

Громова О.А.^{1,2,4}, Торшин И.Ю.^{1,2}, Калачева А.Г.³, Гришина Т.Р.³,
Сардарян И.С.⁴, Рудаков К.В.^{1,2}, Галустян А.Н.⁴

О некоторых ролях калия и магния в терапевтической практике

¹ФИЦ ИУ РАН, Институт фармакоинформатики, Москва, Россия

²Центр хранения и анализа больших данных, МГУ, Москва, Россия

³ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» МЗ РФ

⁴ФГБОУ ВО ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный
педиатрической университет» МЗ РФ

Абстракт

Поддержание электролитного баланса между калием и магнием – неотъемлемая часть здоровья человека. Приведены данные о калийсберегающих свойствах магния и о влиянии калия и магния на кардиомиоциты, ритм сердца (в т.ч. на профилактику удлиненного Q), тонус сосудов, регуляцию электролитного баланса и функцию почек. Совместное назначение органических солей калия и магния при проведении терапии эстрогенами, диуретиками, антибиотиками предотвращает формирование недостаточности магния и калия.

Ключевые слова: магний, калий, электролитный обмен, антибиотики, Панангин, Панангин Форте.

Введение

Ионы магния и калия являются фундаментальными электролитами, синергидно воздействующими на электролитный баланс крови, сердца, сосудов, почек и других органов. В результате недостаточной обеспеченности магнием развивается не только гипомагниемия, но и гипокалиемия, а также гипокалигестия миокарда, скелетных мышц, почек и костей. Одновременно, в сердце, мышцах и почках отмечается накопление натрия и воды. Недостаточная обеспеченность калием также нарушает обмен магния, приводит к усилению потерь магния при стрессе. Принимая во внимание большую распространенность дефицита магния в различных популяциях (от 30% до 80% обследованных), компенсация дефицитов магния и калия является одной из важнейших задач терапевта [1].

Распространенность недостаточного потребления магния и калия часто недооценивается. Считается, что дефициты магния и калия распространены в «бедных» странах, а в т.н. «цивилизованных» странах данной проблемы не существует. Однако, результаты клинико-эпидемиологические данные представляют совершенно другую картину. Например, анализ репрезентативной выборки беременных в возрасте 20-40 лет из США (n=1003) показал, что 47,5% обследованных характеризовались недостаточным суточным потреблением магния [2]. Многоцентровое перекрестное исследование показало, что менее 50% мужчин на службе в армии США потребляют достаточные уровни магния и калия [3]. Проблема дефицита магния и калия усугубляется в пожилом возрасте. Например, анализ суточного потребления нутриентов пациентами с саркопенией (n=51, 74,8±5,9 года, 58,9% женщин) по сравнению с контрольной группой (n=280) показал, что пациенты с саркопенией потребляли достоверно меньше калия, магния, фосфора, железа и витамина К, чем участники без саркопении (все значения p < 0.005) [4].

Крупномасштабное российское исследование пациентов 18-90 лет в условиях многопрофильного стационара (n=2000) показало, что низкий уровень магния (<0,8 ммоль/л в плазме крови) был обнаружен у 956 пациентов (47.8%), что указывает на весьма высокую распространенность дефицита магния среди россиян. Исследование наглядно

продемонстрировало, что недостаточность магния соответствует достоверному повышению риска самых различных заболеваний (в т.ч. E66.3 Избыточный вес, G47.8 Нарушения сна, R56.8 Судороги, H52 Миопия, I63.0 Ишемический инфаркт мозга, I10 Эссенциальная первичная гипертензия, I34.1 Проплапс митрального клапана, I20.0 Нестабильная стенокардия, I47.9. Пароксизмальная тахикардия неуточненная, E11.7 E11.8. Инсулиннезависимый сахарный диабет, F43.0 Острая реакция на стресс; всего более 50 диагнозов). Исследование также позволило выяснить, что оптимальный уровень магния в плазме крови, соответствующий минимальному риску исследованных диагнозов, лежит в диапазоне 0,80-0,85 ммоль/л [5].

В этой статье рассмотрены роли магния и калия, которые, на наш взгляд, наиболее важны для практики врача-терапевта: воздействие калия и магния на поддержание нормального артериального давления, ритма сердца и профилактику аритмий. Важным вопросом терапевтического применения препаратов магния и калия является выраженная взаимосвязь между потреблением препаратов, широко используемых в терапевтической практике (диуретики, антибиотики, эстрогены) с недостаточностью калия и магния.

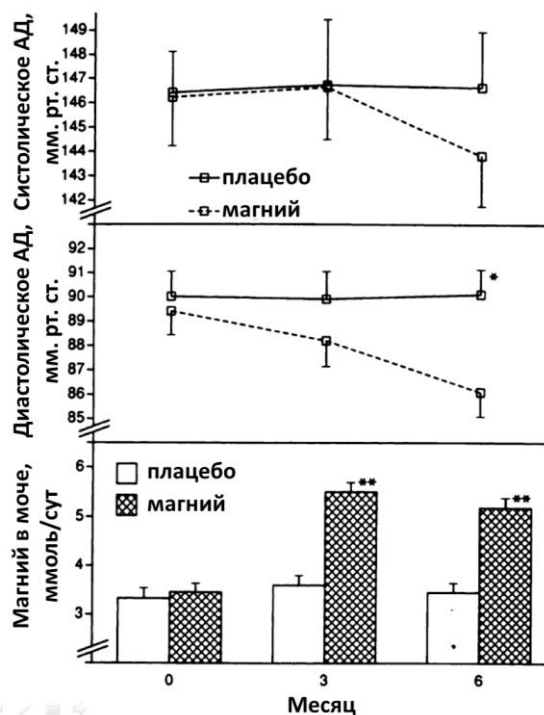
Калии и магний: роли в поддержании нормотонии, профилактике и терапии гипертензии

Пересолённое питание ассоциировано с повышенным риском формирования артериальной гипертензии и утратой эластичности стенок сосудов (АГ). Эпидемиологические исследования показали взаимосвязь между обеспеченностью натрием, калием, кальцием, магнием и показателями артериального давления. Диета с высоким содержанием натрия и с низким содержанием калия и магния была ассоциирована с повышенным артериальным давлением (АД) на фоне избыточной активации дофаминовых путей симпатической нервной системы, что способствует формированию алкогольной зависимости [6]. *Достаточное суточное потребление магния и калия способствует как снижению повышенного АД (что важно для профилактики АГ), так и повышению абnormally низкого АД (профилактика гипотонии).*

АГ сопровождается выраженной гипомagneстией. Содержание магния и калия в скелетных мышцах у пациентов с АГ ниже, чем у нормотоников [7]. Сравнение групп нормотоников (n=214) и пациентов с АГ (n=82) выявило достоверно более низкие концентрации K^+ , Mg^{2+} , Ca^{2+} в сыворотке крови у пациентов с АГ и, также, более низкие концентрации магния в эритроцитах [8]. Установлено, что у пациентов с ИМ в сочетании с АГ (45-60 лет, n=232) средние значения K^+ и Mg^{2+} в плазме крови были значительно снижены на фоне повышения уровня Na^+ ($p < 0.05$). Уровни экскреции K^+ и Mg^{2+} с мочой были выше у пациентов с ИМ по сравнению с показателями в контрольной группе без ИМ (N=103). Пациенты с гипертензионной болезнью имеют значительно более высокий уровень Na и сниженные концентрации кальция, магния и калия в крови и в волосах [9, 10].

