системи, яка може впливати на електролітний гомеостаз (гіперальдостеронізм, синдром Іценко–Кушинга, тиреотоксикоз).

Усі хворі перед початком дослідження проходили загальноклінічне обстеження з трикратним вимірюванням офісного АТ, електрокардіограму, ультразвукове дослідження серця, лабораторне обстеження з визначенням рівнів  $K^+$  та  $Mg^{2+}$ , ліпідів крові, креатиніну і розрахунком ШКФ.

Пацієнти, включені в дослідження, були розподілені на дві групи:

1-а група – пацієнти отримували антигіпертензивну терапію, яка була призначена за 3 міс до початку дослідження – блокатор РААС (периндоприл 5–10 мг/добу або валсартан 80–120 мг/добу), гідрохлортіазид 12,5 мг та аторвастатин 20 мг/добу;

2-а група – пацієнти додатково до описаної терапії з початку періоду спостереження отримували мінеральний комплекс  $K^+$  та  $Mg^{2+}$  Панцикор, 1 саше якого містить по 300 мг калію та магнію в цитратній формі один раз на добу.

Дослідження судинно-рухової функції ендотелію проводили шляхом визначення динаміки кровотоку плечової артерії при реактивній гіперемії. Оцінюван-

ня проводили на ультразвуковому діагностичному комплексі «Vivid-3» (General Electric, США) лінійним детектором 7,5 МГц за методикою, описаною D. Celermajer [16]. Вранці натщесерце за кімнатної температури хворим проведено сканування плечової артерії з визначенням основного діаметра плечової артерії. Реактивна гіперемія досягалася шляхом надування накладеної на плече пневматичної манжети до 200 мм рт.ст. на 5 хв. Усі вимірювання проводили в діастолу. Діаметр плечової артерії вимірювали через 80 с після здавлення. Про збережену функцію ендотелію свідчить розширення плечової артерії на 10% і більше, ендотеліальна дисфункція – менш ніж на 10%.

Визначали також максимальну швидкість кровотоку (мл/хв), або індекс пікового кровотоку. Кровотік вимірювали у стані спокою та одразу після зняття манжети як середнє значення у трьох серцевих циклах (за винятком першого циклу). Піковий показник кровотоку у ранній постішемичний період розраховували як інтеграл швидкості кровотоку, помножений на площину поперечного розміру судини.

Добове моніторування АТ (ДМАТ) проводили за допомогою апарату НЕАСО АВРМ 50. Аналізували добовий систолічний і діастолічний АТ, денний АТ (з 7:00 до 22:00) та нічний АТ (з 22:00 до 7:00). Реєстрацію АТ проводили вдень кожні 15–30 хв, вночі – кожні 30 хв. Також визначали добовий індекс (ДІ) – ступінь нічного зниження АТ, тобто різницю між середніми денними і нічними значеннями АТ у відсотках від денної середньої величини. За оптимальне зниження нічного АТ приймали рівень 10–20% від денних показників.

Відповідно до значень ДІ хворих розподіляли на наступні варіанти добового профілю АТ:

- «dippers» – з оптимальним зниженням нічного АТ (на 10–20%),
- «non-dippers» – з недостатнім зниженням рівня вночі (<10%),
- «over-dippers» – з підвищеним ступенем зниження нічного АТ (>20%),
- «night-peakers» – зі стійким підвищенням АТ вночі (<0%).

Усім пацієнтам проводили добуве (холтерівське) моніторування ЕКГ за допомогою апарату DiaCard v2.0 українського виробництва.

Статистичне оброблення даних проводили з використанням пакета програм обробки даних загального призначення Statistica for Windows Версії 6.0. На першому етапі проводили розрахунки результатів дескриптивної (описової) статистики для показників, вимірюваних за кількісною шкалою. Оскільки розподіл кількісних показників у дослідженні відрізнявся від нормального (критерій Манна–Уїтні), то використовували Me, верхній (HQ) та нижній (LQ) квартилі і дані розмаху значень вибірки – Min і Max.

