

Клиническая фармакология и лекарственные средства

© СПАСОВ А.А., КОСОЛАПОВ В.А., 2017
УДК 615:546.46:547.466.63

Спасов А.А., Косолапов В.А.

ПРИМЕНЕНИЕ МАГНИЯ L-АСПАРАГИНАТА И КОМБИНАЦИЙ СОЛЕЙ МАГНИЯ С ВИТАМИНОМ В₆ В МЕДИЦИНЕ

ГБОУ ВПО "Волгоградский государственный медицинский университет" Минздрава России, 400131, г. Волгоград

♦ Магний — один из важнейших макроэлементов, универсальный регулятор биохимических и физиологических процессов, он является кофактором ферментов, участвует в энергетическом, пластическом и электролитном обмене, в регуляции клеточного роста, синтезе белка и др. Во многих странах остро стоит проблема дефицита магния. Для восполнения его применяются препараты неорганических и органических солей магния. Эффективными препаратами являются аспарагиновые соли магния, такие как магния DL-аспарагинат, калия и магния DL-аспарагинат, калия и магния L-аспарагинат и магния L-аспарагината гидрохлорид. Другим облигатным фактором является витамин В₆ (пиридоксин), который так же, как и магний, играет важную роль в основных процессах метаболизма и оказывает благоприятное влияние на ЦНС. Витамин В₆ способствует повышению всасывания магния в кишечнике, улучшает его транспорт в клетки и процессы внутриклеточного накопления, потенцирует фармакологические эффекты магния. В свою очередь, магний способствует активации витамина В₆ в печени. Таким образом, целесообразно сочетанное применение магния и витамина В₆.

Ключевые слова: магний; аспарагиновая кислота; магния аспарагинат; витамин В₆; пиридоксин.

Для цитирования: Спасов А.А., Косолапов В.А. Применение магния L-аспарагината и комбинаций солей магния с витамином В₆ в медицине. *Российский медицинский журнал*. 2017; 23 (2): 89—95.
DOI <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2106-2017-23-2-89-95>

Для корреспонденции: Косолапов Вадим Анатольевич, доктор мед. наук профессор кафедры фармакологии ГБОУ ВПО "Волгоградский государственный медицинский университет" Минздрава России, 400131, Волгоград, E-mail: vad-ak@mail.ru

Spasov A.A., Kosolapov V.A.

THE APPLICATION OF MG-L-ASPARAGINATE AND COMBINATIONS OF MG SALTS WITH VITAMIN B₆ IN MEDICINE

The Volgogradskiy state medical university of Minzdrav of Russia, 400131, Volgograd, Russian Federation

♦ The magnesium is one of the most important microelements, a universal regulator of biochemical and physiological processes. This microelement is a co-factor of enzymes and participates in energetic, plastic and electrolyte metabolism, in regulation of cell growth, synthesis of protein, etc. In many countries the magnesium deficiency is a burning problem. The medications of non-organic and organic salts of magnesium are used for supplying it. The efficient medications are such asparaginic salts of magnesium as magnesium DL-asparaginate, potassium and magnesium L-asparaginate and magnesium L-asparaginate hydrochloride. The other obligate factor is vitamin B₆ (pyridoxine) that as magnesium plays important role in main processes of metabolism and benevolently effects the central nervous system. The vitamin B₆ supports increasing absorption of magnesium in intestine ameliorates its transportation into cells and processes of intra-cellular accumulation and potentates pharmacological effects of magnesium. By-turn, magnesium supports activation of vitamin B₆ in liver. Therefore, it is appropriate to apply jointly magnesium and vitamin B₆.

Keywords: magnesium; asparaginic acid; magnesium asparaginate; vitamin B₆; pyridoxine.

For citation: Spasov A.A., Kosolapov V.A. The application of Mg-L-asparaginate and combinations of Mg salts with vitamin B₆ in medicine. *Rossiiskii meditsinskii zhurnal (Medical Journal of the Russian Federation, Russian journal)*. 2017; 23(2): 89—95 (In Russ.). DOI <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2106-2017-23-2-89-95>

For correspondence: Vadim A. Kosolapov, doctor of medical sciences, professor of the chair of pharmacology the Volgogradskiy state medical university of Minzdrav of Russia, 400131, Volgograd, Russian Federation, E-mail: vad-ak@mail.ru

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received 29.09.16
Accepted 25.10.16

Введение

Магний — это важнейший макроэлемент. По своему содержанию в организме человека он занимает четвертое место после натрия, калия и кальция, а по содержанию в клетке уступает только калию. Магний составляет 0,027% по массе, что соответствует 21—28 г у взрослого человека [1]. Магний является универсальным регулятором биохимических и физиологических процессов, что определяется прежде всего его кофакторной ролью в ферментах [2] и модулирующей функцией в ионных каналах. Он участвует в энергетическом, пластическом

и электролитном обмене, выступает как регулятор клеточного роста, необходим для синтеза белка [3].

По рекомендациям ВОЗ и данным Немецкого общества магниологов, нормальное содержание магния в плазме взрослого человека составляет 0,76—1,2 ммоль/л, оптимальным является уровень более 0,8 ммоль/л [4]. При этом уровень 0,5—0,7 ммоль/л свидетельствует об умеренной, а уровень ниже 0,5 ммоль/л — о выраженной недостаточности магния в организме [5].

