

Дефицит магния и судороги мышц у беременных: возможности терапии (клинико-фармакологическая лекция)

О.А.Громова^{1,2}, О.А.Лиманова¹

¹ГБОУ ВПО Ивановская государственная медицинская академия Минздрава России;

²РЦ Института микроэлементов ЮНЕСКО

Резюме

В статье рассматриваются биохимия мышечного сокращения, физиологическая роль магния, взаимосвязь его дефицита и судорог, особенности магниевой терапии и синергидный эффект применения магния и его фармакологических носителей – пидолата и цитрата.

Ключевые слова: судороги, магний, беременность, Magne B₆ форте.

Magnesium deficit and muscular convulsions in pregnant women. Therapeutic possibilities. (clinico-pharmacological lecture)

O.A.Gromova, O.A.Limanova

Summary

The article discusses the biochemistry of muscle contraction, physiological role of magnesium deficiency, and its connection with seizures, magnesium therapy and synergistic effect of magnesium and its pharmacological carriers, such as pidolate and citrate use

Key words: cramps, magnesium, pregnant, Magne B₆ forte.

Сведения об авторах

Громова Ольга Алексеевна – д-р мед. наук, проф. каф. фармакологии и клин. фармакологии ГБОУ ВПО ИвГМА, зам. дир. по науч. работе РЦ Института микроэлементов ЮНЕСКО. E-mail: Unescogromova@gmail.com

Лиманова Ольга Адольфовна – канд. мед. наук, доц. каф. фармакологии и клин. фармакологии ГБОУ ВПО ИвГМА, ст. науч. сотр. РЦ Института микроэлементов ЮНЕСКО

Судорогами называют непроизвольные мышечные сокращения, существенно различающиеся по продолжительности, интенсивности и локализации, этиологии и патогенезу. В зависимости от механизма развития выделяют эпилептические и неэпилептические судороги. Последние могут быть связаны с патологией центральной и периферической нервной системы. Хорошо известно, что развитию судорог способствуют нарушения минерального баланса, в частности гипомagneмизма [2, 25]. Дефицит магния часто не учитывают при анализе патофизиологии судорог разной этиологии. Между тем участие магния в нервно-мышечной работе убедительно подтверждено методами доказательной медицины и эпидемиологическими исследованиями [10, 20, 25].

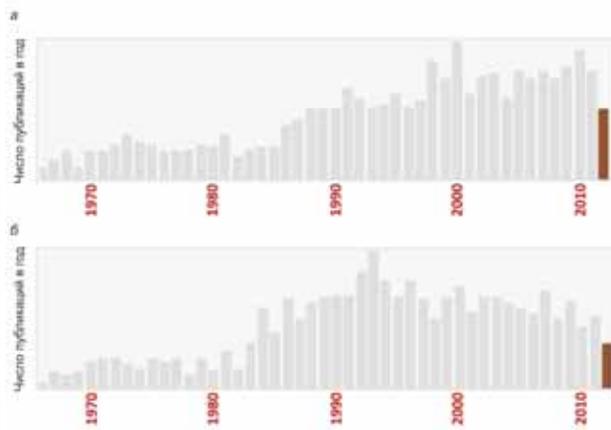
В целом по базам данных и фундаментальных, и эпидемиологических научных публикаций отмечается устойчивый исследовательский интерес к изучению взаимосвязи дефицита магния и возникновения судорог (рис. 1).

Среди данного массива публикаций имеются сотни экспериментальных и клинических исследований, указывающих на взаимосвязь между обеспеченностью организма магнием и купированием судорог.

Беременность – серьезное испытание организма женщины «на прочность». При беременности значительно повышаются уровни системного воспаления, усиливаются атеросклеротические и протромботические процессы, повышается нервно-мышечная передача. Особенности современного течения беременности таковы, что у многих женщин со II триместра отмечаются судороги икроножных мышц, преимущественно в ночные часы, отмечается тахикардия, экстрасистолы.

Болезненные судороги отдельных мышц, в том числе икроножных, связаны с возникновением в мышцах (чаще – после перегрузок) участков локального спазма: ночные судороги икроножных мышц, писчий спазм, спазм наружной крыловидной мышцы при открывании рта. Участки локального мышечного спазма прощупываются в виде уплотнений, надавливание на которые болезненно. Мышечные пе-

Рис. 1. Число публикаций в базе данных PubMed: а – дефицит магния и судороги; б – дефицит магния и аритмии.



Примечание: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed (с 1965 по 2014 г.) по взаимосвязи обеспеченности магнием и возникновения судорог. Ключевые слова: magnesium AND (convulsion OR spasm OR tremor OR seizure OR Tic OR hyperkinesia) и аритмии (magnesium AND arrhythmia).

регрузки – далеко не единственная причина судорог. Необходимо исключить у беременных женщин токсические судороги; судороги при дефиците пиридоксина (витамина В₆); гипогликемии; возникающие под действием психогенных факторов, столбняке и метаболических расстройствах и др. Регулярно повторяющиеся судороги указывают на первичность дефицита магния и описываются как спазмофилия, конституциональная, нормокальциевая тетания. Терапия кальцием у этой группы пациентов может только еще больше усилить клинические проявления спазмофилии и судороги, в то время как методом патофизиологического лечения является назначение именно препаратов магния [1].