Фармакологическая проба с аспарагинатом магния в группе пациентов среднего и пожилого возраста с АГ (n=91) показала, что прием аспарагината магния (20 ммоль/сут, 6 месяцев) хорошо переносился и приводил к снижению диастолического АД, в среднем, на 3,4 мм рт. ст. (95% ДИ 1.3...5.6; $P=0.003$ по сравнению с плацебо) [11] (Рис. 1).

Рис. 1. Снижение диастолического АД при приёме аспарагината магния (по данным [11]).



Соотношение Ca/Mg в диете и соотношение Na/K в моче являются важными прогностическими факторами АД. В выборке пациентов (n=137, средний возраст 53 лет) по дневнику диеты оценивалось диетарное потребление Na, K, Ca и Mg и определялись уровни натрия и калия в средней порции утренней мочи. Установлены значительные положительные корреляции между систолическим АД, диастолическим АД, соотношением Na/K в моче, соотношением Ca/Mg в потребляемой диете и индексом массы тела (ИМТ) [12]. В целом, при более низкой обеспеченности магнием отмечено повышение ИМТ и показателей АД.

Более высокие уровни магния в суточной моче соответствует снижению риску артериальной гипертензии (АГ). Среди участников крупномасштабного клинического исследования (n=5511, пациенты 28-75 лет) за 8 лет наблюдений у 1172 участников зарегистрирована гипертензия (САД ≥ 140 мм рт. ст., ДАД ≥ 90 мм рт. ст.). При увеличении уровня магния в суточной моче на 1 ммоль/л риск гипертензии снижался на 10%. Данная ассоциация сохранялась и после поправок на семейный анамнез, пол, возраст, ИМТ, и вредные привычки (алкоголь, курение) [13].

Гипокалиемия и гипомагниемия на фоне нарушения регуляции тонуса сосудов и астении являются важными факторами этиопатогенеза синдрома вегетативной дистонии (СВД, диагноз G.90.9 по МКБ-10). Дефициты Mg²⁺ и K⁺ у пациентов с СВД сопровождаются гипотонией мышц и усталостью даже после сна. В работе Юдиной Н.Ю. с соавт. (2016) установлено наблюдениях за пациентами с СВД по гипотоническому типу (n=100, возраст 19 \pm 1 лет) [14]. У пациентов с СВД было установлено выраженное снижение АД (САД 98.08 \pm 4.42 мм рт. ст., контроль, 116 \pm 4; P=8.90 \cdot 10⁻²⁷; ДАД 55.28 \pm 3.43 мм рт. ст., контроль - 72.07 \pm 4.04, P=9.27 \cdot 10⁻²⁶) на фоне повышения уровней плотности β -адренорецепторов (P=10⁻⁴). Кроме того, пациенты с СВД характеризовались более частым приемом кофе (1.30 \pm 0.91 чашек/сут, контроль - 0.57 \pm 0.57 чашек/сут, P=5.21 \cdot 10⁻⁵) и бутербродов с колбасой (0.68 \pm 0.63 раз/сут, контроль - 0.27 \pm 0.25 раз/сут, P=2.65 \cdot 10⁻³) – т.е. деформированным рационом питания (усиленное выведение Mg²⁺, K⁺, избыток Na⁺). Недостаточность магния и калия коррелировали с астенической конституцией пациентов с СВД, снижением показателей динамометрии и низким АД [14].

Обзор результатов 32 метаанализов, оценивающих влияние натрия, калия, кальция и магния на артериальное давление и риск гипертензии, подтвердил, что достаточное потребление калия способствует снижению повышенного систолического АД на -3,5... -

9,5 мм рт.ст., диастолического АД – на -2...-6.4 мм рт.ст. Достаточное потребление магния также способствовало снижению АД у пациентов с гипертонией (систолическое давление снижалось на -0,2...-18,7 мм рт.ст., диастолическое - на -0,3...-10,9) [15].

Роли калия и магния в поддержании ритма сердца

Адренергическая и холинергическая стимуляция кардиомиоцитов приводит к выходу ионов K^+ из клеток и поступлению в клетки ионов натрия, что является ключевым фактором патогенеза фибрилляции желудочков, ассоциированной с инфарктом миокарда (ИМ), интоксикацией гликозидами, аорто-коронарным шунтированием. Магний препятствует оттоку ионов K^+ за счет повышения активности Na/K-АТФазы [16], что дозозависимо тормозит развитие желудочковых аритмий [17].

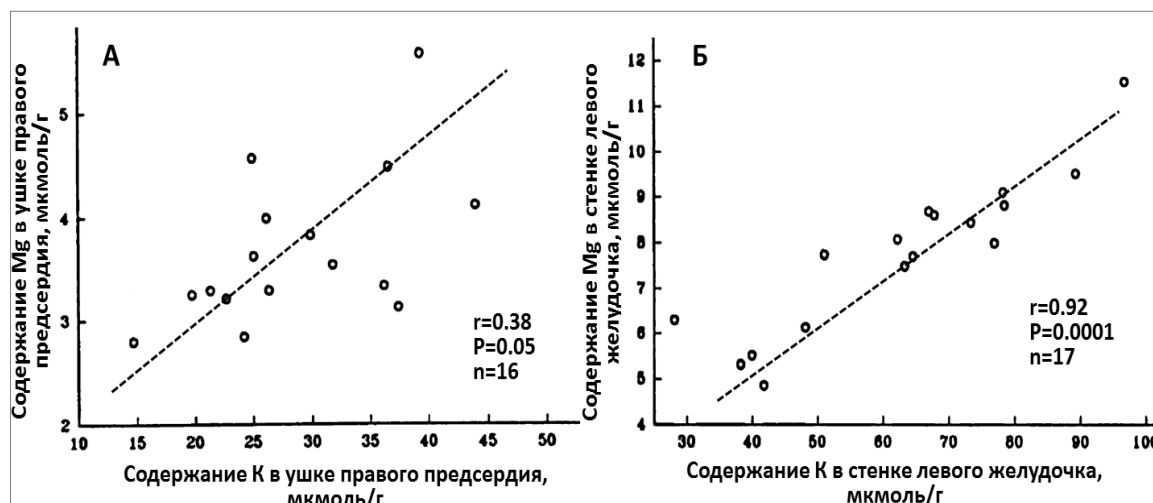
Магний участвует в поддержании ритма сердца, сократимости и электрической активности миокарда. Воздействие магния на сократимость миокарда и ритм сердца связано не только с поддержанием активности Na/K-АТФазы, но и с тем, что ион Mg^{2+} является (1) неотъемлемым компонентом выпрямительных калиевых каналов, блокирующих выход ионов K^+ из клетки, (2) естественным блокатором кальциевых каналов. Поэтому на фоне гипомагниемии происходит ускорение нервно-мышечной возбудимости миокарда, отмечаются хаотичные скачки потенциала действия, что соответствует стимулированию развития аритмий [18].