Проблема дефицита магния [Недостаточность магния E61.2 по МКБ-10] стоит достаточно остро в совре-

менном мире, что связано с высоким уровнем стресса, нерациональной диетой, наличием сопутствующих заболеваний и др. В США в общей популяции гипомagneзием встречается у 2,5—15% [6], а в Германии — у 14% населения [7]. По данным разных авторов, у новорожденных, находящихся в палатах интенсивной терапии, частота гипомagneзием составляет от 11 до 22% случаев [8]. У больных алкоголизмом дефицит магния наблюдается в 30% случаев [9]. Среди патологии элементного статуса у населения России недостаточность магния занимает лидирующую позицию наряду с распространенностью дефицита йода, кальция, цинка, селена [10]. Дефицит магния может быть первичным (генетически обусловленным) и вторичным (алиментарным, ятрогенным) [11]. К нарушению гомеостаза магния ведут генетические дефекты транспортирующих магниевых систем, которые функционируют в клетках кишечного и почечного эпителия [12]. Дефицит магния возникает в результате изменения функционального состояния организма, например, при некоторых патологических состояниях (сахарный диабет [13], алкоголизм [9], стресс, хроническая сердечная недостаточность [14], болезни почек [15]), как следствие применения некоторых лекарственных средств (диуретики [16], сердечные гликозиды [17], аминогликозиды [18]).

Фармакологическая коррекция дефицита магния

Для восполнения дефицита магния в России и за рубежом широко применяются различные препараты солей магния как неорганического, так и органического происхождения, а также комбинированные соли магния с витамином B₆ (табл. 1).

Фармакокинетика препаратов магния

При изучении всасывания в кишечнике различных солей магния М. Figoz и М. Graber (2001) выявили, что адсорбция магния хлорида, магния цитрата и магния аспарагината является достаточно высокой и практически не различается, в наименьшей степени адсорбируется в кишечнике магния оксид [19]. С. Coudray и соавт. (2005) исследовали биодоступность различных органических и неорганических солей магния при пероральном введении с использованием меченого изотопа ²⁶Mg [20]. Авторы показали, что биодоступность органических солей магния (магния аспарагината, магния пидолата, магния цитрата, магния глюконата и магния лактата) была выше, чем неорганических (магния оксида, магния хлорида, магния сульфата, магния карбоната). Наибольшую активность продемонстрировал магния глюконат [20]. В экспериментах Z. Kiss

Таблица 1

Зарегистрированные препараты магния

За рубежом	В России	
	отечественные	импортные
Неорганические соли		
Магния оксид (Mag-Ox400, Маох, Mag200, Uro-Mag)	Магния оксид	
Магния карбонат	Магния карбонат	
Магния сульфат (магния диаспорал, кормагнесин)	Магния сульфат (растворы для инъекции и инфузий)	Магния сульфат (магния диаспорал, кормагнесин) [52]
Магния хлорид (Slow-Mag, Chloromag, Mag-L-100) [17]		
Органические соли		
Магния глюконат (Almora, Magtrate, Magonate)		
Магния лактат (промагсан, Mg-Tab SR)		Магния лактат (промагсан)
Магния пироглютамат (Mag2)		
Магния оротат (магнерот) [53]		Магния оротат (магнерот)
Калия, магния цитрат (Relyte)		
Магния цитрат (магнесол, Citramag®)		Магния цитрат (магнесол)
В том числе аспарагинаты		
Магния L-аспарагината гидрохлорид (Magnesiocard, Emgecard, Trofocard, Magnesit, Maginex) [33]		
Калия, магния L-аспарагинат (кардилан) [32]	Калия, магния L-аспарагинат (аспаркам-L)	
Магния DL-аспарагинат (магниев 5-лонгорал, корадол) [30]		
Калия, магния DL-аспарагинат (панангин, паматон) [31]	Калия, магния DL-аспарагинат (аспаркам)	Калия, магния DL-аспарагинат (панангин)
Комбинации с витамином B₆		
Магния хлорид с витамином B ₆ (Chloromag B ₆)		
Магния лактат с витамином B ₆ (Magne B ₆)	Магния лактат с витамином B ₆ (магнелис)	Магния лактат с витамином B ₆ (магне B ₆) [38, 40]
Магния цитрат с витамином B ₆ (Magne B ₆ Forte)		Магния цитрат с витамином B ₆ (магне B ₆ форте)
Магния DL-аспарагинат с витамином B ₆ (филомаг B ₆)		
Лактомаг B ₆		

(2006), напротив, биодоступность магния хлорида превосходила таковую магния глюконата, магния цитрата, магния fumarата, магния глицината, магния L-лактата, магния аспарагината, магния салицилата, магния карбоната и магния гидроксида [21]. При этом наименьшей биодоступностью обладали магния карбонат и магния гидроксид [21]. Очевидно, что биодоступность неорганических солей магния может напрямую быть связана с их растворимостью. Магния хлорид хорошо растворим в воде, при этом соль обладает высокой биодоступностью при пероральном введении. Магния оксид крайне малорастворим, хотя и содержит элементарного магния больше, чем другие соли [21].

Величина биодоступности органических солей магния также может зависеть и от роли хелатирующих агентов. В различных исследованиях было выявлено, что некоторые органические кислоты и витамины повышают абсорбцию ионов магния в кишечнике и сокращают их потери с мочой, поэтому, используя меньшие дозы магния, можно получить хороший терапевтический эффект [22]. Так, L-аспарагиновая кислота способствует поступлению калия и магния внутрь клетки [23, 24] и повышает его биодоступность.

На биодоступность солей магния могут влиять некоторые витамины. Так, всасывание ионов магния повышается при приеме витаминов D, B₂ и B₆ [22, 25]. В ряде исследований показано, что витамин B₆ ускоряет проникновение магния внутрь клетки и необходим для его внутриклеточной кумуляции [26, 27]. Исследования P. Majumdar и L. Boylan (1989) также показали, что витамин B₆ способствует более быстрому накоплению ионов магния в различных тканях, а скорость кумуляции зависит от дозы пиридоксина, вводимой исследуемым животным [26].