Для порівняльного аналізу груп використовували непараметричний статистичний критерій U-критерій Манна–Уїтні. Для визначення статистичної достовірності отриманих результатів приймали рівень значущості  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У динаміці спостереження за хворими АГ 1-ї групи встановлено, що медіана рівня  $K^+$  у плазмі крові мала тенденцію до поступового зниження через 1 та 2 міс терапії та достовірно зменшилась через 3 міс терапії на 3,7% від вихідних значень ( $p < 0,01$ ). На момент завершення дослідження в одного пацієнта 1-ї групи була зафіксована гіпокаліємія (3,4 ммоль/л). Медіана рівня  $Mg^{2+}$  також мала тенденцію до зниження на 2,6% від початкового рівня через 3 міс спостереження ( $p = 0,13$ ).

У 2-й групі пацієнтів, які додатково отримували Панцикор, відбулося поступове збільшення рівнів  $K^+$  та  $Mg^{2+}$  у плазмі крові, яке через 3 міс терапії мало достовірний характер. Так, медіана рівня  $K^+$  збільшилася з 3,68 ммоль/л до 4,62 ммоль/л (+25,9%;  $p < 0,01$ ), а медіана рівня  $Mg^{2+}$  – з 0,81 ммоль/л до 0,96 ммоль/л (+16,4%;  $p < 0,01$ ). Детальна динаміка рівнів  $K^+$  та  $Mg^{2+}$  представлена в табл. 1 та 2.

Під час аналізу стану ендотелій-залежної вазодилатації (ЕЗВД) в обстежених пацієнтів на початку дослідження статистично значущої різниці параметрів функціонального стану ендотелію між групами не спо-

Таблиця 1

Вміст  $K^+$  та  $Mg^{2+}$  у плазмі крові у хворих 1-ї групи в динаміці лікування, Me (LQ25 ; HQ75)

Показник	1-а група, n=30				p (початок – через 3 міс)
	Початок дослідження	Через 1 міс	Через 2 міс	Через 3 міс	
$K^+$ , ммоль/л	3,73 (3,59; 3,85)	3,65 (3,57; 3,77)	3,61 (3,56; 3,75)	3,58 (3,56; 3,64)	<0,05
$Mg^{2+}$ , ммоль/л	0,82 (0,74; 0,88)	0,81 (0,77; 0,83)	0,79 (0,76; 0,81)	0,77 (0,65; 0,86)	0,13

Таблиця 2

Вміст  $K^+$  та  $Mg^{2+}$  у плазмі крові у хворих 2-ї групи в динаміці лікування, Me (LQ25 ; HQ75)

Показник	2-а група, n=30				p (початок – через 3 міс)
	Початок дослідження	Через 1 міс	Через 2 міс	Через 3 міс	
$K^+$ , ммоль/л	3,68 (3,61; 3,77)	4,15 (3,78; 4,21)	4,37 (3,92; 4,75)	4,62 (4,5; 4,81)	<0,01
$Mg^{2+}$ , ммоль/л	0,81 (0,73; 0,88)	0,89 (0,82; 0,91)	0,92 (0,90; 0,93)	0,96 (0,90; 0,98)	<0,01

## Зміни ультразвукових параметрів судинної реактивності протягом дослідження, Me (LQ25 ; HQ75)

Показник	1-а група 1, n=30		2-а група, n=30	
	Початок дослідження	Через 3 міс	Початок дослідження	Через 3 міс
ДПА <sub>1</sub> , мм	3,83 (3,69; 3,97)	3,88 (3,67; 4,05)	3,79 (3,63; 4,02)	3,84 (3,74; 4,02)
ДПА <sub>2</sub> , мм	3,97 (3,7; 4,17)	4,05* (3,94; 4,11)	3,9# (3,69; 4,09)	4,17** (4,09; 4,23)
ЕЗВД, %	3,31 (3,11; 3,43)	3,55* (3,42; 4,31)	3,20# (2,92; 3,32)	6,92** (5,77; 7,49)
ІПК, мл/хв	461# (455,25; 477,5)	492,5** (463,3; 511)	464# (450,25; 472,75)	532,5** (517; 552,8)

Примітки: ДПА<sub>1</sub> – вихідний діаметр плечової артерії, ДПА<sub>2</sub> – діаметр плечової артерії після проби з реактивною гіперемією, ЕЗВД – ендотелійзалежна вазодилатація, ІПК – індекс пікового кровотоку; # – достовірна відмінність у групі порівняно з початковим рівнем; \* – достовірна відмінність показника між групами (p<0,05).

