

# Новая форма адьювантной терапии в клинической медицине

Василевский И.В.

Белорусский государственный медицинский университет, Минск

Vasilevski I.V.

Belarusian State Medical University, Minsk

## New form of advanced therapy in clinical medicine

**Резюме.** На основании многочисленных литературных данных представлена клиничко-фармакологическая характеристика метаболического комплекса, содержащего комбинацию калия и магния в виде солей аспарагиновой кислоты, с включением витамина В<sub>6</sub> (пиридоксин), что значительно расширяет возможности фармакологической коррекции различных нарушений гомеостаза. С современных позиций детально рассматривается биологическая роль основных внутриклеточных катионов организма человека – калия и магния, подчеркивается, что ионы магния и витамин В<sub>6</sub> играют важную роль в поддержании геномной стабильности. С учетом полифункциональной активности рассматриваемого комплекса Плюс Витамин В<sub>6</sub> «Панангин» делается обоснованное заключение, что разработанный комплекс является инновационной формой адьювантной терапии, которая найдет широкое применение в клинической медицине.

**Ключевые слова:** клиническая фармакология, калий, магний, витамин В<sub>6</sub>, биологическая роль, особенность взаимодействия, комплекс Плюс Витамин В<sub>6</sub> «Панангин», инновационная форма, адьювантная терапия, клиническая медицина.

**Summary.** The article presents the clinical and pharmacological characteristics of a metabolic complex Plus Vitamin B<sub>6</sub> «Panangin» containing a combination of potassium and magnesium in the form of aspartic acid salts, including vitamin B<sub>6</sub> (pyridoxine), which significantly expands the possibilities of pharmacological correction of various homeostatic disorders. The biological role of the main intracellular cations of the human body, potassium and magnesium, is considered in detail from the modern positions, it is emphasized that magnesium ions and vitamin B<sub>6</sub> play a big role in maintaining genomic stability. Taking into account the multifunctional activity of the complex Plus Vitamin B<sub>6</sub> «Panangin» under consideration, it is reasonably concluded that the developed complex is an innovative form of adjuvant therapy that will find wide application in clinical medicine.

**Keywords:** clinical pharmacology, potassium, magnesium, vitamin B<sub>6</sub>, biological role, interaction peculiarity, complex Plus Vitamin B<sub>6</sub> «Panangin», innovative form, adjuvant therapy, clinical medicine.

Ранее нами была представлена современная клиничко-фармакологическая характеристика успешно используемого в клинической практике лекарственного средства Панангин, представляющего собой комплексный препарат калия и магния в сочетании с аспарагиновой кислотой [1]. Системный анализ

метаболических процессов, происходящих в организме человека, как в норме, так и при различных патологических процессах, иллюстрирует важнейшую роль кофакторов, среди которых активное участие принимают витамины [2].

А.П. Викторов в обзорной статье о роли препаратов витаминов в ме-

таболической терапии поврежденных миокарда подчеркивает важный факт, согласно которому основной целью назначения витаминов пациентам с сердечно-сосудистыми заболеваниями является метаболическая защита ишемизированного миокарда [3]. Автор обозначает приоритетность использования витаминов при данной патологии и указывает на то, что система фармакотерапевтических воздействий, нацеленных на

витаминов в различных процессах функционирования миокарда в норме и при патологии более значительна, чем нам представляется на нынешнем уровне знаний. Следует согласиться с А.П. Викторовым в том, что мы находимся на пороге новых фундаментальных открытий, которые позволят по-настоящему, более осмысленно использовать заложенный природой лечебно-профилакти-

**“ Результаты исследования MAGICA позволили рассматривать препараты магния и калия как общепринятый европейский стандарт при лечении пациентов с аритмиями на фоне приема сердечных гликозидов, диуретиков, антиаритмиков ”**



повышение тонуса сердечной мышцы и ограничение зоны ишемии, на современном этапе предполагает использование нескольких основных подходов, включающих определенные задачи:

- снижение нагрузки на сердце и лечение осложнений начального периода ишемического повреждения миокарда – аритмий, артериальной гипо- и гипертензии;
- повышение коронарного кровотока путем стабилизации перфузионного давления в коронарных артериях; снятие спазма венечных сосудов; устранение отека стенки артериол и капилляров в зоне ишемии;
- регулирование энергетического гомеостаза кардиомиоцитов

и пролонгация периода обратимых изменений в зоне ишемического повреждения миокарда путем назначения энергообеспечивающих средств – препаратов-активаторов эндогенной продукции макроэргов и транспорта кислорода, ингибиторов метаболического ацидоза;

- мембранопротекция: торможение перекисного окисления липидов мембран кардиомиоцитов; стабилизация лизосомных мембран; нейтрализация мембранотропного действия гуморальных агентов – гистамина, кининов, гиалуронидазы, фосфолипаз, лизосомных протеаз и др.

В многочисленных публикациях подчеркивается тот факт, что роль

ческий потенциал этих лекарственных средств [3].

Одним из важнейших витаминов, играющих огромную роль в процессе обмена веществ у человека, является витамин В<sub>6</sub> (пиридоксин), который в качестве кофермента обеспечивает нормальное функционирование более чем 160 различных ферментативных систем. Он необходим для нормального функционирования центральной и периферической нервной системы. Фосфолированная форма витамина В<sub>6</sub> участвует в синтезе нуклеиновых кислот, ферментов, гемоглобина, простагландинов, в процессе обмена серотонина, катехоламинов, глутаминовой кислоты, гистамина, улучшает использование ненасыщенных жирных кислот, стимулирует гемопоэз, а также обеспечивает процессы декарбоксилирования, пере- и дезаминирования аминокислот. Производные витамина В<sub>6</sub> (пиридоксальфосфат и пиридоксаминфосфат) являются коферментами аминотрансфераз, которые катализируют реакцию трансаминирования, что дает возможность осуществлять образование аминокислот из кетокислот и обратное превращение (окислительный распад аминокислот), биосинтез  $\gamma$ -аминомасляной кислоты, образование мочевины, пуриновых и пиримидиновых

оснований, порфиринов, флавинов, птеридинов и кобаламина [2, 4]. В женском организме пиридоксин играет важную роль в поддержании баланса половых гормонов. Многочисленные публикации посвящены выяснению роли витамина В<sub>6</sub> в возникновении сердечно-сосудистых заболеваний [5–8]. Несомненным является тот факт, что витамин В<sub>6</sub> и его активные формы многогранно осуществляют поддержание гомеостаза, в частности:

- снижают уровень холестерина и липидов в крови;
- принимают участие в образовании эритроцитов;
- снижают вероятность развития атеросклероза, инфаркта, инсульта;
- при ишемической болезни сердца и дислипидемии улучшают липидный обмен;
- регулируют артериальное давление;
- участвуют в процессах усвоения нервными клетками глюкозы;
- улучшают сократимость миокарда;
- необходимы для белкового обмена и трансаминирования аминокислот;
- принимают участие в обмене жиров;
- оказывают гипохолестеринемический эффект;
- повышают работоспособность мозга, улучшают память;

- способствуют предотвращению развития онкопатологии;
- укрепляют иммунитет, стимулируют антителообразование;
- способствуют превращению фолиевой кислоты в ее активную форму;
- оказывают липотропный эффект, влияя на нормальное функционирование печени;
- благотворно воздействуют на рост и укрепление волос.

ном обеспечении организма этими витаминами уровень гомоцистеина в плазме крови может существенно повышаться. Данные экспериментальных исследований свидетельствуют о том, что гомоцистеин способен непосредственно повреждать сосудистый эндотелий, а также стимулировать образование тромбосана  $A_2$ , увеличивать агрегацию тромбоцитов и проявлять прокоагулянтные свойства, свидетельствую-

**“ Совместный прием калия, магния и витамина  $B_6$  способствует: нормализации тонуса миокарда и сосудов; нормализации артериального давления; снижению риска развития атеросклероза; улучшению работы нервной системы; уменьшению тревожности ”**