При изучении сравнительной биодоступности органических солей магния в условиях алиментарной гипомagneзмии установлено, что при пероральном введении органические соли магния компенсировали гипомagneзмию. При этом магния L-аспарагинат обладал наиболее высокой активностью, особенно в комбинации с витамином B₆. В зависимости от величины полной компенсации системного алиментарного дефицита магния в эритроцитах исследуемые соли проранжированы в следующем порядке: магния L-аспарагинат с витамином B₆ > магния лактат с витамином B₆ (магне B₆) = магния L-аспарагинат > магния тауринат > магния DL-аспарагинат > калия, магния DL-аспарагинат (аспаркам) > магния DL-глутамат > магния DL-пироглутамат > магния глицинат > магния D-аспарагинат > магния цитрат > магния L-глутамат > магния оротат (Магнерот®) > магния лактат > магния сукцинат [28].

Аспарагинат магния в клинической практике

L-аспарагиновая кислота как эндогенная аминокислота относится к обменно-активным глюконопластическим аминокислотам. Из-за ее особенного аффинитета она проникает в клетку и участвует в обмене веществ. H. Nieper и K. Blumberger внедрили ее в клинику как "транспортера электролитов" [29]. В 1958 г. появились работы школы H. Laborit, в которых показана высокая эффективность калий-магниевой соли аспарагиновой кислоты при экспериментально вызванном инфаркте миокарда, гипоксии и состояниях, сопровождающихся накоплением в организме аммиака и недоокисленных

продуктов обмена [23, 24]. Как было показано в работах этих и ряда других авторов, аспарагиновая кислота, включаясь в цикл Кребса, нормализует нарушенные соотношения трикарбоновых кислот, активно участвует в синтезе АТФ и способствует поступлению калия и магния внутрь клетки [23, 24].

На основании данных о способности аспарагиновой кислоты повышать проникновение калия и магния внутрь клетки было разработано и внедрено в клиническую практику несколько препаратов, содержащих аспарагиновую соль магния (см. табл. 1), таких как магния DL-аспарагинат (магния 5—лонгорал, карадол) [30], калия, магния DL-аспарагинат (панангин, паматон, калия и магния аспарагинат) [31], калия, магния L-аспарагинат (кардилан, аспаркам-L) [32] и магния L-аспарагината гидрохлорид (Magnesiocard, Emgecard, Trofocard, Magnesit, Maginex) [33].

Применяемые в настоящее время препараты карадол, магния 5-лонгорал представляют собой рацемическую смесь L- и D-стереоизомеров аспарагината магния. Вместе с тем известно, что в организме человека могут усваиваться и вовлекаться в биохимические процессы только L-изомеры аминокислот. D-аминокислоты, попадая в организм, метаболизируются в α-оксикислоты оксидазой D-аминокислот или оксидазой D-аспарагиновой кислоты [34]. Предполагается, что использование в магния аспарагинате в качестве хелатирующего агента L-аспарагиновой кислоты, а не ее рацемата способствует лучшему проникновению ионов магния во внутриклеточное пространство и как следствие — устранению внутриклеточного дефицита данного катиона [35].

К распространенным в России рацемическим препаратам калия, магния DL-аспарагината относятся панангин, паматон и калия, магния аспарагинат. Активные исследования этих препаратов начались в 1960-х годах. Калия, магния DL-аспарагинат был успешно применен в клинических условиях при остром инфаркте миокарда, передозировке дигиталиса, гипокалиемии и ряде других патологических состояний [36]. В настоящее время эти препараты активно используются в клинической практике при хронических заболеваниях сердца (сердечная недостаточность, состояние после инфаркта миокарда), нарушениях сердечного ритма (в первую очередь желудочковые аритмии), при лечении сердечными гликозидами, в заместительной терапии при недостатке магния/калия в пище [37].

Также была создана и применяется L-изомерная форма аспарагината калия и магния (аспаркам-L). В проведенных клинических исследованиях доказана эффективность аспаркама-L в комплексном лечении острого инфаркта миокарда; рекомендовано использовать его в качестве препарата корректора гипомagneзмии и гипокалиемии в комплексном лечении ИБС и аритмий [36]. В настоящее время аспаркам-L, как и другие магниесодержащие средства, рекомендовано назначать при гипокалиемии, в том числе при применении петлевых диуретиков, в составе комплексной терапии при сердечной недостаточности, ИБС, при нарушениях сердечного ритма (в том числе при инфаркте миокарда, интоксикации сердечными гликозидами).

В ряде стран были зарегистрированы препараты магния L-аспарагината гидрохлорида: в Германии с 1977 г. Magnesiocard, в Австрии Emgecard, в Греции Trofocard, в ЮАР Magnesit и в США Maginex) [33].

Комбинации органических солей магния с витамином В₆ в клинической практике

Витамин В₆ (пиридоксин), так же, как и магний, играет важную роль в основных процессах метаболизма и оказывает благоприятное влияние на ЦНС. Пиридоксин принимает участие в обмене аминокислот, синтезе нейромедиаторов и ферментов, оказывает нейро-, кардио- и гепатотропное, а также гемопозитическое действие.

Рядом работ установлено, что витамин В₆ способствует повышению всасывания магния в кишечнике, улучшает его транспорт в клетки и процессы внутриклеточного накопления, потенцирует фармакологические эффекты магния [3, 38]. В свою очередь магний способствует активации витамина В₆ в печени. Таким образом, целесообразно сочетанное применение магния и витамина В₆.

Известно, что успех лечения любого заболевания зависит от приверженности пациентов к терапии, которая в свою очередь, особенно при хронической патологии, зависит от удобства применения тех или иных лекарственных форм. Исходя из этого факта предпочтение желательно отдавать фиксированным комбинациям магния и витамина В₆.

В настоящее время в клинической практике применяется несколько комбинированных препаратов магния с витамином В₆ (см. табл. 1).