Важно подчеркнуть, что магний является регулятором биологических ролей калия и, в результате, проявляет своего рода «калийсберегающие» действие. Действительно, дефицит магния усугубляет гипокалиемию и делает ее резистентной к лечению препаратами калия. Клинические проявления низкой обеспеченности калием и магнием схожи. При недостаточности магния отмечается мышечная слабость, утомляемость, снижение работоспособности, бессонница, судороги икроножных мышц во сне, при физической нагрузке, запоры, замедленное заживление ран. При недостаточности калия отмечается артериальная гипотония, нарушения сердечного ритма, запоры, язвенно-эрозивные поражения слизистых оболочек, угревая сыпь, замедление заживления ран, сухость кожи, истончение волос [1]. Магний поддерживает уровни калия в ПК посредством активации АТФ-чувствительных выпрямительных K-каналов, Na/K-АТФазы, протеинкиназы SIK1, транспортера SLC12A3, WNK-киназы. Дефицит магния приводит к активации убиквитин-белковой лигазы E3 NEDD4-2, что снижает уровни натрий-хлоридного белка-транспортёра NCC почек, что тормозит способность почек компенсировать гипокалиемию [19].

При проведении многоцентрового, рандомизированного исследования (3179 пациентов с острым инфарктом миокарда) было показано, что при дополнительном включении калия и магния аспарагината (препарат Панангин) к стандартным препаратам для лечения острого инфаркта (n=1691), снизилась общая смертность (6,0% и 9,0% в контроле, $P=0.001$), частота реперфузионной аритмии (46,8% и 53,5% в контроле, $P=0.026$), фибрилляции желудочков и остановки сердца (2% и 2,4% в контроле, $P=0.002$), шока и сердечной недостаточности (2% и 3% в контроле, $P=0.002$) [20].

Нарастание внутриклеточных концентраций иона Na^+ при дефиците ионов Mg^{2+} нарушает формирование мембранного потенциала, что стимулирует развитие магний-дефицитных аритмий. При изучении биопсий тканей сердца 26 пациентов, перенесших аортокоронарное шунтирование или операции на клапанах сердца было установлено, что концентрации Mg^{2+} и K^+ значительно коррелируют между собой. Например, содержание калия в предсердиях составило 46 ± 4 мкмоль/г (на 1 грамм веса сырой ткани), магния – 4.4 ± 0.6 мкмоль/г, причем отмечено существование достоверной корреляции между Mg^{2+} и K^+ ($R=0.54$, $P=0.005$, рис. 2). В скелетных мышцах у этих пациентов уровни калия были значительно выше и составили 93 ± 20 мкмоль/г, магния - 8.6 ± 2.1 мкмоль/г ($r=0.91$, $p=0.0001$) [21].

Рис. 2. Уровни калия и магния в ушке правого предсердия (А) и в стенке левого желудочка (Б).



В двойном слепом контролируемом исследовании 91 женщина среднего и пожилого возраста с гипертонической болезнью от легкой до умеренной степени, которые не принимали антигипертензивных препаратов, была случайным образом назначена для лечения аспарагинатом-НСI магния (20 ммоль Mg / день) или плацебо в течение 6 месяцев. Магний аспарагинат-НСI в данной дозе хорошо переносился и не был связан с повышенной частотой диареи по сравнению с плацебо. В конце исследования систолическое артериальное давление снизилось на 2,7 мм рт. Ст. (95% ДИ -1,2, 6,7; P = 0,18) и диастолическое артериальное давление на 3,4 мм рт. Ст. (1,3, 5,6; P = 0.003) больше в магнии. группа, чем в группе плацебо. Реакция артериального давления не была связана с исходным состоянием магния, как измерено диетическим потреблением магния и выделением магния с мочой. Экскреция магния с мочой в группе магния увеличилась на 50% в течение периода вмешательства. Никаких изменений не было замечено в других биохимических показателях, включая сывороточные концентрации общего и холестерина липопротеинов высокой плотности. Полученные данные свидетельствуют о том, что пероральные добавки с аспарагинатом-НСI магния могут снизить артериальное давление у пациентов с легкой и умеренной гипертонией.

Низкие уровни калия в сыворотке крови связаны с риском возникновения желудочковых аритмий. Например, среди пациентов, перенесших острый инфаркт миокарда (N=590) гипокалиемия (K <4.0 ммоль/л) отмечена у 17% пациентов, многие из которых не использовали диуретики. Среди пациентов с гипокалиемией риск желудочковых аритмий был повышен на 45% (P<0.01) [22].

Низкие уровни магния в сыворотке крови ассоциированы с повышенным риском развития фибрилляции предсердий (ФП). В исследовании Фремингемской когорты (n=3530, средний возраст 44 года, 52% женщин) за 20 лет наблюдений ФП была задокументирована у 228 человек. После поправок на возраст и пол заболеваемость ФП составила 9.4 случая на 1000 человек (95% доверительный интервал, 6.7-11.9) в квартиле с самыми низкими уровнями магния сыворотки (≤ 0.74 ммоль/л) и 6.3 случая на 1000 человек в квартиле с самыми высокими уровнями магния (≥ 0.83 ммоль/л). При этом, уровни магния сыворотки ≤ 0.74 ммоль/л соответствовали повышению риска ФП на 52% (относительный риск 1.52, 95% ДИ 1.00-2.31, p=0.05) [23].

По данным другого крупномасштабного исследования Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC, n=14290, средний возраст 54 года, 53% женщин) дефицит магния также был ассоциирован с заболеваемостью фибрилляцией предсердий. В течение 21-го года наблюдений были выявлены 1755 случаев ФП. При этом, уровни магния сыворотки были ассоциированы с более высоким риском ФП: по сравнению со средним квинтилем

концентраций магния в сыворотке (≥ 0.80 - 0.83 ммоль/л), риск ФП у пациентов в самом низком квинтиле (≤ 0.78 ммоль/л) был повышен на 34% (ОР 1.34, 95% ДИ 1.16-1.54) [24].

Обеспеченность организма магнием и калием, антиаритмическое действие магния и калия взаимосвязаны с продолжительностью жизни. В крупномасштабном исследовании Nurses' Health Study (n=88375) дефицит магния был ассоциирован с повышенным риском внезапной сердечной смерти (ВСС, диагноз I46.1 по МКБ-10). За 26 лет наблюдений было зарегистрировано 505 случаев внезапной смерти от аритмии. Относительный риск ВСС был снижен на 37% (ОР 0.63, 95% ДИ 0.44...0.91) у участниц в квинтиле с самым высоким потреблением магния (>345 мг/сут) по сравнению с самым низким квинтилем суточного потребления магния (<261 мг/сут). У пациенток в квинтиле с самыми высокими уровнями Mg^{2+} плазмы (более 0.88 ммоль/л), по сравнению с квинтилем низких уровней Mg^{2+} плазмы (менее 0.79 ммоль/л) риск ВСС был снижен почти в 5 раз (ОР 0.23, 95% ДИ 0.09...0.60). Риск ВСС снижался на 41% (95% ДИ 15%...58%) при возрастании уровней Mg^{2+} плазмы на +0.1 ммоль/л [25].