стерігали. Початковий показник медіани ЕЗВД у пацієнтів 1-ї групи становив 3,31% (LQ=3,11%; HQ=3,43%), у 2-й групі – 3,20% (LQ=2,92%; HQ=3,32%). Після проведення тримісячної терапії медіани початкового діаметра плечової артерії між групами не мали достовірної різниці, проте медіанні показники після проби з реактивною гіперемією достовірно відрізнялися (p=0,013). При цьому ЕЗВД після тримісячного застосування Панцикору хоч і залишалася в межах показників ендотеліальної дисфункції, проте стала у 2,17 раза більшою за вихідний показник та в 1,94 раза вищою, ніж у групі без Панцикору (p<0,05).

Динаміка ендотелій-залежної вазодилатаційної функції плечової артерії на тлі вживання Панцикору та в групі порівняння відображені у табл. 3 та на рис. 1.

Після лікування також спостерігалось значуще збільшення індексу пікового кровотоку в обох групах, проте у 2-й групі медіана показника була достовірно вищою, ніж у групі порівняння, що свідчило про його суттєвий позитивний вплив на потік-залежну вазодилатацію. Отримані результати підтверджують важливу роль K<sup>+</sup> та Mg<sup>2+</sup> у забезпеченні адекватної вазодилатації у хворих на серцево-судинну патологію, оскільки K<sup>+</sup> має здатність посилювати кровотік та вазодилатацію за рахунок гіперполяризації мембран гладком'язових клітин судин після активації Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-АТФазних та калієвих каналів.

Водночас іони K<sup>+</sup> вивільняються ендотеліальними клітинами у відповідь на нейрогуморальні медіатори і сприяють процесу ендотелійзалежної судинної релаксації. Зі свого боку оптимізація рівня Mg<sup>2+</sup>, як фізіологічного антагоніста Ca<sup>2+</sup>, додатково покращує функціональний стан ендотелію і сьогодні пропонується як якості стратегії корекції ендотеліальної дисфункції [17–19].

Аналіз показників добового моніторингування АТ у пацієнтів з АГ 1-ї та 2-ї групи продемонстрував, що в першій групі через 3 міс терапії достовірної динаміки медіани середньодобового систолічного та діастолічного АТ, а також медіан нічного та денного АТ не відбулося. У 2-й групі хворих, які додатково приймали Панцикор, зафіксовано статистично значущу позитивну динаміку рівня АТ: через 3 міс медіана САТдб зменшилась з 141,31 мм рт.ст. (LQ=139,38; HQ=145,7) до 133,56 мм рт.ст. (LQ=131,64; HQ=135,29) (p<0,01). Також зафіксовано достовірне зниження медіан як денних, так і нічних САТ та ДАТ (p<0,01 для всіх показників).

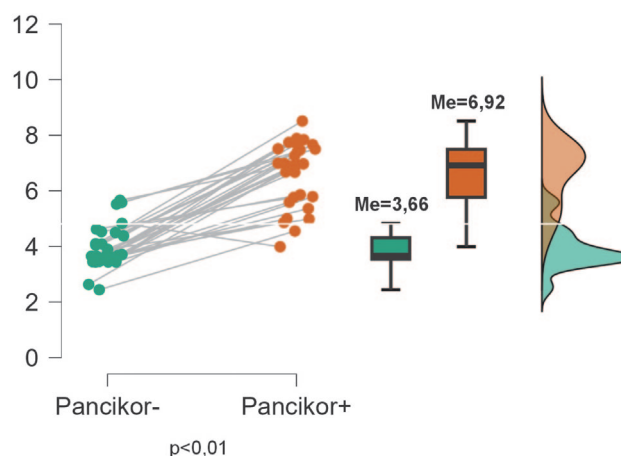


Рис. 1. Динаміка ендотелій-залежної вазодилатаційної функції плечової артерії на тлі вживання Панцикору та в групі порівняння

Додаткове зниження АТ у пацієнтів, які приймали Панцикор, може бути пов'язане зі збільшенням вмісту Mg<sup>2+</sup> у плазмі крові, який є фізіологічним антагоністом Ca<sup>2+</sup>, а також збільшенням рівня K<sup>+</sup>, який має здатність збільшувати рівень простагліцину і, відповідно, покращувати вазодилатацію. Детальна характеристика показників моніторингування АТ в обстежених хворих представлена у табл. 4.