В частности, препарат магне В₆, в состав которого входит магния лактат дигидрат (470 мг) и пиридоксина гидрохлорид (5 мг), в виде монотерапии рекомендуется при таких симптомах магниевых дефицита, как установленный дефицит магния (изолированный или связанный с другими дефицитными состояниями), нарушения сна, повышенная нервная возбудимость, состояния физического и умственного переутомления, боли и спазмы мышц, астения. Патогенетически обосновано применение препарата в составе комплексной терапии состояний, связанных с нарушением энергетического, пластического и электролитного обмена или приводящих к ним, таких как травмы, инфекции, полиурическая стадия почечной недостаточности, гиперпаратиреоз, гипертиреоз, гиперкальциемия, первичный альдостеронизм; аритмии, гипертоническая болезнь, инфаркт миокарда, атеросклероз, инсульт, диабетический ацидоз; деменции, неврозы, эпилепсия и судорожные состояния; минимальная мозговая дисфункция у детей и подростков (особенно в сочетании с гиперактивностью и расторможенностью), аутизм; болезни зависимости (хронический алкоголизм, наркомания, никотиновая зависимость); невынашивание плода и угроза прерывания беременности (особенно II и III триместры беременности, при патологии вероятность гипомagneмизма резко возрастает); избыточная лактация; предменструальный синдром; остеопороз, переломы костей; дефицит витамина D (рахит и спазмофилия у детей, остеопения); острый и хронический панкреатит; наследственная гипопаратиреоз; мочекаменная болезнь; длительная терапия диуретиками; бронхиальная астма, иммунологический дефицит; интоксикации свинцом, алюминием, никелем, бериллием, кадмием; лечение цитостатиками, иммунодепрессантами, циклоспорином (угнетение канальцевой реабсорбции магния) [38].

В исследовании, проведенном в Ивановской государственной медицинской академии, магне В₆ эффективно устранял у детей основные симптомы минимальной мозговой дисфункции, в том числе дефицит внимания,

являющийся обязательным симптомом синдрома хронической усталости (СХУ) [39]. Эффективность и хорошая переносимость данной комбинации показана при многих симптомах, наблюдающихся у больных СХУ. Комбинация восстанавливала запасы внутриклеточного магния у детей с гипервозбудимостью и нормальным уровнем магния в крови, приводя к снижению агрессивности, гипертонуса, спазма и миоклонии и повышению концентрации внимания [40]. Благоприятное влияние магне В₆ отмечено у пациентов с тревожно-депрессивными состояниями [41] и гиперкинетически-гипотоническими синдромами [42].

Безопасность препаратов магния и комбинаций с витамином В₆

Параметры острой токсичности различных органических и неорганических солей магния неоднозначны. Так, в эксперименте на мышах при внутрибрюшинном введении менее токсичными оказались органические соли магния: величина ЛД₅₀ для магния глютамата составила 1370 мг/кг [43], для магния никотината — 1400 мг/кг [43], при этом величина ЛД₅₀ для магния хлорида составила 775 мг/кг [44] и для магния гидроксида — 815 мг/кг [45]. В условиях перорального введения, напротив, параметры острой токсичности органических и неорганических солей магния практически не различались: величина ЛД₅₀ для магния L-аспарагината гидрохлорида тригидрата составила 6,9 г/кг [33], для магния глютамата — 6,6 г/кг [45], для магния гидроксида — 8,5 г/кг [45]. При этом, ориентируясь на классификацию уровня токсичности веществ [46], все изучаемые соли магния можно отнести к классу умеренно токсичных веществ.

Сравнительное изучение острой токсичности органических солей магния в условиях внутрибрюшинного введения позволило расположить их в следующем порядке: магния L-аспарагинат ≥ магния цитрат ≥ магния DL-аспарагинат ≥ магния лактат ≥ магния сукцинат = магния тауринат [47]. При пероральном введении среди изучаемых солей менее токсичным также оказался магния L-аспарагинат. При этом величина ЛД₅₀ при однократном пероральном введении исследуемых солей была выше 1,5 г/кг (табл. 2), что позволяет в соответствии с классификацией токсичности веществ [46] отнести их к классу умеренно токсичных. Данные об острой токсичности в сравнительном аспекте представлены в табл. 2.

По данным Н. Classen [33], интенсивные токсикологические тесты магния-L-аспарагината гидрохлорида (магнезиокард) доказали высокий уровень его безопасности: при однократном пероральном введении величина ЛД₅₀ составила 6,8, 6,9 и 4,5 г/кг соответственно у крыс, мышей и собак, что эквивалентно 600, 670 и 440 мг Mg²⁺ на 1 кг массы тела. После однократного внутривенного введения ЛД₅₀ составляла 216 мг/кг у крыс, что соответствовало 21 мг Mg²⁺/кг. Смерть наступала от паралича дыхания вследствие нервно-мышечной блокады, что характерно и для других солей магния. Токсичность после курсового введения (дозировка и длительность терапии не приведены) изучалась у крыс и собак; установлено, что основные побочные эффекты — это легкая обратимая диарея и рвота у собак, а также снижение прибавки массы тела. Отмечено, что в моче не выявлено алкалоза, характерного для некоторых солей магния, в частности для MgCl₂, который по данным ряда исследований был и в целом более токсичен,

Таблица 2

Сравнительные параметры острой токсичности (LD₅₀) органических и неорганических солей магния