Таблица 1. Опросник для установления дефицита магния (адаптирован из теста, разработанного РСЦ Института микроэлементов ЮНЕСКО)		
Ответьте на вопросы для выявления признаков и факторов риска дефицита магния.		
Вопросы	Варианты ответов	Баллы
Питание всухомятку или фастфуд (быстрое питание)	Регулярно	2
	Эпизодически	1
	Никогда	0
Чрезмерное употребление кофе	Регулярно	2
	Эпизодически	1
	Никогда	0
Повышенная психическая нагрузка	Регулярно	2
	Эпизодически	1
	Никогда	0
Физическое переутомление	Регулярно	2
	Эпизодически	1
	Никогда	0
Беременность	Да	1
	Нет	0
Период реабилитации после тяжелых заболеваний, травм	Да	1
	Нет	0
Головокружение	Регулярно	2
	Эпизодически	1
	Никогда	0
Раздражительность	Регулярно	2
	Эпизодически	1
	Никогда	0
Периодическое ощущение тревоги	Да	1
	Нет	0
Сниженный фон настроения	Да	1
	Нет	0
Сниженное либидо	Да	1
	Нет	0
Ощущение «разбитости» после сна	Регулярно	2
	Эпизодически	1
	Никогда	0
Судороги в ногах	Регулярно	2
	Эпизодически	1
	Никогда	0
Тик в области глаз	Регулярно	2
	Эпизодически	1
	Никогда	0
Онемение конечностей	Регулярно	2
	Эпизодически	1
	Никогда	0
Периодические сердцебиения, перебои в сердечном ритме	Регулярно	2
	Эпизодически	1
	Никогда	0
Головные боли	Регулярно	2
	Эпизодически	1
	Никогда	0
Ощущение нехватки воздуха	Регулярно	2
	Эпизодически	1
	Никогда	0
Ощущение комка в горле	Регулярно	2
	Эпизодически	1
	Никогда	0
Частое посещение сауны, парной	Регулярно	2
	Эпизодически	1
	Никогда	0

Чрезмерное употребление алкоголя	Регулярно	2
	Эпизодически	1
	Никогда	0
Курение	Регулярно	2
	Эпизодически	1
	Никогда	0
Недостаток свежих овощей и фруктов в рационе	Регулярно	2
	Эпизодически	1
	Никогда	0
Низкая инсоляция (зимний период года, работа в темных помещениях)	Да	1
	Нет	0
Переохлаждение	Да	1
	Нет	0
Повышенная потливость	Да	1
	Нет	0
Прием лекарственных препаратов (некалийсберегающих мочегонных, антибиотиков, контрацептивов, гормонов)	Да	1
	Нет	0
Послеоперационный период	Да	1
	Нет	0
Плаксивость	Да	1
	Нет	0
Быстрая утомляемость	Регулярно	2
	Эпизодически	1
	Никогда	0
Бессонница	Регулярно	2
	Эпизодически	1
	Никогда	0
Ощущение холодных рук и ног	Да	1
	Нет	0
Результаты теста:		
• 38–54 балла – выраженный дефицит магния;		
• 28–37 – дефицит магния;		
• 18–27 – умеренный дефицит магния;		
• 8–17 – группа риска по дефициту магния;		
• 0–7 – нет дефицита магния.		

Дефицит магния: проявления

Следует отметить, что судорожные проявления – неотъемлемый клинический признак дефицита магния. Известны следующие симптомы дефицита магния в организме [2]:

- дрожание (тремор) – вид гиперкинеза, появление автоматических насильственных чрезмерных движений, мешающих выполнению произвольных двигательных актов;
- тик – быстрые непроизвольные сокращения мышц, обычно – круговой спазм мышцы глаза или лицевых мышц, вызывающих подергивание уголков рта;
- коленный рефлекс – разгибание нижней конечности в коленном суставе при ударе по сухожилию четырехглавой мышцы бедра ниже коленной чашечки; оцениваются его повышение (оживление), снижение, утрата (при повреждении рефлекторной дуги);
- симптом Хвостека – вызывается легким постукиванием пальцем или молоточком по стволу лицевого нерва, чаще всего – в области его бифуркации; хотя симптом Хвостека – косвенный признак дефицита магния, он встречается у 4 из 5 обследованных пациентов с дефицитом магния;
- проба со жгутом – при пережатии плеча жгутом или манжетой на 2–3 мин после исчезновения пульса развивается тетаническая судорожная контрактура кисти.

Клинически при латентном дефиците магния можно выявить специфические нервно-мышечные знаки, связанные с повышенной судорожной готовностью:

- покалывания в области стоп и ладоней (парестезии), связанные с перевозбуждением чувствительных окончаний;
- гиперактивность – человек не может долго находиться на одном месте, постоянно двигается, даже во сне (синдром беспокойных ног связан с повышенной возбудимостью скелетной мускулатуры);
- мышечные контрактуры, судороги (затрудненная реполяризация клеток);
- ощущение перебоев в работе сердца, экстрасистолия;
- пищеварительные нарушения: диарея, иногда запоры, боли в животе, ощущение комка в горле (спазм в области глотки);
- расстройства мочеиспускания: частые позывы, боли в области мочевого пузыря.