У хворих на АГ 1-ї групи під час спостереження добовий профіль АТ не мав достовірної динаміки. Відзначено перехід одного пацієнта з групи «dippers» у профіль «non-dippers», у решти пацієнтів змін профілю АТ не відзначено. У хворих на АГ 2-ї групи на тлі вживання Панцикору зафіксовано збільшення питомої ваги осіб з профілем АТ «dippers» з 40,0% на початку дослідження до 66,7% через 3 міс спостереження та, відповідно, зменшення кількості пацієнтів з профілем «non-dippers» з 53,3% до 33,3%. Два пацієнта з профілем АТ «night-peakers» через 3 міс терапії мали профіль «non-dippers» (рис. 2 і 3).

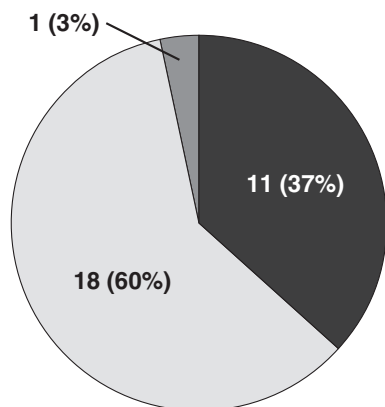
Отже, досягнення оптимального рівня калію та підвищення рівня магнію у хворих на АГ 2-ї групи, які отримували Панцикор, сприяло кращому контролю АТ та мало позитивний вплив на його добовий профіль.

Динаміка показників добового моніторингу АТ в обстежених хворих, Ме (LQ25; HQ75)

Показник	1-а група, n=30		2-а група, n=30	
	Початок спостереження	Через 3 міс	Початок спостереження	Через 3 міс
САТдб, мм рт.ст.	143,29 (138,29; 145,67)	142,13* (139,88; 143,25)	141,31# (139,38; 145,7)	133,56** (131,64; 135,29)
ДАТдб, мм рт.ст.	85,32 (82,13; 87,33)	86,45* (84,27; 88,24)	84,46# (83,01; 86,62)	82,25** (78,31; 85,21)
САТд, мм рт.ст.	142,59 (140,94; 145,12)	143,52* (141,93; 144,7)	143,24# (140,68; 145,49)	140,18** (137,85; 141,68)
ДАТд, мм рт.ст.	87,4 (83,2; 89,54)	84,41* (83,52; 88,13)	87,68# (82,97; 89,95)	79,9*# (76,45; 81,98)
САТн, мм рт.ст.	131,86# (129,34; 133,97)	133,18** (131,61; 135,67)	131,38# (128,77; 132,52)	127,36** (125,12; 131,47)
ДАТн, мм рт.ст.	81,13 (78,62; 83,05)	80,39* (79,14; 82,94)	82,64# (80,51; 83,97)	76,12** (73,11; 78,15)

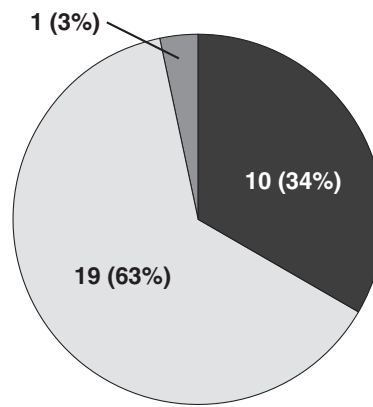
Примітка: САТ – систолічний артеріальний тиск, ДАТ – діастолічний артеріальний тиск. Індекси: дб – добовий, д – денний, н – нічний;  
# – достовірна відмінність у групі порівняно з початковим рівнем; \* – достовірна відмінність показника між групами ( $p < 0,05$ ).

Кількість пацієнтів (до лікування)



■ Dippers □ Non-dippers ▒ Night peakers

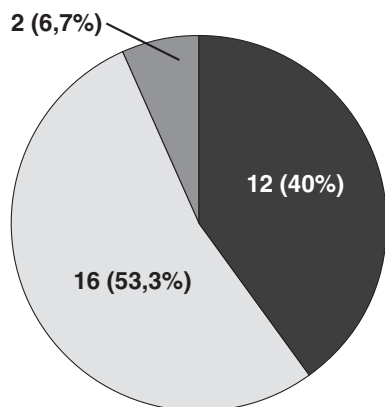
Кількість пацієнтів (після 3 міс лікування)