Соли магния	Лабораторные животные	
	крысы	мыши
Неорганические		
Магния гидроксид	2780 мг/кг (в/б) [45] 8500 мг/кг (per os) [45]	8500 мг/кг (per os) [45] 815 мг/кг (в/б) [45]
Магния карбонат	8000 мг/кг (per os) [54]	7000 мг/кг (per os) [54] 1033 мг/кг (в/б) [54]
Магния сульфат	1200 мг/кг (п/к) [56]	645 мг/кг (п/к) [55]
Магния тиосульфат		850 мг/кг (п/к)
Магния тиосульфат, гексагидрат		35 мг/кг (в/б) [45]
Магния хлорид	2800 мг/кг (per os) [45, 57]	850 мг/кг (п/к) [45] 400 мг/кг (в/в) [45] 4700 мг/кг (per os) [45] 14 мг/кг (в/в) [57] 1338 мг/кг (в/б) [57]
Магния хлорид гексагидрат	7333,3 мг/кг (per os) [58];	7600 мг/кг (per os) [44] 775 мг/кг (в/б) [44] 4666,7 мг/кг (per os) [58] 916, 7 мг/кг (в/б) [58]
Органические		
Магния адипат (адипинат)		180 мг/кг (в/в) [45]
Магния ацетат		111 мг/кг (в/в) [45]
Магния L-глутамат		6600 мг/кг (per os) [45] 1370 мг/кг (в/б) [43]
Магния глюконат		321 мг/кг (в/в) [45]
Магния лактат		LD ₅₀ 45 мг/кг (в/в) [59] 937,6 мг/кг (в/б) [47]
Магния никотинат		1400 мг/кг (в/б) [43]
Магния тауринат		905,4 мг/кг (в/б) [47]
Магния фумарат		LD ₅₀ 1394 мг/кг (per os) [45]
Магния цитрат, моногидрат	375 мг/кг (в/б)	1080,14 мг/кг (в/б) [47]
Магния сукцинат		722,56 мг/кг (в/б) [47]
В том числе аспарагинаты		
Магния L-аспарагинат		11,8 (per os) [47] 1468,58 мг/кг (в/б) [47]
Магния L-аспарагинат с витамином B ₆		9,97 г/кг (per os) [47]
Магния L-аспарагината гидрохлорид тригидрат	6,8 г/кг (в/б) [33]	6,9 г/кг (в/б) [33]
Калий, магний DL-аспарагинат	96 г/кг (в/б) [60]	161 г/кг (per os) [60]
	8591 мг/кг (в/в) [60]	80 г/кг (в/б) [60] 8812 мг/кг (в/в) [60]
Калия, магния DL-аспарагинат в виде аспаркама и панангина		3,02 (2,47—3,68) г/кг (в/б) [61] 11,5 (9,30—14,14) г/кг (per os) [61]
Калия, магния L-аспарагинат	> 10 г/кг (per os) [45] > 2 г/кг (в/б) [45] 6902 мг/кг (п/к) 619 мг/кг (в/в) [45]	> 10 г/кг (per os) [45] 4226 мг/кг (п/к) [45] 817 мг/кг (в/в) [45]

Примечание. LD₅₀ (lowest published lethal dose) — наименьшая летальная доза соединений по данным литературы. в/б — внутрибрюшинно, п/к — подкожно, в/в — внутривенно.

чем магния L-аспарагината гидрохлорид [48]. Репродуктивность изучали на крысах, получавших магниевую дефицитную диету с повышенным содержанием магнитокарда (доза не указана). Установлено, что при недополучении магния L-аспарагината гидрохлорида фетотоксичность была гораздо выше, чем при его передозировке. При недополучении магнитокарда на фоне магниевых дефицитной диеты у потомства отмечалось снижение прибавки массы тела, а также содержания магния и кальция в костях скелета. Исследование тератогенности проводилось на талидомид-чувствительных новозеландских кроликах при ежедневном введении до 1710 мг Mg²⁺ на 1 кг массы тела и тератогенного потенциала выявлено не было. Мутагенной активности не отмечено в стандартизированном тесте Эймса с использованием пяти тестовых родов, с применением и без применения метаболической активации, а также в микроядерном тесте у мышей [33]. Канцерогенность магнитокарда авторами не изучалась, что было обосновано данными об отсутствии мутагенности и канцерогенности у компонентов препарата — магния хлорида, MgCl₂ [49] и L-аспарагината [50].

В клинических исследованиях, проведенных с участием 18 здоровых добровольцев в возрасте 23—35 лет, которые получали богатую магнием диету, включавшую 5 мг магния DL-аспарагината в день в течение 13 дней (принимая во внимание 7% содержание магния в препарате, количество аспартата составляло примерно 4,6 мг) [49], не было выявлено значительных изменений в картине крови, клинических лабораторных анализах, а также показателей ЭКГ.

В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании, проведенном в 60-х годах прошлого века, участвовали 145 пациентов с синдромом усталости в возрасте 15—70 лет, 66 пациентов принимали ежедневно 8 таблеток, содержащих 500 мг калия, магния аспарагината (суточная доза 4000 мг), в течение 18 мес, побочных эффектов не выявлено [51]. Принимая во внимание содержание 4% магния в препарате, количество аспартата составляло примерно 3800 мг/день в течение 18 мес.

Заключение

Приведенные данные свидетельствуют о том, что создание новых препаратов для коррекции дефицита магния является обоснованным и актуальным для современной медицины, наиболее перспективной можно счи-

тать комбинацию L-изомера аспарагиновой соли магния с витамином В₆. Учитывая имеющиеся в литературе данные о токсикологии и безопасности солей магния, аспарагиновой кислоты и витамина В₆, расширенное изучение токсичности разрабатываемой комбинации "магния L-аспарагината пиридоксин" является нецелесообразным.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА (п.п. 2, 3—4, 6—9, 12—23, 26—27, 29—34, 40, 43—45, 48—51, 53, 55—57, 59—60 см. REFERENCES)