Судороги и повышенная возбудимость (гиперакузия, мышечные подергивания, тик и т.д.) являются наиболее яркими клиническими эквивалентами дефицита магния и имеют наибольший «вес в баллах» в специализированном опроснике для выявления диагноза E61.2 – «Недостаточность магния» (табл. 1). Для выявления дефицита магния у беременных женщин может быть использован специальный опросник (табл. 2).

Дефицит магния во время беременности

Следует отметить доказанную эпидемиологическими исследованиями высокую частоту дефицита магния у беременных – выше, чем в общей популяции (см. табл. 2).

Так, по данным исследования, выполненного под эгидой Российского общества акушеров-гинекологов, распространенность дефицита магния в популяции беременных Российской Федерации составляет 81% [8]. Преэклампсия встречается у 5–50% женщин и приводит к самому тяжелому осложнению беременности – эклампсии. Эклампсия беременных соответствует пику гипомагниемии и всегда сопровождается судорогами и зачастую аритмией. Для контроля судорог на фоне эклампсии используются разные противосудорожные препараты. Одно из первых внутривенных введений магния было произведено французским акушером М.Бертраном в 1906 г. для снятия судорог при эклампсии [3]. Общепризнанной терапией судорог при преэклампсии является внутривенное введение раствора сульфата магния [2, 6, 25]. Приведем пример современного исследования по доказательной медицине. Кохрановский метаанализ рандомизированных исследований, суммарно включивший данные по 397 женщинам, показал, что внутривенное введение сульфата магния было связано с более эффективной профилактикой судорог при эклампсии (отношение рисков 0,06; 95% доверительный интервал 0,03–0,12), чем использование смеси антисудорожных препаратов аминазина, прометазина и петидина [13].

Механизм

Имеющиеся данные фундаментальных исследований указывают на возможные молекулярные механизмы возникновения судорог при преэклампсии. В частности, сравнительное исследование экспрессии генов в 10 плацентах, полученных после физиологических родов, 10 – от пациенток, перенесших преэклампсию, и 8 – от пациенток с преэклампсией, получавших сульфат магния, показало патогенетическую важность использования магния при эклампсии на молекулярном уровне.

Магния сульфат применялся в нагрузочной дозе 4 г за 30 мин с последующим введением 1 г в час в течение 6 ч. В группе сравнения 10 женщинам с преэклампсией вводили физиологический раствор. Установлено ($p < 0,001$), что у женщин с преэклампсией были повышены уровни экспрессии генов рецептора, подобного рецептору кальцитонина (CRLR), белка, модифицирующего активность рецепторов (RAMP-1) и индуцибельной синтетазы оксида азота (iNOS). Применение сульфата магния приводило к статистически более значимой ($p < 0,05$) более высокой экспрессии генов кальцитонинсвязанного пептида (CGRP), гена CRLR и эндотелиальной синтетазы (eNOS). Эти изменения соответствуют расслаблению эндотелия сосудов,

снижению спазма и судорожной готовности. Кальцитонинсвязанный пептид, кодируемый геном CGRP, стимулирует вазодилатацию посредством активации CRLR с участием белка RAMP-1 [10]. Таким образом, на примере рассмотрения связанных с преэклампсией судорог – от фундаментальных работ, указывающих на молекулярные механизмы действия магния, до работ по доказательной медицине прослеживается связь «дефицит магния – нарушение экспрессии генов рецептора кальцитонина – снижение активности синтетазы оксида азота – вазодилатация – дисбаланс каналов TRPM6/TRPM7 для поступления магния в мышечные клетки – потеря мышечным волокном магния – судороги мышц».

Женщины с генетически обусловленным дефицитом магния наиболее часто испытывают магниевый-дефицитные судороги и нуждаются в пожизненной диетологической и фармакологической поддержке магнием. Молекулярно-генетические причины, приводящие к магниевый-дефицитным судорогам, могут включать редкие мутации в генах гомеостаза магния. Биодоступность магния в организме регулируется рядом генов, среди которых TRPM6 и TRPM7 наиболее важны. Белок TRPM6 (transient receptor potential cation channel 6) является ионным каналом, транспортирующим двухвалентные катионы. TRPM6 специфически взаимодействует с другим Mg^{2+} -проницаемым каналом TRPM7, что приводит к сборке функциональных TRPM6/TRPM7 комплексов на поверхности клетки [12]. Мутации в TRPM6 могут приводить к гипомагниемии и вторичной гипокальцемии [23]. TRPM7 может быть вовлечен в дефицит магния, связанный с эмоциональным стрессом: под действием катехоламинов происходит цАМФ-зависимая активация обменных процессов, что приводит к высвобождению магния из комплексов с внутриклеточными лигандами, в результате уровень свободного магния в клетке значительно повышается. В то же время под влиянием цАМФ и протеинкиназы А, активируемых катехоламинами, чувствительность TRPM7 к ионам магния еще более возрастает, что вызывает закрытие каналов клеток для внеклеточного магния, что в еще большей степени препятствует входу магния в клетку. Это приводит к повышению уровня внеклеточного магния, увеличению почечного выделения и развитию магниевый-дефицитных судорог.