Обеспеченность магнием чрезвычайно важна для профилактики синдрома, удлиненного QT, который является наиболее широко используемым маркером для оценки риска аритмии «пируэт». Аномально пролонгированный интервал QTc (>500 мс), индуцируемый антиаритмическими препаратами и ассоциированный с отрицательными T-зубцами, может быть быстро нормализован посредством внутривенных вливаний сульфата магния даже при отсутствии нарушений электролитного баланса [26]. Пероральный прием препаратов магния является методом долговременной профилактики удлиненного QT [27]. Даже однократный прием органической соли (лактата магния, 500 мг/сут элементного магния) per os способствует достоверному снижению встречаемости удлиненного QTc у пациентов на антиаритмической терапии соталолом и дофелитидом (n=63): снижение длительности удлиненного QTc было более выражено чем в группе плацебо уже через 3 часа (P=0.015), причем эффект сохранялся в течение 51 часа [28]. Интересно отметить, что антиаритмический эффект магния на желудочковую тахикардию вследствие пролонгированного QT проявлялся даже у пациентов без гипомагниемии [29] (при условии парентерального введения магния).

Поддержка достаточных уровней магния и калия в крови является важной частью ведения пациентов в период предоперационной подготовки и после проведения кардиохирургических вмешательств. Более высокие уровни магния в плазме крови в послеоперационный период снижали риск смертности в течение 30-суток на 4% (ОШ 0,96, 95% ДИ 0,94-0,99, p=0.02) [30]. Мета-анализ 17 рандомизированных контролируемых испытаний (n=2069) показал эффективность препаратов магния для перорального приёма в профилактике послеоперационных аритмий. Приём препаратов магния достоверно снижал риск суправентрикулярной аритмии (ОР 0.77, 95% ДИ 0.63-0.93, p=0.002) и желудочковой аритмии (ОР 0.52, 95% ДИ 0.31-0.87, p <0.0001) [31].

Заметим, что аспарагинаты калия и магния используются уже более 30 лет для поддержания электролитного баланса во время кардиохирургических вмешательств в условиях искусственного кровообращения. Раствор аспарагинатов К/Mg (450–1000 мл) позволяет достичь целевых значений калия и магния при введении пациентам всего лишь в течение 5–7 часов и полностью избежать формирования гипомагниемии и гипокалиемии тогда как без применения аспарагинатов К/Mg гипомагниемия развивалась у 50% пациентов [32].

У пациентов с ИБС в сочетании с аритмией совместный прием магния/калия в группе лечения (N=65) приводил к снижению встречаемости экстрасистолии на 87%, а в группе плацебо (только стандартная терапия) – всего на 47% (P=0.01) [33]. У таких пациентов применение аспарагинатов калия и магния в течение 3 нед. Приводило к достоверному антиаритмическому эффекту даже при условии нормомагниемии и нормокалиемии на момент начала лечения [34]. Таким образом, результаты многочисленных клинических исследований показали, что совместное применение калия

и магния в форме аспарагинатов оправдано для поддержания стабильного ритма сердца и профилактики аритмий.

Диуретики, антибиотики, эстрогены могут провоцировать недостаточность калия и магния

Применение препаратов калия и магния чрезвычайно важно для профилактики побочных эффектов лекарственных препаратов. Например, диуретики используются в стандартной фармакотерапии АГ, приводя к гипомагниемии в т.ч. при использовании калийсберегающих диуретиков [35]. Тиазидные и петлевые диуретики практически всегда приводят к гипомагниемии и гипокалиемии.

Наблюдения за пациентами с умеренной АГ (n=38) показали дозозависимый характер падения уровней калия и магния в крови при использовании тиазидного диуретика. В исследовании [36] начальная суточная доза гидрохлоротиазида составила 50 мг/сут (1-4 нед.) и ступенеобразно увеличивалась в течение последующих 12 недель (5-8 нед. – 100 мг/сут, 9-12 нед. – 150 мг/сут, 13-16 нед. - 200 мг/сут). Уровни магния и калия в сыворотке крови контролировались в течение всего периода исследования. Было показано, что при увеличении дозы диуретика уровни калия и магния ступенеобразно снижались, что сопровождалось экстрасистолией [36].

Побочным эффектом диуретиков и многих других препаратов является упоминаемое выше *удлинение интервала QT*. Известно, что удлинение QT и аритмия типа «пируэт» могут провоцироваться антиаритмическими препаратами классов IA и III, антибиотиками (макролиды и хинолоны), антидепрессантами (трициклические и селективные ингибиторы обратного захвата серотонина), нейролептиками (галоперидол и фенотиазины), антигистаминными и противорвотными средствами (ондансетрон и прохлорперазин), препаратов для общей анестезии [37, 38]. Кроме того, взаимодействия различных лекарств через систему цитохромов P450 и других ферментов, метаболизирующих ксенобиотики, могут приводить к повышению концентрации в крови метаболитов препаратов, стимулирующих синдром удлиненного QT [39]. Прием нейролептиков, вызывающих пролонгацию интервала QT является одним из факторов риска внезапной сердечнососудистой смертности среди пациентов с шизофренией [40].

Эстроген-содержащие препараты *per os* также стимулируют активное выведение ионов K^+ и Mg^{2+} из организма. Посредством «геномного» и «внегеномного» действия эстрогеновый рецептор принимает участие в регуляции натриевого и калиевого гомеостаза. В частности, эстрогены регулируют уровни экспрессии α -, β - и γ -эпителиальных натриевых каналов (ENaC) и α -натриевого/калиевых насосов (Na^+/K^+ -АТФаз), которые действуют совместно с каналами ENaC [41].

Сопровождение терапии эстрогенами приемом препаратов калия/магния важно также и потому, что *калий и магний необходимы для осуществления биологических эффектов эстрогенов*. Негативные последствия гипозэстрогении существенно утяжеляются на фоне дефицитов калия и магния [42]. Метаанализ 29 исследований подтвердил, что более высокое потребление Ca, Mg и K в рационе было ассоциировано со сниженным риском развития эстроген-зависимого колоректального рака. Риск заболевания снижался на 64% в случае нормального потребления кальция (ОШ 0,36 95% ДИ 0,32, 0,40), на 20% - для магния (ОШ 0,80 95% ДИ 0,63, 0,98) и на 3% для калия (ОШ 0,97 95% ДИ 0,74, 1,21) [43].

Дефицит магния будет нарушать транслокацию рецепторов эстрогена в ядро и регуляцию калиевых каналов, участвующие в поддержании артериального давления. Дефициты ионов калия и магния в ЦНС приводят к нарушению реализации нейростероидных эффектов эстрогенов, что способствует формированию дисбаланса нейротрансмиттеров ГАМК, адреналина, опиоидов, ацетилхолина [44]. Заметим, что безопасное восполнение дефицита эстрогенов в ходе менопаузальной гормонотерапии следует проводить трансдермальными формами [45], более безопасными с точки зрения

побочных эффектов (тромбофилия, опухоли и др.) и желателно сопровождать приемом калия и магния [46, 47].