- Громова О.А., Кудрин А.В. Нейрохимия макро- и микроэлементов. М.: Алев-В; 2001.
- Былова Н.А. Калия и магния аспарагинат в практике терапевта. *Трудный пациент*. 2013; 11 (1): 21—4.
- Скальный А.В. Магний. *Энергия жизни, уверенность, сила*. М.: МедЭкспертПресс; 2004.
- Громова О.А., Гоголева И.В. Применение магния в зеркале доказательной медицины и фундаментальных исследований в терапии. Дефицит магния и концепция стресса. *Трудный пациент*. 2007; 5 (11): 29—38.
- Лабори А. Регуляция обменных процессов. Теоретические, экспериментальные, фармакологические и терапевтические аспекты. М.: Медицина; 1970.
- Спасов А.А. Магний в медицинской практике. Волгоград: Отрок; 2000.
- Иежица И.Н., Кравченко М.С., Харитонов М.В., Спасов А.А., Озеров А.А. Сравнительная биодоступность некоторых органических солей магния и магниесодержащих препаратов в условиях алиментарной гипомagneзмии. *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета*. 2007; 24 (4): 39—41.
- Спасов А.А., ред. *Фармакология стереоизомеров лекарственных веществ*. Волгоград: Изд-во ВолГМУ; 2001.
- Петров В.И., Бакумов П.А., Глинская А.В., Воронин С.П. Динамика состояния больных острым инфарктом миокарда при лечении аспаркамом-L, панангином и калия, магния аспарагинатом. *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета*. 2006; (4): 28—31.
- Шилов А.М., Мельник М.В. Применение препаратов магния для профилактики и лечения нарушений ритма сердца у больных с врожденным синдромом удлиненного QT-интервала. *Российский медицинский журнал*. 2002; 10 (2): 54.
- Громова О.А., Торшин И.Ю. Магний и пиридоксин: основы знаний. М.: Миклош; 2012.
- Громова О.А., Авдеев Т.В., Бурцев Е.М., Федотова Л.Э., Смирнов М.Б. Дефицит магния в контексте концепции элементного гомеостаза у детей с минимальной мозговой дисфункцией и его коррекция препаратом Магне В6. *Клиническая фармакология и терапия*. 1998; 7 (3): 52—8.
- Калинин В.В., Железнова Е.В., Рогачева Т.А., Соколова Л.В., Полянский Д.А., Земляная А.А. и др. Применение препарата Магне-В6 для лечения тревожно-депрессивных состояний у больных эпилепсией. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2004; 104 (8): 51—5.
- Пантелеева Г.П., Бондарь В.В., Красникова Н.И., Раюшкин В.А. Церебролизин и Магне-В6 в терапии побочных эффектов психотропных средств. *Журнал неврологии и психиатрии*. 1999; 99 (1): 37—41.
- Березовская И.В. Классификация химических веществ по параметрам острой токсичности при парентеральных способах введения. *Химико-фармацевтический журнал*. 2003; 37 (3): 32—4.
- Спасов А.А., Бугаева Л.И., Иежица И.Н., Кравченко М.С., Лебедева С.А., Озеров А.А. Сравнительное изучение острой токсичности органических солей магния. *Микроэлементы в медицине*. 2007; 8 (1): 2—4.
- Святов И.С., Шилов А.М., Максимова Л.А., Мельник М.В., Космодемьянский Л.В., Кравченко В.В. Синдром удлинения интервала Q-T у больных острым инфарктом миокарда: диагностика и лечение. *Российские медицинские вестники*. 2000; (1): 45—8.
- Голубева М.И., Орлова Т.М., Шашкина Л.Ф., Разумная И.Н., Бобринева И.А., Кондрашева В.В. и др. Магния карбонат основной — магнесья белая. *Токсикологический вестник*. 1997; (2): 29—30.
- Силаев А.А., Походзей Ю.И., Пчелинцев И.А. Магний дихлорид гексагидрат. *Токсикологический вестник*. 2001; (4): 40—1.
- Хаджай Я.И., Кистень Н.А. Аспаркам. *Химико-фармацевтический журнал*. 1981; (4): 115—6.

REFERENCES

- Gromova O.A., Kudrin A.V. *Neurochemistry of Macro- and Micro-nutrients [Neyrokhimiya makro- i mikroelementov]*. Moscow: Alev-V; 2001. (in Russian)
- Cowan J.A. Structural and catalytic chemistry of magnesium-dependent enzymes. *Biometals*. 2002; 15 (3): 225—35.
- Burchinskiy S.G. Magnesium deficiency problem in the organism: the methods of pharmacological correction. *Zdorov'ya Ukraini*. 2004; (18): 27. (in Russian)
- Spätling L., Classen H.G., Kulpmann W.R., Manz F., Rob P.M., Schimatschek H.F. et al. Diagnosing magnesium deficiency. Current recommendations of the Society for Magnesium Research. *Fortschr. Med. Orig.* 2000; 118 (Suppl. 2): 49—53. (in German)
- Bylova N.A. Potassium and magnesium aspartate in the therapeutic practice. *Trudnyy patsient*. 2013; 11 (1): 21—4. (in Russian)
- Ma J., Folsom A.R., Melnick S.L., Eckfeldt J.H., Sharrett A.R., Nabulsi A.A. et al. Associations of serum and dietary magnesium with cardiovascular disease, hypertension, diabetes, insulin, and carotid arterial wall thickness: the ARIC study. *Atherosclerosis Risk in Communities Study. J. Clin. Epidemiol.* 1995; 48 (7): 927—40.
- Schimatschek H.F., Rempis R. Prevalence of hypomagnesemia in an unselected German population of 16,000 individuals. *Magnes. Res.* 2001; 14 (4): 283—90.
- Verive M.J., Irazusta J., Steinhart C.M., Orlowski J.P., Jaimovich D.G. Evaluating the frequency rate of hypomagnesemia in critically ill pediatric patients by using multiple regression analysis and a computer-based neural network. *Crit. Care Med.* 2000; 28 (10): 3534—9.
- Johnson S. The multifaceted and widespread pathology of magnesium deficiency. *Med. Hypotheses*. 2001; 56 (2): 163—70.
- Skal'nyy A.V. *Magnesium. The Energy of Life, Confidence, Strength [Magniy. Energiya zhizni, uverenost', sila]*. Moscow: MedEkspertPress; 2004. (in Russian)
- Gromova O.A., Gogoleva I.V. The use of magnesium in the mirror of evidence-based medicine and basic research in therapy. Deficiency of magnesium and the concept of stress. *Trudnyy patsient*. 2007; 5 (11): 29—38. (in Russian)
- Schlingmann K.P., Konrad M., Seyberth H.W. Genetics of hereditary disorders of magnesium homeostasis. *Pediatr. Nephrol.* 2004; 19 (1): 13—25.
- Emoto M., Nishizawa Y. Diabetes Mellitus and Magnesium. In: Nishizawa Y., Morii H., Durlach J., eds. *New Perspectives in Magnesium Research. Nutrition and Health*. London, UK: Springer-Verlag; 2007: 197—212.
- Seelig M.S. Interrelationship of magnesium and congestive heart failure. *Wien. Med. Wochenschr.* 2000; 150 (15—16): 335—41.
- Navarro J.F., Mora-Fernández C. Magnesium in chronic renal failure. In: Nishizawa Y., Morii H., Durlach J., eds. *New Perspectives in Magnesium Research. Nutrition and Health*. London, UK: Springer-Verlag; 2007: 303—15.
- Greenberg A. Diuretic complications. *Am. J. Med. Sci.* 2000; 319 (1): 10—24.
- Zivin J.A. SLOW-MAG. *Stroke*. 2004; 35 (7): 1776—7.
- Kes P., Reiner Z. Symptomatic hypomagnesemia associated with gentamicin therapy. *Magnes. Trace. Elem.* 1990; 9 (1): 54—60.
- Firoz M., Graber M. Bioavailability of US commercial magnesium preparations. *Magnes. Res.* 2001; 14 (4): 257—62.
- Coudray C., Rambeau M., Feillet-Coudray C., Gueux E., Tressol J.C., Mazur A. et al. Study of magnesium bioavailability from ten organic and inorganic Mg salts in Mg-depleted rats using a stable isotope approach. *Magnes. Res.* 2005; 18 (4): 215—23.
- Kiss Z. Clinical importance and bioavailability of different magnesium salts after oral administration to humans. *Magnes. Res.* 2006; 19 (1): 72.