Очень тяжелые магниевый-дефицитные судороги развиваются при почечной форме гипомагниемии (мутация аминокислотных остатков в белке FXD2) вследствие диспропорционально высокого поглощения кальция в петле Генле и крайне низкого поглощения магния [21]. Регулирует обмен магния также и Ca^{2+}/Mg^{2+} -чувствительный рецептор (ген CASR) – G-белок–связанный рецептор плазматической мембраны, который экспрессируется в паращитовидной железе и почечных каналах. Благодаря высокой чувствительности к небольшим изменениям в концентрациях циркулирующих кальция и магния, CASR действует как сенсор (датчик), реагирующий на концентрацию катионов, и играет существенную роль в поддержании магнийного гомеостаза. Дефекты в этом гене приводят к магниевый-дефицитным судорогам; они связаны как с гиперкальциемией, так и гипокальциемией. Активация гена CASR Ca^{2+}/Mg^{2+} -чувствительного рецептора уменьшает активность белковой киназы А. Это приводит к уменьшению фосфорилирования клаудина-16, транслокации клаудина-16 в лизосомы и в результате – к уменьшению реабсорбции магния в почечных каналах и как следствие – развитию магниевый-дефицитных судорог.

Ниже рассмотрены биохимия мышечного сокращения и физиологическая роль магния, взаимосвязь дефицита магния и судорог, особенности магниевой терапии и синергидный эффект магния и одного из его фармакологических носителей.

Биохимия мышечного сокращения

Скелетная мышца состоит из миллионов мышечных волокон, связанных между собой соединительнотканскими волокнами. Мышечное сокращение представляет собой укорочение или изменение напряжения мышечных волокон, составляющих мышцу. Различают следующие сокра-

Таблица 2. Опросник для выявления дефицита магния у беременных женщин и оценки влияния коррекции разработан и адаптирован РСЦ Института микроэлементов ЮНЕСКО, О.А.Громовой)

Признак*	Исходно	Через месяц
Общесоматическая магнийзависимая патология		
Гипертоническая болезнь, синдром вегетативной дистонии		
Бронхиальная астма, рецидивирующий бронхит		
Хронический пиелонефрит, мочекаменная болезнь, цисталгия		
Синдром раздраженной кишки, операции на кишечнике в анамнезе, дискинезия желчевыводящих путей		
Гипертиреоз, гипопаратиреоз, ожирение		
Недостаточность соединительной ткани		
Физическая и психическая перегрузка (работа, учеба и т.д.)		
Период выздоровления после острого респираторного или инфекционного заболевания, после травмы		
Гестационный диабет, диабет, установленный до наступления беременности, толерантность к глюкозе, инсулину		
Патология центральной нервной системы		
Последствия переутомления		
Спазмофилия, парестезии		
Синдром хронической усталости (астении), стресс		
Повышение внутричерепного давления		
Бессонница, беспокойный сон (движения во сне, бруксизм)		
Эпилепсия, судорожные состояния		
Снижение памяти		
Снижение когнитивной деятельности		
Аутичное поведение		
Фактор питания		
Недостаточное питание по количеству		
Нерациональное питание: избыток простых углеводов		
Нерациональное питание: избыток магнийвыводящих продуктов (система быстрого питания, кофеинсодержащие слабо- и сильногазированные напитки, алкоголь, пересоленная пища – чипсы, сухарики и т.д.)		
Образ жизни		
Постоянное недосыпание		
Высокий темп жизни. Физическая и психическая перегрузка (продолжение работы, учебы в прежнем напряженном режиме, без изменений во время беременности)		
Постоянное шумовое загрязнение (шум транспорта, избыточный раздражающий женщину звук от телевизора, радио, других приборов, шумные соседи или родственники)		

Проживание в тесноте, отсутствие собственной комнаты		
Беременность		
Угроза прерывания		
Начавшийся выкидыш/преждевременные роды		
Кальцификация плаценты		
Синдром задержки развития плода		
Повышение артериального давления при беременности		
Преэклампсия		
Эклампсия		
Судороги икроножных мышц		
Гестационный сахарный диабет		
Фосфат-, оксалатурия		
Синдром психоэмоционального напряжения		
Тахикардия у беременных		
Кровотечения при беременности		
Кровотечения в родах		
Кровотечения в раннем послеродовом периоде		
Низкая масса тела ребенка при рождении		
Крупный плод		
Перинатальная смертность в анамнезе		
Перинатальная заболеваемость в анамнезе, в том числе при предыдущих беременностях		
Гиперкоагуляция		
Остеомаляция		
Нарушение походки во время беременности		
Симфизиопатия, вплоть до диастаза лонных костей		
Боли в костях, пояснице, лобковой области		
Усиление венозного рисунка на ногах, появление геморроидальных узлов во время беременности		
Ухудшение зрения по типу миопии во время беременности		
Множественный кариес зубов, развившийся во время беременности		
Итоговое количество баллов		
*Если отсутствует – 0 баллов. Если возникает периодически, легкое течение – 1 балл. Если присутствует постоянно, течение тяжелое – 2 балла.		
Результаты теста:		
• 100–90 баллов – состояние, требующее экстренной магнезиотерапии;		
• 89–50 – риск глубокого хронического дефицита магния очень высок, срочно нужно начинать мероприятия по оптимизации питания и назначению препаратов магния;		
• 49–30 – дефицит магния весьма вероятен, желательное определение магния в эритроцитах;		
• 29–10 – пограничный дефицит магния.		