Одним из возможных факторов патогенеза сердечно-сосудистых заболеваний, широко обсуждаемых в последнее время, является повышенное содержание гомоцистеина в крови [9, 10]. Гомоцистеин представляет собой промежуточный продукт метаболизма метионина – незаменимой аминокислоты, которая участвует в ключевых реакциях метилирования практически во всех органах и тканях организма. В норме гомоцистеин подвергается метаболической трансформации, при этом основные пути метаболизма гомоцистеина (транссульфурация и реметилирование) контролируются витаминами  $B_6$  и  $B_{12}$ , а также фолиевой кислотой. При недостаточ-

щие о значительном увеличении риска развития ишемической болезни сердца, инфаркта миокарда и сосудистых заболеваний у лиц с повышенным уровнем гомоцистеина в плазме [11, 12]. Дополнительное назначение витаминов  $B_1$ ,  $B_6$  и фолиевой кислоты существенно снижает уровень гомоцистеинемии. С участием пиридоксинзависимых ферментов происходит синтез ниацина и серотонина из триптофана, а также разрушение избытка гомоцистеина. Возможно, именно этим объясняется профилактическое действие витамина  $B_6$ , позволяющее при регулярном и длительном употреблении снизить риск развития ишемической болезни сердца [13–15].

В ранее опубликованном нами обзоре, посвященном клинико-фармакологической характеристике комбинированного лекарственного средства Панангин, содержащего калий и магний в сочетании с аспарагиновой кислотой, было подчеркнуто, что недостаток калия и магния в организме играет ключевую роль в возникновении различных расстройств сердечно-сосудистой системы и центральной нервной системы [1]. Принято считать, что основная функция калия – поддержание возбудимости нервных и мышечных волокон. Изменение соотношения концентраций калия внутри клеток и вне их обуславливают изменение мембранного потенциала покоя клетки. Характерно, что дефицит калия – одно из наиболее частых в клинической практике электролитных нарушений, увеличивает риск развития сердечных аритмий [16, 17]. Чаще всего при гипокалиемии страдает сердечно-сосудистая система – возникает автономная кардионейропатия со сложными нарушениями ритма сердечной деятельности, вплоть до развития фибрилляции предсердий или внезапной сердечной смерти. Клиническая симптоматика со стороны центральной нервной системы при дефиците калия – астения, депрессия, нервно-мышечные расстройства (мышечная слабость, судороги, парезы). Нарушения со стороны моче-

половой системы при низком уровне калия проявляются в виде атонии мочевого пузыря, полиурии, со стороны пищеварительной системы – в виде снижения перистальтики кишечника с постоянным запором, вплоть до паралитической кишечной непроходимости [18, 19].

Сопутствующий недостаток магния усугубляет степень гипокалиемии и обуславливает рефрактерность данного состояния к проводимой терапии с применением препаратов калия. Данные научных обзоров свидетельствуют о том, что магниевый дефицит способствует усилению потери калия путем повышения дистальной секреции. Снижение внутриклеточной концентрации магния с последующим развитием магниевых дефицита приводит к магнию-опосредованному подавлению АТФ-зависимых калиевых каналов и повышению секреции калия. Магний – четвертый по количественному содержанию в организме человека ион, играющий важнейшую роль в поддержании и сохранении здоровья и жизни. По последним данным, в качестве второго наиболее распространенного внутриклеточного катиона после калия он участвует как кофактор в более чем 600 ферментативных реакциях и еще в 200 ионы магния могут выступать в качестве активатора. Ионы магния являются универсальными в плане участия практически во всех

основных метаболических процессах в клетке, но главное — они принимают активное участие в репликации ДНК, транскрипции РНК, синтезе аминокислот и образовании белка. Современные исследования позволяют заключить, что ионы магния являются ключевым фактором в поддержании геномной стабильности [20].