22. Revúsová V. Poruchy hospodárenia s madnéziom. In: Džurík R., ed. *Disorders of the Internal Environment [Poruchy vnútorného prostredia]*. Martin: Osveta; 1984: 149—60. (in Slovak)
23. Laborit H., Niauxat P., Jouany J.M., Weber B., Martin J., Baron C. Effect of potassium and magnesium salts of DL-aspartic acid on total plasma CO₂ in induced hypercapnea in dogs. *C. R. Seances Soc. Biol. Fil.* 1958; 152 (7): 1094—7. (in French)
24. Labori A. *Regulation of Metabolic Processes. Theoretical, Experimental, Pharmacological and Therapeutic Aspects [Regulyatsiya obmennyykh protsessov. Teoreticheskie, eksperimental'nye, farmakologicheskie i terapevticheskie aspekty]*. Moscow: Meditsina; 1970. (in Russian)
25. Spasov A.A., ed. *Magnesium in Medical Practice [Magniy v meditsinskoj praktike]*. Volgograd: Otrok; 2000. (in Russian)
26. Majumdar P., Boylan L.M. Alteration of tissue magnesium levels in rats by dietary vitamin B6 supplementation. *Int. J. Vitam. Nutr. Res.* 1989; 59 (3): 300—3.
27. Durlach J., Bara M. *Le magnesium en biologie et en médecine*. Cachan, France: Edition Medicales Internationales; 2000.
28. Iezhitsa I.N., Kravchenko M.S., Kharitonova M.V., Spasov A.A., Ozerov A.A. Relative bioavailability of some organic salts of magnesium and magnesium-containing drugs in alimentary hypomagnesemia. *Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta*. 2007; 24 (4): 39—41. (in Russian)
29. Nieper H.A., Blumberger K. Experimental basis and clinical use of electrolyte carrier compounds. 2. Normalizing effects of Mg- and K-asparaginate on an atypical substrate balance, which appears in prolonged strophanthin treatment. *Arzt. Forsch.* 1961; 15: 305—9. (in German)
30. Dragosheva Y. Koradol in the treatment of essential hypertension. The results of a coordinated study. *Slovakofarma Review*. 1991; 1 (1): 14—9. (in Russian)
31. Knüttgen D., Weidemann D., Doehn M. Restoring sinus rhythm after intraoperatively occurring isorhythmic AV dissociation by the use of K-Mg aspartate or Mg aspartate. *Magnes. Trace Elem.* 1990; 9 (6): 303—8.
32. Markiewicz M., Korolko A. Ocena kliniczna preparatu Kardylan. *Pol. Tyg. Lek.* 1970; 47 (25): 1816—7. (in Polish)
33. Classen H.G. Magnesium-L-Aspartate Hydrochloride: Experimental and Clinical Data. *J. Clin. Basic. Cardiol.* 2002; 5 (1): 43—7.
34. D'Aniello A., D'Onofrio G., Pischetola M., D'Aniello G., Vetere A., Petrucelli L. et al. Biological role of D-amino acid oxidase and D-aspartate oxidase. Effects of D-amino acids. *J. Biol. Chem.* 1993; 268 (36): 26 941—9.
35. Spasov A.A., ed. *Pharmacology Stereoisomers of Drugs [Farmakologiya stereizomerov lekarstvennykh veshchestv]*. Volgograd: Izdvo VolgGMU; 2001. (in Russian)
36. Petrov V.I., Bakumov P.A., Glinskaya A.V., Voronin S.P. The dynamics of the patients condition with acute myocardial infarction under the treatment by Asparkam-L, Panangin and potassium, magnesium aspartate. *Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta*. 2006; (4): 28—31. (in Russian)
37. Shilov A.M., Mel'nik M.V. Syndrome of Q-T interval extension in patients with acute myocardial infarction: diagnosis and treatment. *Rossiyskiy meditsinskiy zhurnal*. 2002; 10 (2): 54. (in Russian)
38. Gromova O.A., Torshin I.Yu. *Magnesium and Pyridoxine: Basic Knowledge [Magniy i piridoksin: osnovy znaniy]*. Moscow: Miklosh; 2012. (in Russian)
39. Gromova O.A., Avdeenko T.V., Burtsev E.M., Fedotova L.E., Smirnov M.B. Magnesium deficiency in the context of the concept of element homeostasis in children with minimal brain dysfunction and its correction by the drug Magne B6. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya*. 1998; 7 (3): 52—8. (in Russian)
40. Mousain-Bosc M., Roche M., Polge A., Pradal-Prat D., Rapin J., Bali J.P. Improvement of neurobehavioral disorders in children supplemented with magnesium-vitamin B6. I. Attention deficit hyperactivity disorders. *Magnes. Res.* 2006; 19 (1): 46—52.