■ Dippers □ Non-dippers ▒ Night peakers

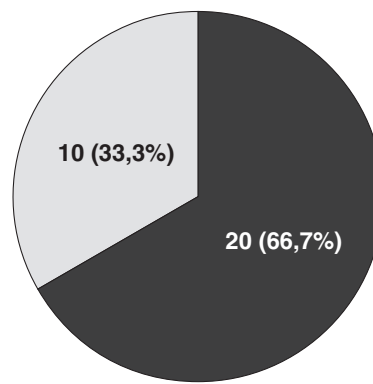
Рис. 2. Добовий профіль АТ хворих на АГ 1-ї групи (стандартна антигіпертензивна терапія) у динаміці лікування

Кількість пацієнтів (до лікування)



■ Dippers □ Non-dippers ▒ Night peakers

Кількість пацієнтів (після 3 міс лікування)



■ Dippers □ Non-dippers

Рис. 3. Добовий профіль АТ хворих на АГ 2-ї групи (стандартна антигіпертензивна терапія + Панцикор) у динаміці лікування

## Динаміка кількісної характеристики порушень серцевого ритму за період спостереження, Ме (LQ25; HQ75)

Кількість аритмій за добу	1-а група, n=30		2-а група, n=30	
	Початок спостереження	Через 3 міс	Початок спостереження	Через 3 міс
ЧСС доб	72 (63; 79)	73 (65; 81)	75 (62; 82)	70 (63; 78)
ЧСС день	86 (76; 92)	87 (75; 94)	88 (78; 93)	82 (74; 89)
ЧСС ніч	61 (53; 67)	60 (52; 68)	62 (52; 67)	58 (51; 65)
СВЕ, шт.	324 (231; 357)	337 (235; 359)*	331 (241; 359)#	185 (171; 226)**
ОШЕ, шт.	316 (231; 372)	329 (289; 374)*	327 (242; 391)#	203 (134; 242)**
ПШЕ, шт.	28 (19; 35)	30 (21; 37)*	32 (25; 39)#	14 (9; 21)**

Примітки: СВЕ – суправентрикулярні екстрасистоли, ОШЕ – одиничні шлуночкові екстрасистоли, ПШЕ – парні шлуночкові екстрасистоли; # – достовірна відмінність у групі порівняно з початковим рівнем; \* – достовірна відмінність показника між групами ( $p < 0,05$ ).

Дані епідеміологічних та клінічних досліджень також підтверджують роль дефіциту калію та магнію в патогенезі артеріальної гіпертензії. Підвищене споживання калію має гіпотензивний ефект, що зумовлено такими механізмами, як посилення натрійурезу, підвищення барорефлексної чутливості, пряма вазодилатація та зниження серцево-судинної реактивності до норадреналіну та ангіотензину II [1].

Проаналізовано вплив терапії на параметри серцевого ритму за даними добового моніторування ЕКГ в обстежених пацієнтів. У 1-й групі через 3 міс змін середньої добової, денної та нічної частоти серцевих скорочень (ЧСС) не спостерігалось. Кількість суправентрикулярних, одиничних та парних шлуночкових екстрасистол наприкінці періоду спостереження не відрізнялась від початкових значень ( $p > 0,05$ ).

У хворих на АГ 2-ї групи, які додатково отримували терапію мінеральним комплексом Панцикор, фіксували позитивну динаміку показників серцевого ритму при моніторуванні ЕКГ, а саме: через 3 міс терапії середня ЧСС за добу зменшилась на 6,8%, денна ЧСС – на 6,5%, нічна ЧСС – на 6,6%. Зазначені зміни носили характер тенденції ( $p = 0,07$ ). Також зафіксована статистично значуща позитивна динаміка кількості ектопічних аритмій: зменшилась кількість надшлуночкових екстрасистол на 47%, одиничних шлуночкових та парних шлуночкових екстрасистол на 37,5% та 47,1% відповідно ( $p < 0,01$  для всіх показників порівняно з вихідними значеннями) (табл. 5). Ці ефекти,

імовірно, пов'язані з оптимізацією рівнів  $K^+$  та  $Mg^{2+}$  у плазмі крові пацієнтів та покращанням електрофізіологічних властивостей міокарда.