В форме магний-зависимых АТФаз магний обеспечивает высвобождение энергии, в мышечной клетке — сдерживает вход кальция внутрь клетки, тем самым регулирует сократительное состояние кардиомиоцита, участвует в расслаблении мышечного волокна (в том числе в сосудистой стенке). Магний способствует фиксации калия в клетке и обеспечивает поляризацию клеточных мембран, играет важную роль в функционировании миокарда и его проводящей системы. Благодаря антагонизму с кальцием магний играет роль цитопроTECTИВНОГО фактора (при нарушении внутриклеточного соотношения магния и кальция и преобладании кальция происходит активация протеаз и липаз, приводящих к повреждению мембран). Дефицит магния увеличивает активность тромбоксана  $A_2$ , что сопровождается повреждением эндотелия и гиперкоагуляцией [21, 22].

Следует подчеркнуть, что дефицит магния и калия часто взаимосвязаны. Гипомагниемия выявляется у 42% пациентов с гипокалиемией. Недостаток

магния усугубляет степень гипокалиемии, так как обуславливает рефрактерность данного состояния к проводимой терапии препаратами калия. Магний — необходимый кофактор натрий-калиевой помпы, регулирующей движение натрия и калия через мембрану клетки. Гипомагниемия потенцирует электрофизиологический эффект гипокалиемии. При одновременной коррекции дефицита калия и магния наблюдается аддитивный эффект. Результаты рандомизированного многоцентрового плацебоконтролируемого двойного слепого исследования MAGICA позволили рассматривать препараты магния и калия как общепринятый европейский стандарт при лечении пациентов с аритмиями на фоне приема сердечных гликозидов, диуретиков, антиаритмиков. Антиаритмический эффект препаратов магния проявляется спустя 3 недели от начала лечения и позволяет снизить количество желудочковых экстрасистол на 12% и общее число экстрасистол — на 60–70% [21].

В клинической практике неоспоримые преимущества имеет применение комбинированных препаратов, содержащих калий и магний. В частности, успешно зарекомендовал себя комбинированный препарат К-Mg-аспарагинат, включающий достаточные дозы калия и магния, а также ксилит и аспарагиновую кислоту. Аспарагиновая кислота обладает выраженной способ-

ностью повышать проницаемость клеточных мембран для ионов магния и калия. У других аминокислот такой способности не выявлено [23, 24]. Применение пероральных форм К-Mg-аспарагината с профилактической целью подтвердило свою клиническую эффективность у пациентов с синдромом вегетативной дисфункции, артериальной гипертензией, сахарным диабетом, хронической сердечной недостаточностью, а также с целью коррекции эндотелиальной дисфункции и при атеросклерозе. Целесообразность комбинированного применения двух макроэлементов в виде аспарагината имеет убедительную теоретическую основу и практическое подтверждение в кардиологической практике [25–27].

Общеизвестным фактом является то, что различные стрессовые воздействия являются фактором риска возникновения сердечно-сосудистой патологии. В частности, стресс препятствует абсорбции калия, увеличивает нагрузку на сердечно-сосудистую систему, способствуя сужению сосудов, увеличению артериального давления и частоты сердечных сокращений. При длительном влиянии стрессовых факторов возрастает риск развития атеросклероза и возникновения сердечных аритмий. Так, риск сердечно-сосудистых заболеваний под действием стресса увеличивается в 4 раза. Характерно, что

витамин В<sub>6</sub> способствует улучшению абсорбции калия и усилению его клинико-фармакологических свойств. Доказано, что витамин В<sub>6</sub> также улучшает всасываемость магния в желудочно-кишечном тракте, служит проводником для него внутри клетки, повышает проницаемость клеточной мембраны и фиксирует ионы магния внутри клетки, препятствуя их выделению из организма. Кроме того, описана способность пиридоксина потенцировать большинство фармакологических эффектов магния. В свою очередь, магний, участвуя в активации пиридоксина в печени, облегчает его участие в метаболических процессах в организме, о которых речь шла выше.