щения: изометрическое, при котором длина мышечных волокон остается неизменной, а напряжение их возрастает; изотоническое – с укорочением и утолщением мышцы, но без существенного изменения ее напряжения. Изометрическим и изотоническим сокращением мышц представлены регулярные циклы сокращения–расслабления, судороги возникают при нарушении цикличности этого процесса. Дефицит магния в наибольшей степени приводит к неэффективной диастоле, судорогам икроножных мышц. Структурной единицей мышечного волокна являются миофибриллы – особым образом организованные пучки белков, располагающиеся вдоль клетки. Сокращается боковая цепь мышечного волокна. В этом процессе участвуют 2 белка – миозин и актин.

Сокращение мышцы вызывается нервным импульсом, который через нервно-мышечный синапс при посредстве медиатора трансформируется в механический эффект. Нервный импульс в фазе потенциала действия вызывает высвобождение ионов Ca^{2+} , которые взаимодействуют с белками мышечных клеток и вызывают сокращение миофибрилл. Ионы магния, наоборот, являются физиологическим антагонистом кальция и опосредуют расслабление миофибрилл.

Помимо участия в функционировании миофибрилл магний играет непреходящую роль в передаче нервного импульса. Магний – физиологический регулятор возбудимости клетки, необходимый для деполяризации клеточной мембраны нервных и мышечных клеток. При недостатке магния клетка становится сверхвозбудимой (рис. 2). Наиболее очевидным молекулярным механизмом влияния магния на возбудимость нейронов является ингибирование активности NMDA-рецепторов (глутаматных рецепторов). Активация NMDA-рецепторов необходима для быстрой синаптической передачи сигнала и в головном мозге, которая происходит в результате изменения потока натрия (калия) через мембрану [26]. Чрезмерная стимуляция NMDA-рецепторов может привести к судорогам эпилептического типа, в то время как их блокирование магнием снижает возбудимость нервных путей.

Поскольку магний играет фундаментальную роль в физиологии передачи нервного импульса и сокращении миофибрилл, снижение его уровня приводит к повышению нервно-мышечной возбудимости, вызывает тетанию и приводит к описанной клинической симптоматике дефицита магния.

Дефицит магния и особенности магниезальной терапии

При дефиците магния любой этиологии показана коррекция его содержания в организме. У здорового человека концентрация магния в сыворотке крови поддерживается в достаточно узком диапазоне (норма – 0,8–1,26 ммоль/л, у беременных – нижняя граница >0,81 ммоль/л). Этот внеклеточный магний находится в непрерывном обмене с магниевыми запасами костей и мышечной ткани.

С точки зрения профилактики судорог и других проявлений для большинства пациентов важна профилактика именно вторичного дефицита магния. Уменьшение количества ежедневно принимаемого магния может компенсироваться возрастающей адсорбцией магния в кишечнике и уменьшением выделения его через почки. Это можно обеспечить употреблением определенных пищевых продуктов.

В России текущая физиологическая суточная потребность в магнии у взрослых – около 400 мг/сут (максимально – до 800 мг/сут). Сбалансированный рацион должен содержать магний в количестве ≈400 мг/сут, из которого у здорового человека адсорбируется около 200 мг. Женщины во время кормления грудью должны получать не менее 320 мг/сут.

Потребность в магнии: данные эпидемиологических исследований

В Китае (2009 г.) [20] при оценке рациона питания у 324 человек (55–70 лет) было показано, что среднее содержа-

Рис. 2. Дефицит магния нарушает восстановление потенциала покоя и приводит к перевозбуждению нервно-мышечных клеток и судорожным реакциям.



ние магния в эритроцитах значительно ниже у пациентов с повышенным давлением с верифицированным диагнозом «артериальная гипертония» (2,0 ммоль/л) по сравнению с нормотониками (2,2 ммоль/л; $p < 0,005$). Диетарное потребление магния было значительно ниже в группах пациентов с диагнозом «артериальная гипертония» (316 мг/сут), сахарным диабетом (323 мг/сут) по сравнению с пациентами с нормальными показателями сахара крови и артериальным давлением (374 мг/сут; $p < 0,05$). При потреблении магния ниже нормы мышечные судороги развиваются уже в сроке от 1 до 6 нед.

Во многих случаях компенсировать недостаток магния только диетическими мероприятиями не удается, и тогда возникает необходимость в применении фармакологических препаратов, содержащих магний. К недостаткам магниевых препаратов I поколения относят не только относительно низкую всасываемость и усвоение, но и замедленное включение его в метаболизм. В последние 20 лет отмечается довольно стойкая тенденция к переходу на II и последующие поколения магниесодержащих препаратов, в которых минерал находится в виде органических солей.

Органические соли магния не только значительно лучше усваиваются организмом, но и реже дают побочные эффекты. В настоящее время продолжают применять препараты магния на основе многочисленных органических солей: магния цитрат, лактат, пидолат и др. Терапия препаратами магния эффективнее, если вводить их одновременно с так называемыми магниевыми протекторами – соединениями, усиливающими абсорбцию магния и его транспорт в клетку [6]. К магниевым протекторам относят витамины B_6 , D, B_1 , рибоксин, карнитин, таурин и препараты кальция, так как все эти вещества повышают содержание магния в клетке.