Антиаритмічний ефект поповнення рівня калію і магнію доведений у значній кількості клінічних досліджень і широко використовується в клінічній практиці протягом багатьох років. Зниження рівня калію та магнію в сироватці крові пов'язане з підвищеним ризиком розвитку серцевих аритмій, зокрема передсердної та шлуночкової екстрасистоїї, фібриляції передсердь [14, 15], що необхідно враховувати в клінічній практиці, особливо у пацієнтів з АГ, які отримують тривалу терапію тiazидовими або петльовими діуретиками і мають підвищений ризик розвитку електролітних дефіцитів.

Аналіз показників ліпідного спектра крові в обстежених хворих продемонстрував, що в 1-й групі динаміка вмісту ЗХС, ЗТГ, ХС ЛПНЩ мала тенденцію до зниження без статистично значущої різниці з початковими значеннями: медіана рівня ЗХС зменшилась на 4,47%, ЗТГ – на 1,56%, а ХС ЛПНЩ – на 1,8%. Рівень ХС ЛПВЩ рівня залишився без змін.

У пацієнтів 2-ї групи зафіксовано позитивну динаміку ліпідних показників: через 3 міс терапії відбулось зниження медіан вмісту ЗХС на 10,1%, ЗТГ – на 7,1%, ХС ЛПНЩ – на 7,4%. Також збільшилась медіана рівня ХС ЛПВЩ на 2,96% ( $p < 0,05$ ). Наприкінці дослідження різниця рівня всіх ліпідних показників між групами спостереження була статистично значущою ( $p < 0,05$ ) (табл. 6).

Таблиця 6

## Динаміка показників ліпідного спектра в обстежених хворих, Ме (LQ25; HQ75)

Показник	1-а група, n=30		2-а група, n=30	
	Початок дослідження	Через 3 міс терапії	Початок дослідження	Через 3 міс терапії
ЗХС	4,15 (3,97; 4,28)	3,98* (3,87; 4,25)	4,19# (3,95; 4,31)	3,74** (3,65; 3,88)
ЗТГ	1,90 (1,75; 2,04)	1,87* (1,69; 2,01)	1,88# (1,72; 2,05)	1,71** (1,58; 1,84)
ХС ЛПНЩ	2,14 (2,12; 2,37)	2,10* (2,04; 2,25)	2,16# (2,10; 2,38)	1,92** (1,83; 2,04)
ХС ЛПВЩ	1,10 (0,95; 1,21)	1,10* (0,96; 1,20)	1,09# (0,94; 1,19)	1,13** (1,05; 1,26)

Примітки: # – достовірна відмінність у групі порівняно з початковим рівнем; \* – достовірна відмінність показника між групами ( $p < 0,05$ ).

Отже, хоча пацієнти обох груп отримували аторвастатин 20 мг/добу і перебували під його повним фармакологічним впливом, додаткове призначення Панцикору і, відповідно, оптимізація рівня калію та магнію в крові сприяли додатковому зниженню атерогенних ліпопротеїдів. На сьогодні встановлено, що навіть субклінічний дефіцит магнію може бути пов'язаний із проатерогенними ефектами, які зумовлені зниженням активності лецитин-холестерин-аміотрансферази (ЛХАТ) та ліпопротеїнази (ЛПЛ), а також підвищенням активності ГМГ-КоА-редуктази [20].

Терапія із застосуванням мінерального комплексу Панцикор продемонструвала хорошу переносимість та безпечність, а саме: тільки в одного пацієнта зафіксовано транзиторний епізод скарг на печію та дискомфорт в епігастральній ділянці, які припинилися самостійно та не потребували відміни препарату. Жодного випадку розвитку гіперкаліємії або гіпермагніємії у хворих, які отримували Панцикор, у період дослідження не зафіксовано. Рівень креатиніну, рШКФ, трансаміназ, показники загального аналізу крові у всіх обстежених хворих протягом дослідження залишалися без змін і перебували в межах норми.

## ВИСНОВКИ

1. Тримісячна терапія Панцикором пацієнтів з АГ та субоптимальним рівнем  $K^+$  призводить до збільшення його рівня у плазмі крові до оптимальних значень (4,0–5,0 ммоль/л) та підвищення вмісту  $Mg^{2+}$ , незважаючи на терапію із включенням тiazидового діуретика.