Кардиопротекторное действие сочетанного приёма органических солей калия и магния

Применение органических солей калия и магния перспективно, т.к. биодоступность неорганических форм, зачастую, достаточно низка. Например, биодоступность неорганических форм магния (в частности оксида магния), весьма низка (менее 5%) [1], тогда как биодоступность органических солей магния (аспарагината, лактата и др.) в 2 – 2,5 выше раза и эквивалентна между собой [48]. Аспарагинат магния способствует улучшению стула [49], что важно для детоксикации организма и ускорения выведения азотистых шлаков.

Помимо описанного ранее антиаритмического эффекта, сочетанный прием аспарагинатов магния/калия пациентами с ИБС достоверно проявляет антиоксидантный эффект, приводя к снижению уровней окисленного глутатиона (GSSG), малонового диальдегида и окисления липопротеинов низкой плотности и к повышению уровней восстановленного глутатиона (GSH) [33]. На модели инфаркта, внутривенное введение раствора аспарагинатов K/Mg в период реперфузии уменьшало общую площадь инфаркта [47].

Аспарагинаты калия и магния характеризуются высокой биодоступностью (более 30%) и низкой токсичностью (LD50 более 400 мг/кг) [1]. Аспарагинат-анион является компонентом метаболома человека, который естественным образом метаболизируется в каскадах аминокислотного обмена, в цикле мочевины и в цикле Кребса. Относительная абсорбция Mg^{2+} обратно пропорциональна поглощенной дозе; иными словами, количество Mg^{2+} в пищеварительном тракте является основным фактором, контролирующим количество поглощенного Mg^{2+} . Например, в 1991 году Fine et al. показали, что у людей относительная скорость поглощения элементного Mg^{2+} зависит от дозы. При этом весьма небольшая доза магния аспарагината (в пересчете на элементный магний всего 36 мг/сут всасывалась на 67%, тогда как значительно большая доза элементного магния (973 мг/сут) поглощалась всего на 11%. Это связано с весьма ограниченными возможностями кишечника к всасыванию ионов Mg^{2+} и ускорением кишечного транзита при применении очень высоких дозировок, что также снижает всасывание магния [50].

Пероральный приём калия и магния в виде аспарагинатов/аспартатов способствует снижению АД у пациентов с АГ. Например, рандомизированное клиническое исследование у 32 пациентов с АГ получавших лацидипин (4 мг/сут) и 33 пациентов с АГ получавших аспарагинат калия (элементный калий - 217,2 мг/сут) и аспарагината магния (элементный магний - 70,8 мг/сут) 4 нед. Показало, что сочетанная терапия аспарагинатами калия и магния улучшила показатели эластичности стенок сосудов малого и среднего диаметра, тогда как лацидипин больше влиял на крупные и магистральные сосуды, оцененные с помощью прибора CVProfilor DO-2020 измеряющего количественные характеристики растяжимости и плавности прохождения крови по сосудам. АД снизилось в обеих группах: у пациентов получавших лацидипин отмечено снижение систолического давления на $13,27 \pm 1,76$ мм.рт.ст., диастолического на $6,33 \pm 1,55$ мм.рт.ст., в группе получавших аспарагинаты калия и магния систолическое давление снизилось на $7,83 \pm 1,87$ мм.рт.ст., а диастолическое АД на $3,67 \pm 1,03$ мм рт.ст. [51].

Сравнительно невысокие дотации аспартата калия per os в количестве 30 ммоль/сут (что соответствует 1200 мг/сут элементарного калия) способствовало снижению АД у пациентов с умеренной АГ (n=104, 53 ± 12 лет, 62.5% мужчин). Среднесуточное сАД снижалось, в среднем, на 8 ± 7 мм. рт. ст., дАД – на 6 ± 4 мм. рт. ст., причём антигипертензивный эффект сохранялся в течение дня [52]. Дотации аспартата магния в количестве 15 ммоль/сут (что соответствует 365 мг/сут элементного магния, длительность

курса 8 нед.) способствовали снижению повышенного АД у пациентов с умеренной АГ (n=39, 26-69 лет) по сравнению с плацебо [53]. Приём аспартата гидрохлорида магния (15 ммоль/сут элементного магния) в течение 6 месяцев пациентами с артериальной гипертонией, проходящих терапию диуретиками (n=18), приводило к снижению сАД, в среднем, на 12 мм. рт. ст. и дАД на 8 мм.рт.ст. [54].

Преимуществом перорального применения магния/калия в форме аспартатов/аспарагинатов является интенсификация процессов образования мочевины в миокарде, приводящая к снижению гипераммониемии и, соответственно, к уменьшению площади ишемического повреждения миокарда. Действительно, повышенные уровни мочевой кислоты в крови ассоциированы с 3-ым увеличением риска сердечнососудистой смертности, хронической сердечной недостаточности и 9-кратным риском аритмии [55], а также с риском тахикардии и гипертрофии желудочков [56].

Препарат Панангин включает аспарагинаты калия и магния. При проведении нагрузочных фармакологических проб показана эффективность Панангина (5 таб./сут) у **пациентов молодого возраста с миокардиодистрофией. В результате приема Панангина** наблюдалось увеличение амплитуды Т-зубцов в большинстве отведений (p<0.01) и увеличение переносимости физических упражнений [57, 58].

Препарат Панангин выпускается в таблетках и в ампулах (концентрат для приготовления раствора для медленной капельной инфузии, 20 кап. /мин). Внутривенное введение Панангина проводится строго по предписанию врача в условиях стационара.

Панангин® и Панангин® Форте выпускаются в таблетках, покрытых пленочной оболочкой. Панангин® содержит в 1 таблетке комбинацию органических солей калия аспарагината в количестве 158 мг (36 мг в пересчете на элементный калий) и магния аспарагината в количестве 140 мг (12 мг элементного магния). Панангин® Форте содержит в 1 таблетке калия аспарагината 316 мг(72 мг в пересчете на элементный калий) и магния аспарагината 280 мг(24 мг элементного магния). Таблетированные формы характеризуются хорошим профилем безопасности, так что длительность терапии препаратами Панангин и Панангин Форте может составлять 1-3 мес. и более [59].

Заключение

В практике врача-терапевта препараты калия и магния используются как для оказания неотложной помощи, так и для проведения длительной профилактики гипомagneзмии и гипокалиемии. Вследствие калийсберегающего эффекта магния дозирование калия в сочетанных препаратах калия/магния может быть существенно снижено (что повышает безопасность при длительном приёме, в т. ч. пожилыми пациентами). Не менее важным аспектом применения сочетанных препаратов калия/магния является снижение рисков побочных эффектов при фармакотерапии диуретиками, антиаритмическими препаратами, антибиотиками, антидепрессантами, нейролептиками, эстрогенами и др. Следует подчеркнуть, что калий и магний именно *нормализуют* тонус сосудов, т.е. способствуют снижению повышенного АД при гипертонии и повышению сниженного АД при гипотонии.