При судорогах, обусловленных гипокальциемией, гипомagneмией, алкалозом, требуется внутривенное введение кальция и/или магния с последующей терапией пациентов этими препаратами [3, 6]. Анион, соединенный с магнием (окись, хлорид, глюконат, лактат, цитрат и т.д.), влияет на процесс биоусвоения магния и тем самым приводит к различиям в фармакодинамике [15]. Первое поколение магниевых солей (окись магния и хлорид магния) отличается низкой биодоступностью.

Цитрат магния

Цитрат магния относится ко II поколению магниевых препаратов, способствует активации транспорта магния внутрь клетки. По сравнению с неорганическими соединениями и аминокислотными хелатами цитрат магния не только приводит к большему увеличению содержания кальция, натрия и магния в плазме крови, но и вызывает значительное повышение активности натрий-калиевых насосов в эритроцитах [24]. Цитрат магния – одна из органических солей, используемых для изготовления современных магниесодержащих препаратов. Так как цитрат является орга-

нической и хорошо растворимой формой магния, это в значительной степени обуславливает его высокую биодоступность. Однако хорошая растворимость в воде – далеко не единственная особенность цитрата магния, который также характеризуется рядом специфических молекулярных эффектов. Эти эффекты включают участие магния как центрального субстрата цикла Кребса (который даже имеет альтернативное название «цитратный цикл»), взаимодействия с белками – транспортерами дикарбоксилатов и физико-химические особенности самой молекулы цитрата. Следует подчеркнуть, что все метаболиты цитрата – эссенциальные эндогенные молекулы.

Систематический анализ мировой литературы по фармакологии и клиническим исследованиям цитрата магния показал, что практически полная утилизация цитрата делает его «экологически чистой тарой» для транспорта магния внутрь клеток. Имеющаяся доказательная база указывает на высокую эффективность цитрата магния в терапии и профилактике образования почечных камней, компенсации гипомagneмии, лечении сосудистых заболеваний, нормализации минеральной плотности костей, лечении синдрома беспокойных ног и бронхиальной астмы, а также на перспективность использования в терапии эстрогензависимых состояний [5]. Разнонаправленная патогенетическая терапия цитратом магния показана на рис. 3.

Возможности применения Магне В₆ форте у беременных женщин с дефицитом магния представлены на рис. 4.

Как показал метаанализ пяти плацебо-контролируемых исследований с участием 352 женщин (150 мг солей магния 2 раза в день), назначение цитрата магния приводит к достоверному снижению судорог в икроножных мышцах у беременных [27]. Цитрат магния также используется у женщин с дефицитом магния для предотвращения спонтанных выкидышей.

Цитрат магния и пиридоксин играют значительную роль в поддержании физиологического минерального баланса и предотвращении камнеобразования в почках за счет дисбаланса ионов кальция и магния в моче. Прием солей магния дает отчетливый мочегонный, осмодиуретический эффект. Оптимальные концентрации цитрата магния в моче значительно тормозят и даже могут исключить формирование почечных камней любого типа. Кроме того, клетки почек наряду с клетками печени и миокарда характеризуются высокой интенсивностью «оборотов» цикла Кребса. Поэтому цитрат активно расходуется в почках, что приводит к ускоренному выведению токсинов из клеток, активизации почечного кровотока, улучшению реабсорбции нутриентов [9].

В связи с этим открывается перспектива использования цитрата магния для предотвращения судорог у женщин с преэклампсией и дефицитом магния. Магне В₆ форте может использоваться у женщин с мышечными судорогами, связанными с дефицитом магния, особенно у женщин, получающих преимущественно мясную, белковую диету (ацидоз), при наличии избытка солей или песка оксалатов и уратов в моче, отеках и астении. В России препарат Магне В₆ форте зарегистрирован и получил разрешение к применению у детей с 6 лет и беременных женщин для устранения дефицита магния. Препарат состоит из синергидной фармакологической комбинации цитрата магния (в количестве 618 мг солей цитрата магния, что эквивалентно 100 мг элементарного магния) и пиридоксина гидрохлорида в количестве 10 мг. Такое дозирование позволяет проводить лечение препаратом по следующей схеме: 1 таблетка 3–4 раза в день. Таблетки Магне В₆ форте следует принимать целиком во время еды, не разжевывая, запивая стаканом воды. Длительность курса терапии гипомagneмией составляет обычно 1 мес, возможно повторение курсов терапии при возобновлении симптомов дефицита магния.

Пидолат магния

Магне В₆ в растворе для питья – препарат на основе уникальной органической соли магния – пидолат магния (рис. 5). Кроме того, Магне В₆ в растворе для питья не содержит сахара, и может использоваться у детей с 1 года, а



Рис. 3. Разнонаправленная патогенетическая терапия цитратом магния.

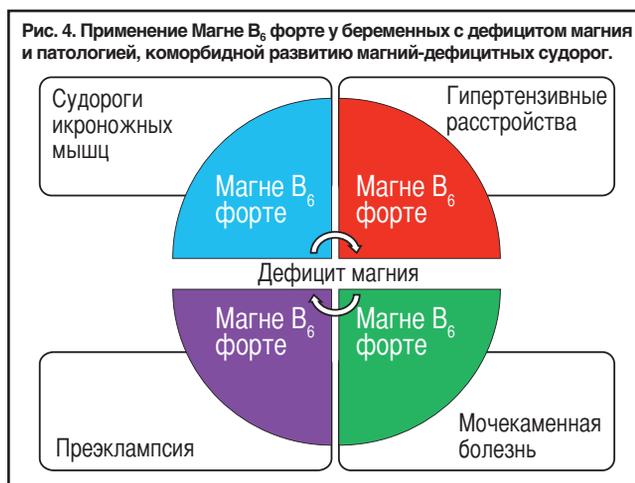


Рис. 4. Применение Магне В₆ форте у беременных с дефицитом магния и патологией, коморбидной развитию магниевой дефицитной судорог.