Результаты многочисленных клинических исследований свидетельствуют о том, что использование комбинации витамина В<sub>6</sub> с солями магния (в виде аспарагината) значительно снижают смертность, уменьшают риск развития раковых опухолей, защищают от артериальной гипертензии, улучшают память и качество сна, а также полезны при лечении атеросклероза, аритмии сердца, инсульта, при повышенном холестерине в плазме крови, сахарном диабете 2-го типа, остеопорозе, депрессии, камнях в почках, кальцификации сосудов, повышенном уровне мочевой кислоты, глаукоме, мигрени, горной болезни. Витамин В<sub>6</sub>, ак-

тивно участвуя в процессах метилирования, регулирует экспрессию генов и может влиять на скорость старения, то есть от присутствия пиридоксина и его активных форм зависит, как будет вести себя геном нашего организма. Это особенно актуально для пожилых людей, у которых геном становится нестабильным. Нарушение баланса в процессах метилирования вызывает более быстрое старение человека, развитие болезней сердечно-сосудистой системы и злокачественных новообразований [28–31]. Так как витамин В<sub>6</sub> является водорастворимым, он не может накапливаться в организме, поэтому человек нуждается в постоянном поступлении пиридоксина с пищей [2].

Указанное выше тесное положительное взаимодействие витамина В<sub>6</sub>, калия и магния послужило основанием для разработки и применения биологически активной добавки к пище Плюс Витамин В<sub>6</sub> «Панангин» (ОАО «Гедеон Рихтер», Венгрия) с целью профилактики и лечения заболеваний, характеризующихся скрытым или явным нарушением метаболизма указанных микронутриентов [32]. Учитывая разнообразие биологических эффектов калия, магния и пиридоксина, область применения указанной комбинации в качестве адьювантного компонента терапии достаточно широка и включает такие разделы медицины, как кардио-

логия, неврология, психиатрия, акушерство, гинекология и некоторые другие. Экзогенная коррекция дефицита калия, магния, витамина В<sub>6</sub> с целью лечения и профилактики целого ряда патологических состояний постоянно востребована в клинической практике.

Следует подчеркнуть тот факт, что комплекс Плюс Витамин В<sub>6</sub> «Панангин» весьма целесообразно использовать особенно в условиях стресса для поддержания работы сердца и сосудов. Совместный прием калия, магния и витамина В<sub>6</sub> способствует:

- нормализации тонуса миокарда и сосудов;
- нормализации артериального давления;
- снижению риска развития атеросклероза;
- улучшению работы нервной системы;
- уменьшению тревожности.

Биологически активная добавка к пище Плюс Витамин В<sub>6</sub> «Панангин» содержит: калия аспарагинат (158 мг); магния аспарагинат (140 мг); витамин В<sub>6</sub> (0,6 мг). Рекомендовано принимать по 2 таблетки 2 раза в день. Продолжительность приема – 1 месяц [32].

Необходимо заключить, что для практического использования в клинической медицине фирмой ОАО «Гедеон Рихтер» (Венгрия) предложен известный калиево-магниевый

комплекс Панангин с включением в его состав витамина В<sub>6</sub> (пиридоксин), который специалистами нередко характеризуется как «витамин жизни», что позволяет во многом расширить лечебно-профилактические возможности данного состава микронутриентов. Указанные компоненты предложенного комплекса на уровне целостного организма оказывают аддитивное действие и в совокупности значительно корректируют различные нарушения гомеостаза, о которых речь шла выше.