Литература

1. Громова О.А., Торшин И.Ю. Магний и «болезни цивилизации». Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2018. — 800 с. : ил. ; 25 см. — Библиогр. в конце кн. — 3000 экз. — ISBN 978-5-9704-4527-3
2. Bailey RL, Pac SG, Fulgoni VL 3rd, Reidy KC, Catalano PM. Estimation of Total Usual Dietary Intakes of Pregnant Women in the United States. JAMA Netw Open. 2019 Jun 5;2(6):e195967. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2019.5967. PMID:31225890
3. Lutz LJ, Gaffney-Stomberg E, Karl JP, Hughes JM, Guerriere KI, McClung JP. Dietary Intake in Relation to Military Dietary Reference Values During Army Basic Combat Training; a Multi-

- center, Cross-sectional Study. *Mil Med.* 2019 Mar 1;184(3-4):e223-e230. doi: 10.1093/milmed/usy153. PMID:29982620
4. Beaudart C, Locquet M, Touvier M, Reginster JY, Bruyere O. Association between dietary nutrient intake and sarcopenia in the SarcoPhAge study. *Aging Clin Exp Res.* 2019 Jun;31(6):815-824. doi: 10.1007/s40520-019-01186-7. Epub 2019 Apr 6. PMID:30955158
 5. Громова О.А., Калачева А.Г., Торшин И.Ю., Рудаков К.В., Грустливая У.Е., Юдина Н.В., Егорова Е.Ю., Лиманова О.А., Федотова Л.Э., Грачева О.Н., Никифорова Н.В., Сатарина Т.Е., Гоголева И.В., Гришина Т.Р., Курамшина Д.Б., Новикова Л.Б., Лисицына Е.Ю., Керимкулова Н.В., Владимировна И.С., Чекмарева М.Н. и др. Недостаточность магния - достоверный фактор риска коморбидных состояний: результаты крупномасштабного скрининга магниевого статуса в регионах россии. *Фарматека.* 2013. № 6 (259). С. 115-129.
 6. Wu X, Ackermann U, Sonnenberg H. Hypertension development in Dahl S and R rats on high salt-low potassium diet: calcium, magnesium and sympathetic nervous system. *Clin Exp Hypertens.* 1998;20(7):795-815.
 7. Rubenowitz E, Landin K, Wilhelmsen L. Skeletal muscle magnesium and potassium by gender and hypertensive status. *Scand J Clin Lab Invest.* 1998;58(1):47-54.
 8. Touyz RM, Milne FJ, Seftel HC, Reinach SG. Magnesium, calcium, sodium and potassium status in normotensive and hypertensive Johannesburg residents. *S Afr Med J.* 1987;72(6):377-381.
 9. Afridi HI, Kazi TG, Kazi N, Jamali MK, Arain MB, Jalbani N, Sarfaraz RA, Shah A, Kandhro GA, Shah AQ, Baig JA. Potassium, calcium, magnesium, and sodium levels in biological samples of hypertensive and nonhypertensive diabetes mellitus patients. *Biol Trace Elem Res.* 2008;124(3):206-24 doi.
 10. Panhwar AH, Kazi TG, Afridi HI, Talpur FN, Arain S, Kazi N. Distribution of potassium, calcium, magnesium, and sodium levels in biological samples of Pakistani hypertensive patients and control subjects. *Clin Lab.* 2014;60(3):463-474.
 11. Witteman JC, Grobbee DE, Derkx FH, Bouillon R, de Bruijn AM, Hofman A. Reduction of blood pressure with oral magnesium supplementation in women with mild to moderate hypertension. *Am J Clin Nutr.* 1994 Jul;60(1):129-35. PMID: 8017327.
 12. Itoh K, Kawasaki T, Uezono K. [Relationship of dietary intake of sodium, potassium, calcium and magnesium to blood pressure]. *Nihon Koshu Eisei Zasshi.* 1995;42(2):95-103.
 13. Joosten MM, Gansevoort RT, Mukamal KJ, Kootstra-Ros JE, Feskens EJ, Geleijnse JM, Navis G, Bakker SJ. Urinary magnesium excretion and risk of hypertension: the prevention of renal and vascular end-stage disease study. *Hypertension.* 2013;61(6):1161-7 doi.
 14. Юдина Н.В., Егорова Е.Ю., Гришина Т.Р., Калачева А.Г., Громова О.А. Сравнительная эффективность минеральной коррекции при лечении синдрома вегетативной дистонии у молодых в сочетании с артериальной гипотензией. *Земский врач.* 2013. № 4. С. 41-47. Judina N.V., Egorova E.Ju., Grishina T.R., Kalacheva A.G., Gromova O.A. Sravnitel'naja jeffektivnost' mineral'noj korrekcii pri lechenii sindroma vegetativnoj distonii u molodyh v sochetanii s arterial'noj gipotenziej. *Zemskij vrach.* 2013. № 4. S. 41-47.
 15. Iqbal S, Klammer N, Ekmekcioglu C. The Effect of Electrolytes on Blood Pressure: A Brief Summary of Meta-Analyses. *Nutrients.* 2019 Jun 17;11(6). pii: nu11061362. doi: 10.3390/nu11061362. PMID:31212974
 16. Fischer PW, Giroux A. Effects of dietary magnesium on sodium-potassium pump action in the heart of rats. *J Nutr.* 1987;117(12):2091-2095.
 17. Knopf M, Valcin A, Yang TS, Goldson H, Levowitz BS. Potassium flux in the heart and its relation to magnesium iron. *Bull N Y Acad Med.* 1971;47(10):1228.
 18. Громова О.А., Калачева А.Г., Торшин И.Ю., Гришина Т.Р., Юдина Н.В. Калийсберегающие свойства магния. *Кардиология,* 2013.-N 10.-С.38-48. Gromova O.A., Kalacheva A.G., Torshin I.Ju., Grishina T.R., Judina N.V. Kalijsberegajushhie svojstva magnija. *Kardiologija,* 2013.-N 10.-S.38-48.