2. Призначення мінерального комплексу калію і магнію Панцикор пацієнтам з АГ, які мають субоптимальний рівень калію, призводить до покращення контролю АТ, знижуючи як систолічний, так і діастолічний тиск, і має сприятливий вплив на добовий профіль АТ.

3. Оптимізація рівнів калію та магнію з використанням мінерального комплексу Панцикор супроводжується покращанням функціонального стану ендотелію та збільшенням здатності судин до вазодилатації, зменшенням кількості ектопічних аритмій (передсердної та шлуночкової екстрасистолії).

4. Додаткове призначення Панцикору до антигіпертензивної терапії хворим з АГ, які мають субоптимальний рівень  $K^+$ , має позитивний вплив на параметри ліпідного спектра крові, зменшуючи рівні ЗХС, ЗТГ, ХС ЛПНЩ, підвищуючи рівень ХС ЛПВП, а також покращує ефективність статинотерапії.

## Відомості про авторів

**Кочув Геннадій Іванович** – канд. мед. наук, доц., кафедра загальної практики–сімейної медицини, Навчально-науковий інститут післядипломної освіти, Харківський Національний медичний університету; тел.: (050) 303-06-11. *E-mail: docentik1961@gmail.com*

ORCID: 0000-0003-1039-7489

**Кочуєва Марина Миколаївна** – д-р мед. наук, проф., кафедра терапії, вік-асоційованих захворювань і діабетології, Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ; тел.: (098) 781-78-93. *E-mail: kochuevamarina@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-1516-2155

**Грек Іван Ігорович** – канд. мед. наук, доц., кафедра інфекційних хвороб та клінічної імунології, Харківський національний університет ім. В. Н. Каразіна; тел.: (066) 065-43-70. *E-mail: i.grek@karazin.ua*

ORCID: 0000-0002-2305-8630

## Information about authors

**Kochuiev Hennadii I.** – MD, PhD, Associate Professor, Department of General Practice – Family Medicine, Educational and Scientific Institute of Postgraduate Education, Kharkiv National Medical University; tel.: (050) 303-06-11. *E-mail: docentik1961@gmail.com*

ORCID: 0000-0003-1039-7489

**Kochueva Maryna M.** – MD, PhD, DSc, Professor, Department of Therapy, Age-Associated Diseases and Diabetology, Shupyk National University of Health of Ukraine, Kyiv; tel.: (098) 781-78-93. *E-mail: kochuevamarina@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-1516-2155

**Hrek Ivan I.** – MD, PhD, Associate Professor, Department of Infectious Diseases and Clinical Immunology, V. N. Karazin Kharkiv National University; tel.: (066) 065-43-70. *E-mail: i.grek@karazin.ua*

ORCID: 0000-0002-2305-8630

## ПОСИЛАННЯ

- Bardhi O, Clegg DJ, Palmer BF. The Role of Dietary Potassium in the Cardiovascular Protective Effects of Plant-Based Diets. *Semin Nephrol.* 2023;43(2):151406. doi: 10.1016/j.semnephrol.2023.151406.
- Jones DW, Clark D, Morgan TO, He FJ. Potassium-enriched salt substitution as a population strategy to prevent cardiovascular disease. *Hypertension.* 2022;79(10):2199-201. doi: 10.1161/hypertensionaha.122.19248.
- McLean RM, Wang NX. Potassium. *Advances in Food and Nutrition Research.* 2021;89-121. doi: 10.1016/bs.afnr.2021.02.013.
- Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). SHEP Cooperative Research Group. *JAMA.* 1991;265(24):3255-64.
- Xu S, Ilyas I, Little PJ, Li H, Kamato D, Zheng X, et al. Endothelial Dysfunction in Atherosclerotic Cardiovascular Diseases and Beyond: From Mechanism to Pharmacotherapies. *Pharmacol Rev.* 2021;73(3):924-67. doi: 10.1124/pharmrev.120.000096.
- Shaito A, Aramouni K, Assaf R, Parenti A, Orekhov A, Yazbi AE, et al. Oxidative Stress-Induced Endothelial Dysfunction in Cardiovascular Diseases. *Front Biosci (Landmark Ed).* 2022;27(3):105. doi: 10.31083/j.fbl2703105.
- Zhang J. Biomarkers of endothelial activation and dysfunction in cardiovascular diseases. *Rev Cardiovasc Med.* 2022;23(2):73. doi: 10.31083/j.rcm2302073. PMID: 35229564.
- Kostov K, Halacheva L. Role of Magnesium Deficiency in Promoting Atherosclerosis, Endothelial Dysfunction, and Arterial Stiffening as Risk Factors for Hypertension. *Int J Mol Sci.* 2018;19(6):1724. doi: 10.3390/ijms19061724.
- Yu Y, Chen S, Xiao C, Jia Y, Guo J, Jiang J, Liu P. TRPM7 is involved in angiotensin II induced cardiac fibrosis development by mediating calcium and magnesium influx. *Cell Calcium.* 2014;55(5):252-60. doi: 10.1016/j.ceca.2014.02.019.
- Tangvoraphonkchai K, Davenport A. Magnesium and cardiovascular disease. *Advances in Chronic Kidney Disease.* 2018;25(3):251-60. doi: 10.1053/j.ackd.2018.02.010.
- Hagengaard L, Søgaard P, Espersen M, Sessa M, Lund PE, Krogager ML, et al. Association between serum potassium levels and short-term mortality in