Можно полагать, что дальнейшее обобщение результатов применения комплекса Плюс Витамин В<sub>6</sub> «Панангин» проиллюстрирует эффективность использования его в качестве адьювантной терапии при различных патологических состояниях, прежде всего, при заболеваниях сердечно-сосудистой системы. Применение биологически активной добавки к пище Плюс Витамин В<sub>6</sub> «Панангин» поможет также уменьшить риск возникновения онкологических заболеваний и замедлить процессы старения, улучшив качество жизни принимающих данный комплекс людей.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Василевский И.В. // Медицинские новости. – 2016. – №10. – С.35–39.
2. Биологическая химия с упражнениями и задачами / Под редакцией С.Е. Северина. – М., 2016. – 624 с.
3. Викторов А.П. // Рациональная фармакотерапия. – 2008. – №2. – С.10–18.
4. Ulvik A., Pedersen E.R., Svingen G.F, et al. // Am. J. Clin. Nutr. – 2016. – Vol.103. – P.1417–1425.
5. Friso S., Lotto V., Corrocher R., Choi S.W. // Subcell Biochem. – 2012. – Vol.56. – P.265–290.
6. Gregory J.F., DeRatt B.N., Rios-Avila L., et al. // Biochimie. – 2016. – Vol.126. – P.21–26.
7. Dhalla N.S., Takeda S., Elimban V. // Clin. Chem. Lab. Med. – 2013. – Vol.51. – P.535–543.
8. Ueland P.M., McCann A., Midttun Ø., Ulvik A. // Mol. Aspects Med. – 2017. – Vol.53. – P.10–27.
9. Wierzbicki A.S. // Diab. Vasc. Dis. Res. – 2007. – Vol.4. – P.143–150.
10. Waly M.I., Ali A., Al-Nassri A., et al. // Exp. Biol. Med. (Maywood). – 2016. – Vol.241. – P.46–51.
11. Homocysteine Studies Collaboration // JAMA. – 2002. – Vol.288. – P.2015–2022.
12. Kelly P.J., Kistler J.P., Shih V.E., et al. // Stroke. – 2004. – Vol.35. – P.12–15.
13. Strain J.J., Dowe L., Ward M., et al. // Proceedings of the Nutrition Society. – 2004. – Vol.63. – P.597–603.
14. Ulvik A., Midttun Ø., Pedersen E.R., et al. // Am. J. Clin. Nutr. – 2012. – Vol.95. – P.1072–1078.
15. Gori A.M., Sofi F., Marcucci R., et al. // Clin. Chem. Lab. Med. – 2007. – Vol.45. – P.1728–1736.
16. Tian C., Zhu R., Zhu L., et al. // Chem. Biol. Drug Des. – 2014. – Vol.83. – P.1–26.
17. Viera A.J., Wouk N. // Am. Fam. Physician. – 2015. – Vol.92. – P.487–495.
18. Шилов А.М., Князева Л.В. // Рус. мед. журнал. – 2013. – №5. – С.278–281.
19. Jensen H.K., Brabrand M., Vinholt P.J., et al. // The American Journal of Medicine. – 2015. – Vol.128, Is.1. – P.60–67.
20. Baaij J.H.F., Hoenderop J.G.J., Bindels R.J.M. // Physiological Reviews. – 2015. – Vol.95. – P.1–46.
21. Низовцева О.А. // Трудный пациент. – 2014. – №7. – С.37–41.
22. Shechter M. // Magnes Res. – 2010. – Vol.23. – P.60–72.
23. Шилов А.М., Мельник М.В., Осия А.О. // Рус. мед. журнал. – 2012. – №3. – С.102–107.
24. Березин А.Е. // Укр. мед. часопис. – 2015. – №1. – С.37–41.
25. Косарев В.В., Бабанов С.А. // Рус. мед. журнал. – 2012. – №34. – С.1660–1664.
26. Дворянкова Е., Шевченко А., Шилова Ю., Сумакова И. // Врач. – 2012. – №8. – С.49–51.
27. Верткин А.Л., Талибов О.Б., Скотников А.С., Грицанчук А.М. // Леч. врач. – 2014. – №7. – С.34–38.
28. Lotto V., Choi S.W., Friso S. // Br. J. Nutr. – 2011. – Vol.106. – P.183–195.
29. Wu X.Y., Lu L. // Asian Pac. J. Cancer Prev. – 2012. – Vol.13. – P.5333–5338.
30. Galluzzi L., Vacchelli E., Michels J., et al. // Oncogene. – 2013. – Vol.32. – P.4995–5004.
31. Mocellin S., Briarava M., Pilati P. // J. Natl. Cancer Inst. – 2017. – Vol.109. – P.1–9.
32. Свидетельство о государственной регистрации RU.77.99.11.003.Е.02001.02.15 от 04.02.2015 г.