Рис. 5. Пидолат (пироглутамат) магния – соль магния и пироглутаминовой кислоты (пироглутамат аниона).

также у взрослых с нарушениями глотания и у пациентов с диабетом и ожирением. Эта незаменимая форма для детей младшего возраста (с 1 года до 4 лет), так как в этом возрасте по международным правилам Всемирной организации здравоохранения ограничены таблетированные и любые другие твердые лекарственные формы для приема внутрь. Также раствор Магне В₆ для питья имеет высокую биодоступность и практически лишен нежелательных побочных эффектов.

Как уже было сказано, каждый препарат на основе той или иной органической соли магния характеризуется рядом особенностей в клиническом применении. Наш 30-летний клинический опыт использования разных соединений магния показал, что именно пидолат магния наиболее быстро купирует судороги, наиболее эффективен в неврологической практике не только для снятия судорог, но и для лечения нервного тика, подергиваний по сравнению, например, с лактатом магния.

Прием пидолат магния способствует уменьшению болевых ощущений [19]. Клинические исследования показали перспективность использования пидолат магния для снятия давящей головной боли у детей [17]. Также известно, что пидолат магния используется для улучшения многогранной функции сосудов (тонус, состояние эндотелия и др. [11]) и липидного профиля [18].

Во многом эти эффекты обусловлены самим ионом Mg²⁺, биодоступность которого значительно повышена за счет

использования органического лиганда для связывания магния. Возникает резонный вопрос: каков вклад собственно лиганда (пидолата, т.е. пироглутамат аниона) в молекулярно-фармакологические эффекты этой формы Магне В₆? Иначе говоря, выступает ли пироглутамат только в качестве своего рода «переносчика» магния или может еще и сам по себе оказывать позитивные воздействия на организм?

Следует напомнить, что пироглутамат является одной из органических кислот цереброспинальной жидкости. В головном мозге L-пироглутамат необходим для синтеза глутатиона – важнейшего антиоксиданта организма. Трансформация L-пироглутаминовой кислоты в глутамат управляется ферментом 5-оксопролиназой и является ключевым шагом в синтезе глутатиона, необходимого для защиты клеток от перекисного окисления липидов. Кроме того, L-пироглутамат действует как конкурентный ингибитор эксайтотоксических эффектов избытка глутамата (например, при инсульте, черепно-мозговой травме) [14].

Дефицит L-пироглутаминовой кислоты в стриатуме сопровождает болезнь Гентингтона, причем дефицит пироглутамата в стриатуме наблюдается на фоне увеличения его концентрации в плазме крови вследствие нарушений обратного захвата глутамата.

Поэтому сочетание магния с пидолатом магния усиливает эффект устранения судорог, в том числе и у беременных женщин, особенно при лечении мышечных судорог в сочетании с черепно-мозговой травмой, постинсультных мышечных судорог; на фоне головных болей напряжения.

Рассматривая вопрос о лечении магний-дефицитных судорог, следует обратить внимание на препарат Магне В₆ в растворе для питья, основанный на пидолате магния. В 1 ампуле (10 мл) раствора препарата содержится 936 мг пидолата магния и 186 мг лактата магния (т.е. 100 мг элементного магния).

Заключение

Таким образом, патогенетическая обоснованность, безопасность и высокая биоусвояемость органических солей магния делают препараты на их основе (например, Магне В₆ форте, Магне В₆ в растворе для питья) актуальными для предотвращения и устранения судорог периферического и центрального генеза у беременных женщин. Особенно они перспективны в комплексной профилактике и лечении преэклампсии у беременных с дефицитом магния. Принимая во внимание данные аспекты, последние клинические рекомендации, разработанные и рекомендованные Российским обществом акушеров-гинекологов и Ассоциацией медицинских обществ по качеству в 2014 г., предписывают восполнение дефицита магния цитратом и пидолатом магния в сочетании с пиридоксином с целью предупреждения самопроизвольного аборта, угрожающего выкидыша у пациенток с привычным невынашиванием беременности, преждевременных родов, при плацентарной недостаточности, преэклампсии и эклампсии, с целью лечения и профилактики осложнений у беременных с наследственными нарушениями соединительной ткани, профилактики осложнений послеродового периода, а также при климактерическом синдроме и остеопорозе [8].

Безопасность Магне В₆ и Магне В₆ форте была подтверждена в ходе недавнего клинического исследования, когда при применении этих препаратов беременными женщинами был показан очень низкий уровень нежелательных реакций (всего 0,09% – аллергическая реакция у одной женщины из 1110 принимавших участие в исследовании, при этом связь с приемом препаратов не подтверждена) [7]. Это позволяет рекомендовать Магне В₆ (питьевой раствор) и Магне В₆ форте (таблетки) для восполнения дефицита магния при широком спектре акушерско-гинекологической патологии, в частности для минимизации симптоматики беременным женщинам, испытывающим судороги мышц.