19. Ferdous MZ, Mukherjee A, Nelson JW, Blatt PJ, Miller LN, Terker A, Staub O, Lin DH, McCormick JA. Mg(2+) restriction downregulates NCC through NEDD4-2 and prevents its activation by hypokalemia. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2019 Jul 31. doi: 10.1152/ajprenal.00216.2019. PMID:31364380
20. Чжу Вэньлин, Многоцентровое рандомизированное контролируемое исследование эффективности калия и магния аспарагината для лечения острого инфаркта миокарда в раннем периоде, *China J Cardiol*, February 2002, Vol.30 No.2, P. 82-87.
21. Reinhart RA, Broste SK, Spencer S, Marx JJ Jr, Haas RG, Rae P. Relation between magnesium and potassium concentrations in myocardium, skeletal muscle, and mononuclear blood cells. *Clin Chem*. 1992;38(12):2444-2448.
22. Kafka H, Langevin L, Armstrong PW. Serum magnesium and potassium in acute myocardial infarction. Influence on ventricular arrhythmias. *Arch Intern Med*. 1987;147(3):465-469.
23. Khan AM, Lubitz SA, Sullivan LM, Sun JX, Levy D, Vasani RS, Magnani JW, Ellinor PT, Benjamin EJ, Wang TJ. Low serum magnesium and the development of atrial fibrillation in the community: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2013;127(1):33-8.
24. Misialek JR, Lopez FL, Lutsey PL, Huxley RR, Peacock JM, Chen LY, Soliman EZ, Agarwal SK, Alonso A. Serum and dietary magnesium and incidence of atrial fibrillation in whites and in African Americans--Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Circ J*. 2013;77(2):323-9.
25. Chiuve SE, Korngold EC, Januzzi JL Jr, Gantzer ML, Albert CM. Plasma and dietary magnesium and risk of sudden cardiac death in women. *Am J Clin Nutr*. 2011;93(2):253-60 doi.
26. Gurfinkel E, Pazos AA, Mautner B. Abnormal QT intervals associated with negative T waves induced by antiarrhythmic drugs are rapidly reduced using magnesium sulfate as an antidote. *Clin Cardiol*. 1993;16(1):35-38.
27. Bachman DM. Oral magnesium ion shortens prolonged QTc interval. *J Clin Psychiatry*. 2003;64(6):733-734.
28. McBride BF, Min B, Kluger J, Guertin D, Henyan NN, Coleman CI, Silver BB, White CM. An evaluation of the impact of oral magnesium lactate on the corrected QT interval of patients receiving sotalol or dofetilide to prevent atrial or ventricular tachyarrhythmia recurrence. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2006;11(2):163-169.
29. Kurita T. Antiarrhythmic effect of parenteral magnesium on ventricular tachycardia associated with long QT syndrome. *Magnes Res*. 1994;7(2):155-157.
30. Whittaker JD, Downes F, Becker H, Garnham A, Wall M. Influence of Perioperative Serum Magnesium for Cardiac and Noncardiac Morbidity and Mortality Following Emergency Peripheral Vascular Surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2019 Feb;33(2):474-479. doi: 10.1053/j.jvca.2018.05.042. Epub 2018 May 28. PMID:30045811
31. Shiga T, Wajima Z, Inoue T, Ogawa R. Magnesium prophylaxis for arrhythmias after cardiac surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Med*. 2004;117(5):325-333.
32. Trekova NA, Andrianova MIu, Tolstova IA, Aksel'rod BA, Zaitseva SV, Morozov IuA. [Use of a potassium and magnesium asparaginate solution to maintain the balance of potassium and magnesium during cardiosurgical interventions under extracorporeal circulation]. *Anesteziol Reanimatol*. 2008;(5):17-21.
33. Zhi YF, Huang YS, Xu BS, Wang SR. [Clinical investigation of the protective effects of potassium magnesium aspartate against arrhythmia and its possible anti-oxidative mechanism]. *Zhongguo Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue*. 2007;19(11):662-666.
34. Manz M, Susilo R. [Therapy of cardiac arrhythmias. Clinical significance of potassium- and magnesium aspartate in arrhythmias]. *Fortschr Med Orig*. 2002;120(1):11-15.
35. Mancia G, Grassi G. Management of very elderly hypertensives: the HYVET study. *Aging Clin Exp Res*. 2008; 20(6):494-5.
36. Hollifield JW. Potassium and magnesium abnormalities: diuretics and arrhythmias in hypertension. *Am J Med*. 1984;77(5A):28-32.

37. Ayad RF, Assar MD, Simpson L, Garner JB, Schussler JM. Causes and management of drug-induced long QT syndrome. *Proc (Bayl Univ Med Cent)*. 2010;23(3):250-255.
38. Nagele P, Pal S, Brown F, Blood J, Miller JP, Johnston J. Postoperative QT interval prolongation in patients undergoing noncardiac surgery under general anesthesia. *Anesthesiology*. 2012;117(2):321-328.
39. Trinkley KE, Page RL 2nd, Lien H, Yamanouye K, Tisdale JE. QT interval prolongation and the risk of torsades de pointes: essentials for clinicians. *Curr Med Res Opin*. 2013;29(12):1719-26 doi.
40. Scorza FA, Albuquerque Md, Arida RM, Cysneiros RM. Serum levels of magnesium in sudden cardiac deaths among people with schizophrenia: hit or miss? *Arq Neuropsiquiatr*. 2012;70(10):814-816.
41. Fukai F, Murayama A. Association and dissociation of estrogen receptor with estrogen receptor-binding factors is regulated by Mg²⁺. *J Biochem*. 1984;95(4):1227-1230.
42. Ivan Y Torshin and Olga A Gromova. *Magnesium and Pyridoxine: Fundamental Studies and Clinical Practice*, 2011, ISBN: 978-1-60741-704-0, 175 pp.
43. Meng Y, Sun J, Yu J, Wang C, Su J. Dietary Intakes of Calcium, Iron, Magnesium, and Potassium Elements and the Risk of Colorectal Cancer: a Meta-Analysis. *Biol Trace Elem Res*. 2019 Jun;189(2):325-335. doi: 10.1007/s12011-018-1474-z. Epub 2018 Aug 31. PMID:30171595
44. Chinigarzadeh A, Muniandy S, Salleh N. Estrogen, progesterone, and genistein differentially regulate levels of expression of alpha-, beta-, and gamma-epithelial sodium channel (ENaC) and alpha-sodium potassium pump (Na⁽⁺⁾/K⁽⁺⁾-ATPase) in the uteri of sex steroid-deficient rats. *Theriogenology*. 2015;84(6):911-26 doi.
45. Громова О.А., Торшин И.Ю., Лиманова О.А., Громов А.Н., Керимкулова Н.В. Сравнительное исследование доказательной базы эффективности и безопасности применения пероральной и трансдермальной форм заместительной гормональной терапии эстрогенами у женщин в различные возрастные периоды. *Проблемы репродукции*, 2013.-N 6.- С.86-96.
46. Громова О.А., Торшин И.Ю., Томилова И.К. и др. Калий, магний и пиридоксин в контексте биологических эффектов эстрогенов. *Гинекология*. 2017; 19 (3): 30–39. DOI: 10.26442/2079-5696_19.3.30-39
47. Pisarenko OI, Serebriakova LI, Tsikitishvili OV, Studneva IM. [Attenuation of irreversible rat heart injury by reperfusion with metabolic protectors]. *Biomed Khim*. 2008;54(6):659-670.
48. Firoz M, Graber M. Bioavailability of US commercial magnesium preparations. *Magnes Res*. 2001 Dec;14(4):257-62. PubMed PMID: 11794633.
49. Mühlbauer B, Schwenk M, Coram WM, Antonin KH, Etienne P, Bieck PR, Douglas FL. Magnesium-L-aspartate-HCl and magnesium-oxide: bioavailability in healthy volunteers. *Eur J Clin Pharmacol*. 1991;40(4):437-8. PubMed PMID: 2050185.
50. Schuchardt JP, Hahn A. Intestinal Absorption and Factors Influencing Bioavailability of Magnesium-An Update. *Curr Nutr Food Sci*. 2017 Nov;13(4):260-278. doi: 10.2174/1573401313666170427162740. Review. PubMed PMID: 29123461; PubMed Central PMCID: PMC5652077.
51. Wu G, Tian H, Han K, Xi Y, Yao Y, Ma A. Potassium magnesium supplementation for four weeks improves small distal artery compliance and reduces blood pressure in patients with essential hypertension. *Clin Exp Hypertens*. 2006 Jul;28(5):489-97. PubMed PMID: 16820345.
52. Franzoni F, Santoro G, Carpi A, Da Prato F, Bartolomucci F, Femia FR, Prattichizzo F, Galetta F. Antihypertensive effect of oral potassium aspartate supplementation in mild to moderate arterial hypertension. *Biomed Pharmacother*. 2005 Jan-Feb;59(1-2):25-9. PMID: 15740932.
53. Wirell MP, Wester PO, Stegmayr BG. Nutritional dose of magnesium in hypertensive patients on beta blockers lowers systolic blood pressure: a double-blind, cross-over study. *J Intern Med*. 1994 Aug;236(2):189-95. PubMed PMID: 7913949.