41. Kalinin V.V., Zheleznova E.V., Rogacheva T.A., Sokolova L.V., Polyanskiy D.A., Zemlyanaya A.A. et al. Use of the drug Magne-B6 in the treatment of anxiety and depression in patients with epilepsy. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2004; 104 (8): 51—5. (in Russian)
42. Panteleeva G.P., Bondar' V.V., Krasnikova N.I., Rayushkin V.A. Cerebolizin and Magne-B6 in the treatment of side effects of psychotropic drugs. *Zhurnal neurologii i psikiatrii*. 1999; 99 (1): 37—41. (in Russian)
43. National Institutes of Health, Department of Health & Human Services U.S. National Library of Medicine. ChemIDplus Advanced. Available at: <http://chem.sis.nlm.nih.gov/chemidplus/>
44. Binet P., Miocque M., Pechery C., Roux M., Rinjard P. Experimental study of some pharmacodynamic properties of magnesium 2-pyrrolidone-5-carboxylate. *Therapie*. 1976; 31 (4): 471—81. (in French)
45. RTECS (Registry of toxic effects of chemical substances), Canadian Centre for Occupational Health and Safety. Available at: <http://www.ccohs.ca/>
46. Berezovskaya I.V. Classification of the chemical compounds according to parameters of acute toxicity under parenteral routes of administration. *Khimiko-farmatsevticheskiy zhurnal*. 2003; 37 (3): 32—4. (in Russian)
47. Spasov A.A., Bugaeva L.I., Iezhitsa I.N., Kravchenko M.S., Lebdeeva S.A., Ozerov A.A. A comparative study of the acute toxicity of organic magnesium salts. *Mikroelementy v meditsine*. 2007; 8 (1): 2—4. (in Russian)
48. Classen H.G., Marquardt P., Späth M., Ebel H., Schumacher K.A. Improvement by chlorine of the intestinal absorption of inorganic and organic Mg compounds and of their protective effect against adrenergic cardiopathy. In: Fleckenstein A., Rona G., eds. *Recent Advances in Studies on Cardiac Structure and Metabolism*. Vol 6. Baltimore: University Park Press; 1975: 111—9.
49. Kurata J., Tamano S., Shibata M.-A., Hagiwara A., Fukushima S., Ito N. Lack of carcinogenicity of magnesium chloride in a long-term feeding study in B6C3F1 mice. *Food Chem. Toxicol.* 1989; 27 (9): 559—63.
50. Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, Report Ser. No 653: Aspartame. In: *Toxicological Evaluation of Certain Food Additives*. Rome, 1980: 18—86.
51. Hicks J.T. Treatment of fatigue in general practice: a double blind study. *Clin. Med. (Northfield)*. 1964; 71: 85—90.
52. Svyatov I.S., Shilov A.M., Maksimova L.A., Mel'nik M.V., Kosmodem'yanskiy L.V., Kravchenko V.V. Syndrome of Q-T interval extension in patients with acute myocardial infarction: diagnosis and treatment. *Rossiyskie meditsinskie vesti*. 2000; (1): 45—8. (in Russian)
53. Classen H.G. Magnesium orotate: experimental and clinical evidence. *Rom. J. Intern. Med.* 2004; 42 (3): 491—501.
54. Golubeva M.I., Orlova T.M., Shashkina L.F., Razumnaya I.N., Bobrineva I.A., Kondrasheva V.V. et al. Magnesium carbonate basic — white magnesium. *Toksikologicheskiy vestnik*. 1997; (2): 29—30. (in Russian)
55. Young I.S., Goh E.M., McKillop U.H., Stanford C.F., Nicholls D.P., Trimble E.R. Magnesium status and digoxin toxicity. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1991; 32 (6): 717—21.
56. Drug Bank: Magnesium Sulfate. Available at: www.drugbank.ca/drugs/DB00653
57. Lewis R.J. *Sax's Dangerous Properties of Industrial Materials*. 9th ed. Vol. 1—3. New York: Van Nostrand Reinhold; 1996.
58. Silaev A.A., Pokhodzey Yu.I., Pchelintsev I.A. Magnesium dichloride hexahydrate. *Toksikologicheskiy vestnik*. 2001; (4): 40—1. (in Russian)
59. Aldridge W.N., Barnes J.M., Denz F.A. Experimental beryllium poisoning. *Br. J. Exp. Pathol.* 1949; 30 (5): 375—89.
60. Greeff K., Knippers R. Animal experimental studies with K-Mg-asparaginate. Compability, elimination, and influence on the toxicity of cardiac glycosides. *Arzneimittelforschung*. 1964; 14: 1128—34. (in German)
61. Khadzhay Ya.I., Kisten' N.A. Asparkam. *Khimiko-farmatsevticheskiy zhurnal*. 1981; (4): 115—6. (in Russian)