- patients with atrial fibrillation or flutter co-treated with diuretics and rate- or rhythm-controlling drugs. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.* 2020;6(3):137-44. doi: 10.1093/ehjcvp/pvz024.
12. Hoffer M, Tran QK, Hodgson R, Atwater M, Pourmand A. Utility of magnesium sulfate in the treatment of rapid atrial fibrillation in the emergency department: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Emerg Med.* 2022;29(4):253-61. doi: 10.1097/MEJ.0000000000000941.
13. Adams N. Magnesium for atrial fibrillation. *Emerg Med Australasia.* 2019;31(3):493-3.
14. Chan YH, Tse HF. Potassium homeostasis in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.* 2020;6(3):145-6. doi: 10.1093/ehjcvp/pvz034.
15. Burg S, Attali B. Targeting of Potassium Channels in Cardiac Arrhythmias. *Trends Pharmacol Sci.* 2021;42(6):491-506.
16. Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, Spiegelhalter DJ, Miller OI, Sullivan ID, et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet.* 1992;340(8828):1111-5. doi: 10.1016/0140-6736(92)93147-f.
17. Cheteu Wabo TM, Wu X, Sun C, Boah M, Ngo Nkondjock VR, Kosgey Cheruiyot J, et al. Association of dietary calcium, magnesium, sodium, and potassium intake and hypertension: a study on an 8-year dietary intake data from the National Health and Nutrition Examination Survey. *Nutr Res Pract.* 2022;16(1):74-93. doi: 10.4162/nrp.2022.16.1.74.
18. Schutten JC, Joosten MM, de Borst MH, Bakker SJL. Magnesium and Blood Pressure: A Physiology-Based Approach. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2018;25(3):244-50. doi: 10.1053/j.ackd.2017.12.003.
19. Pickering RT, Bradlee ML, Singer MR, Moore LL. Higher Intakes of Potassium and Magnesium, but Not Lower Sodium, Reduce Cardiovascular Risk in the Framingham Offspring Study. *Nutr.* 2021;13(1):269. doi: 10.3390/nu13010269
20. Murphy C, Byrne J, Keogh JB, Headland ML, Clifton PM. The Acute Effect of Magnesium Supplementation on Endothelial Function: A Randomized Cross-Over Pilot Study. *Int J Environ Res Public Health.* 2021;18(10):5303. doi: 10.3390/ijerph18105303.

*Стаття надійшла до редакції 02.01.2024. – Дата першого рішення 09.01.2024. – Стаття подана до друку 14.02.2024*

Дана інформація надана компанії Про-Фарма в якості професійної підтримки фахівцям охорони здоров'я. Інформація щодо будь-якого продукту може не повною мірою відповідати тексту маркування/етикетування. Будь ласка, ознайомтеся з повним текстом маркування/етикетування для отримання точної інформації або даних щодо продуктів, які розглядаються в публікації, до їх призначення пацієнтам. Якщо у Вас виникли питання про продукти компанії ТОВ «УА «ПРО-ФАРМА», Ви можете звернутися до нас за адресою: 03170, м. Київ, вул. Перемоги, 9, оф. 20, тел. (044) 422 50 70. [www.pro-pharma.com.ua](http://www.pro-pharma.com.ua).

Матеріал затверджено до розповсюдження: 09.2024  
Матеріал придатний до: 31.08.2029