54. Dyckner T, Wester PO. Effect of magnesium on blood pressure. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1983 Jun 11;286(6381):1847-9. PMID: 6407598
55. Zhu L, Wang J, Wang Y, Jia L, Sun K, Wang H, Zou Y, Tian T, Liu Y, Zou J, Hui R, Yuan Z, Song L. Plasma Uric Acid as a Prognostic Marker in Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy. *Can J Cardiol*. 2015;31(10):1252-8 doi.
56. Cicero AF, Rosticci M, Tocci G, Bacchelli S, Urso R, D'Addato S, Borghi C. Serum uric acid and other short-term predictors of electrocardiographic alterations in the Brisighella Heart Study cohort. *Eur J Intern Med*. 2015;26(4):255-8 doi.
57. Давидович И.М., Мостовский В.Ю., Кузнецова И.А., Скидан В.И. Панангин и хлорид калия: сравнительная эффективность при проведении нагрузочных фармакологических проб у пациентов молодого возраста с миокардиодистрофией. *Вестник аритмологии*. 2000. № 16. С. 50-53. Davidovich I.M., Mostovskij V.Ju., Kuznecova I.A., Skidan V.I. Panangin i hlorid kalija: sravnitel'naja jeffektivnost' pri provedenii nagruzochnyh farmakologicheskikh prob u pacientov mladogo vozrasta s miokardiodistrofiej. *Vestnik aritmologii*. 2000. № 16. S. 50-53.
58. Крючкова Т.А., Барзасекова С.А., Романова Т.А., Петровская Т.Ю., Кириенко А.И. Клиническое значение применения Панангина у детей с недифференцированными диспластическими заболеваниями соединительной ткани. *Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация*. 2013. Т. 21. № 4 (147). С. 77-82. Krjuchkova T.A., Barzasekova S.A., Romanova T.A., Petrovskaja T.Ju., Kirienko A.I. Klinicheskoe znachenie primeneniya Panangina u detej s nedifferencirovannymi displasticheskimi zabolevanijami soedinitel'noj tkani. *Nauchnye vedomosti Belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta. Serija: Medicina. Farmacija*. 2013. T. 21. № 4 (147). S. 77-82.
59. Панангин® (Panangin®) инструкция по применению. Видаль, справочник лекарственных средств, 2019, https://www.vidal.ru/drugs/panangin_642, доступ 20.08.2019.

Громова О.А.^{1,2,4}, Торшин И.Ю.^{1,2}, Калачева А.Г.³, Гришина Т.Р.³, Сардарян И.С.⁴, Рудаков К.В.^{1,2}, Галустян А.Н.⁴

Громова Ольга Алексеевна – д-р мед. наук, проф., в.н.с., научный руководитель Института Фармакоинформатики, ФИЦ «Информатика и Управление» РАН, Адрес: 119333, Москва, ул. Вавилова, 42, Телефон: +7(916) 108-09-03 e-mail: unesco.gromova@gmail.com, сайт: pharmacoinformatics.ru; <http://bigdata-mining.ru>, Научный сотрудник Центра хранения и анализа больших данных, МГУ, Россия, РИНЦ SPIN-код: 6317-9833, AuthorID: 94901, Scopus Author ID: 7003589812, ORCID iD <https://orcid.org/0000-0002-7663-710X>, WOS ID J-4946-2017

Торшин И.Ю., Торшин Иван Юрьевич, к.х.н., с.н.с. Институт Фармакоинформатики, ФИЦ «Информатика и Управление» РАН, Адрес: 119333, Москва, ул. Вавилова, 42, Телефон: (499) 135-2489 Scopus Author ID: 7003300274, РИНЦ SPIN-код: 1375-1114, AuthorID: 54104, ORCID iD 0000-0002-2659-7998, WOS ID C-7683-2018, Scopus AuthorID : 7003300274, <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=7003300274>

Калачева А.Г. Калачева Алла Геннадьевна к.м.н., доцент кафедры фармакологии ФГБОУ ВО ИвГМА Минздрава РФ, Адрес: 153000, Иваново, Шереметевский пр., 8, Телефон: (4932) 41-65-25. **Ivanovo, Sheremetevskiy pr. 8, Tel. (84932) 30-1766**
ORCID <https://orcid.org/0000-0001-6144-5781>

Гришина Т.Р., Гришина Татьяна Романовна, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ивановская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации 153012, Российская Федерация, Ивановская область, г. Иваново, Шереметевский проспект, 8, телефон: (493)2301766 SPIN-код: 1241-0701, ORCID ID 0000-0002-1665-1188, AURNOR ID: 113019

Сардарян И.С. Сардарян Иван Суренович, кандидат медицинских наук, доцент кафедры фармакологии с курсом клинической фармакологии и фармакоэкономики ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический университет» МЗ РФ, Адрес: 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская 2, SPb, Litovskaya, 2, Телефон: +7 (812) 416-54-04; +7 (812) 542-80-14. E-mail: i.sardaryan@mt.clinic

РИНЦ: SPIN-код автора: 9522-9761, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-1528-411X>

SCOPUS: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57200672112>

Рудаков К.В. Рудаков Константин Владимирович, акад. РАН, директор института Фармакоинформатики Федерального Исследовательского Центра Информатика и Управление РАН, зав. кафедрой интеллектуальные системы МФТИ, Адрес: 119333, г. Москва, ул. Вавилова, д. 44, корп. 2. www.ipiran.ru

Галустян Анна Николаевна, кандидат медицинских наук, доцент, зав. кафедрой фармакологии с курсом клинической фармакологии и фармакоэкономики ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический университет» МЗ РФ, Адрес: 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская 2, SPb, Litovskaya, 2, Телефон: +7 (812) 416-54-04; +7 (812) 542-80-14. E-mail: klinika.spb@gmail.com

РИНЦ SPIN-код: 7190-2147, **РИНЦ AuthorID:** 19199, **Scopus Author ID:** 6701491872,

ORCID iD <https://orcid.org/0000-0003-3172-5621>, **WOS Research ID** B-6288-2016