Список использованной литературы

1. Видаль. Лекарственные препараты в России. Справочник. М.: АстраФармСервис, 2014.

- Громова ОА. Магний и пиридоксин: основы знаний. М.: ПротоТит, 2006.
- Громова ОА, Кудрин АВ. Нейрохимия макро- и микроэлементов. М.: Алев-В, 2001.
- Громова ОА, Торшин ИЮ, Гришина ТР. Мировой опыт применения цитрата магния и пиридоксина. Фарматека. 2010; 10.
- Громова ОА, Лыманова ОА, Торшин ИЮ. Систематический анализ фундаментальных и клинических исследований как обоснование необходимости совместного использования эстрогенсодержащих препаратов с препаратами магния и пиридоксина. Акуш, гинекол. и репрод. 2013; 3: 35–50.
- Дадак К. Дефицит магния в акушерстве и гинекологии. Акуш, гинекол. и репрод. 2013; 2: 3–8, 6–14.
- Макацария АД, Бицадзе В.О., Хизроева Д.Х., Джобавя Э.М. Распространенность дефицита магния у беременных женщин, наблюдающихся в условиях амбулаторной практики. Вopr. гинекол. акуш. и перинатол. 2012; 11 (5).
- Серов ВН, Сухих ГТ. Клинические рекомендации. Акуш. и гинекол. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014.
- Торшин ИЮ, Громова ОА. 25 мгновений молекулярной фармакологии. М.: А-Гриф, 2012.
- Ariza AC, Bobadilla N, DTaz L et al. Placental gene expression of calcitonin gene-related peptide and nitric oxide synthases in preeclampsia: effects of magnesium sulfate. *Magnes Res* 2009; 22 (1): 44–9.
- Barbagallo M, Dominguez LJ, Galioto A et al. Oral magnesium supplementation improves vascular function in elderly diabetic patients. *Magnes Res* 2010; 23 (3): 131–7.
- Chubanov V, Waldegger S, Mederos et al. Disruption of TRPM6/TRPM7 complex formation by a mutation in the TRPM6 gene causes hypomagnesemia with secondary hypocalcemia. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101 (9): 2894–9.
- Duley L, Gülmезoglu AM, Chou D. Magnesium sulphate versus lytic cocktail for eclampsia. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 9: CD002960.
- Dusticier N, Kerkerian L, Errami M, Nieoullon A. Effects of pyroglutamic acid on corticostriatal glutamatergic transmission. *Neuropharmacology* 1985; 24 (9): 903–8.
- Gaudreault P, Friedman PA, Lovejoy FH Jr. Efficacy of activated charcoal and magnesium citrate in the treatment of oral paraquat intoxication. *Ann Emerg Med* 1985; 14 (2): 123–5.
- Coudray C, Rambeau M, Feillet-Coudray C 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.
- Grazzi L, Andrasik F, Usai S, Bussone G. Magnesium as a preventive treatment for paediatric episodic tension-type headache: results at 1-year follow-up. *Neurol Sci* 2007; 28 (3): 148–50.
- Hadjistavri LS, Sarafidis PA, Georgianos PI et al. Beneficial effects of oral magnesium supplementation on insulin sensitivity and serum lipid profile. *Med Sci Monit* 2010; 16 (6): CR307–CR312.
- Hankins JS, Wynn LW, Brugnara C et al. Phase I study of magnesium pidoate in combination with hydroxycarbamide for children with sickle cell anaemia. *Br J Haematol* 2008; 140 (1): 80–5.
- Li Y. Magnesium status and dietary intake of mid-old people in a rural area of China. *Magnes Res* 2009; 22 (2): 66–71.
- Meij IC, Koenderink JB, van Bokhoven H et al. Dominant isolated renal magnesium loss is caused by misrouting of the Na(+), K(+)-ATPase gamma-subunit. *Nat Genet* 2000; 26 (3): 265–6.
- Pepe S, Leong J, van der Merwe J et al. Targeting oxidative stress in surgery: effects of ageing and therapy. *Exp Gerontol* 2008; 43 (7): 653–7.
- Schlingmann KP, Konrad M, Seyberth HW. Genetics of hereditary disorders of magnesium homeostasis. *Pediatr Nephrol* 2003; p. 2110–5.
- Sriboonlue P, Jaipakdee S, Jirakulsomchok D et al. Changes in erythrocyte contents of potassium, sodium and magnesium and Na, K-pump activity after the administration of potassium and magnesium salts. *J Med Assoc Thai* 2004; 87 (12): 1506–12.
- Torsbin I, Gromova O. Magnesium: fundamental studies and clinical practice. Nova Biomed Pub. NY, 2011.
- Wang M, Yang Y, Dong Z et al. NR2B-containing N-methyl-D-aspartate subtype glutamate receptors regulate the acute stress effect on hippocampal long-term potentiation/long-term depression in vivo. *Neuroreport* 2006; 17 (12): 1343–6.
- Young GL, Jewell D. Interventions for leg cramps in pregnancy. *Cochrane database of Systematic Reviews* 2002. Issue 1. Art. No.: CD000121. DOI: 10.1002/14651858.CD000121.