

# КЛИНИЧЕСКИЕ И БИОХИМИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТОВ МАГНИЯ В АКУШЕРСТВЕ, ГИНЕКОЛОГИИ И ПЕРИНАТОЛОГИИ

Дадак К.<sup>1</sup>, Макацария А.Д.<sup>2</sup>, Блинов Д.В.<sup>3</sup>, Зимовина У.В.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Департамент акушерства и гинекологии, Кафедра фундаментального и углубленного международного высшего образования, Венский медицинский университет (Австрия)

<sup>2</sup> ГБОУ ВПО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова» Минздрава РФ, Москва

<sup>3</sup> ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава РФ, Москва

*Резюме: значимая биохимическая роль магния в организме хорошо известна, также доказана клиническая эффективность препаратов магния в акушерстве и гинекологии. Препараты магния, в частности сульфат магния, рекомендованы как препараты выбора при преждевременных родах, преэклампсии и эклампсии. Есть данные и о его нейропротекторном воздействии на плод. Ограничивает применение сульфата магния возможность передозировки с развитием серьезных побочных эффектов. Свести риск передозировки к минимуму можно, используя стандартные протоколы, независимую двойную проверку, мониторинг состояния пациентки. Магнезиальная терапия, являясь средством экстренной помощи, не может восполнить дефицит магния, который связан с развитием акушерско-гинекологической патологии, такой как угроза прерывания беременности, преждевременные роды, плацентарная недостаточность, преэклампсия, тромбофилия, предменструальный синдром (ПМС), назначение комбинированных оральных контрацептивов (КОК) и заместительной гормональной терапии (ЗГТ), климактерический синдром. Оправданно использовать органические соли магния перорально – наряду с лучшей биодоступностью, они не приводят к серьезным побочным эффектам при передозировке. Использование органических солей магния для контроля магниевых дефицита и связанных с ним симптомов показано также при ПМС, назначении КОК и ЗГТ при климаксе. Применение цитрата магния является наиболее предпочтительным, так как цитрат-анион обуславливает высокую биодоступность магния, он*

*также необходим в цикле Кребса и утилизируется в углекислый газ и воду. Это делает цитрат идеальным переносчиком магния в клетки.*

*Ключевые слова: магний, преэклампсия, эклампсия, ПМС, комбинированные оральные контрацептивы, КОК, ЗГТ, цитрат магния.*

Как известно, магний важен для стабилизации ДНК в процессах митоза и мейоза, что способствует предотвращению формирования генетических пороков развития. Такие специфические белки нервной ткани, как глиофибрилярный кислый протеин (GFAP), S100, нейрон-специфическая енолаза (NSE) являются магниесодержащими. В частности, NSE – гликолитический цитоплазматический фермент дифференцированных нейронов, катализирующий превращение 2-фосфоглицерата в фосфоенолпируват, представляет собой димерный металл-активирующий белок, содержащий два иона магния в субъединице: связанный конформационный ион и каталитический ион, который связывается с фермент-субстратным комплексом и индуцирует катализ. Данная реакция происходит в присутствии иона магния. Таким образом, магний необходим для катализа и для стабилизации димера [1,24,29]. Показано, что магний связывается со всеми формами белка S100, хотя установлено, что сродство белка S100 к кальцию в присутствии магния и калия становится ниже [4,23]. Для других нейроспецифических белков магний является кофактором. Таким образом, магний может выступать в качестве нейропротектора и играет важную роль в регуляции проницаемости гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), нередко сопутствующего патологии беременности и играющей

важную роль в развитии неблагоприятных исходов в перинатологии.

Магний также модулирует ряд биохимических реакций, играющих роль в патогенезе различных заболеваний и состояний. Так, нормализация процессов синтеза оксида азота способствует предотвращению развития дисфункции эндотелия и ее последствий – гестоза, плацентарной недостаточности (ПН), преждевременных родов (ПР) и т.п., нормализация процессов гликолиза способствует профилактике развития гестационного диабета (ГСД), а нормализация белкового синтеза позволяет предупредить развитие гестоза. Следовательно, можно утверждать что биохимическая активность соединений магния способствует профилактике основных акушерских осложнений, таких, как гестоз (преэклампсия), плацентарная недостаточность, преждевременные роды.

Хотя магний и определяется в высоких концентрациях в сравнении с другими органами и тканями в мозге, матке, миокарде, мышцах, наибольшее его содержание – в плаценте [2]. Магний важен для функции многих органов, но в большей степени – именно для плаценты. Хорошо известно, что плацента синтезирует более 150 белков и гормонов и 70% из них являются магниезависимыми. Это является одной из основных причин повышенной потребности в магнии у беременных женщин.

*Дефицит магния и пиридоксина у беременных.* Несмотря на то, что магний широко распространен в природе, его дефицит в общей популяции встречается нередко. Популяционное исследование в Германии с участием ~16000 человек указало на субоптимальный уровень потребления магния у 33,7% населения, соответствующие цифры для К и Са составили 29 и 23% [26,28]. В нашей стране 30% россиян получают в день менее 70% от суточной потребности железа и магния, при этом дефицит магния у женщин встречается значительно чаще (беременность, прием КОК, ЗГТ), чем у мужчин [8,15].

По результатам крупномасштабных исследований с включением 1130 женщин, распространенность дефицита магния оказалась очень высокой и составила 81,2% в популяции беременных женщин РФ с наличием клинических проявлений дефицита магния [5].

Клинически дефицит магния проявляется множественным симптомами и синдромами:

- склонность к тромбообразованию и нарушениям сердечного ритма, вплоть до фатальных, повышение общего и периферического сосудистого сопротивления;
- увеличение уровня холестерина в крови и ускорение развития атеросклероза, синдром хронической усталости;
- головные боли;
- снижение умственной работоспособности;
- утомляемость;
- бессонница, депрессия, ухудшение иммунного ответа;

- возможны судороги скелетных мышц, мышц кишечника, бронхоспазм;
- повышение сократимости матки;
- усугубление остеопороза, размягчение зубной эмали;
- стимулируется образование оксалатных камней в почках.

Беременность является довольно серьезным испытанием для женщины. При беременности значительно увеличивается выраженность системного воспаления, атеросклеротических и протромботических процессов: у многих женщин со 2-го триместра возникают тромбофилические нарушения гемостаза, глюкозотолерантность, метаболический синдром и гестационный сахарный диабет [16]. Дефицит магния в питании беременной усугубляет развитие вышеперечисленных патофизиологических процессов.

Беременность сопровождается прогрессивным снижением уровня магния как в сыворотке крови, так и в тканях, в связи с высоким его потреблением на пластические и энергетические процессы и повышением ренальной экскреции почти на 25% [9,30]. Такой «физиологический» дефицит магния во время беременности в отсутствие адекватной нутриентной дотации может повышать риск ранних и поздних выкидышей, преждевременных родов, вследствие повышения контрактильной активности миометрия, преэклампсии (гестоза), приводить к задержке внутриутробного роста плода, эмбриональным отекам, уродствам плода, дискоординации родовой деятельности, рождению детей с низкой массой тела [10,34].

Наличие общих проявлений дефицита магния, которые нередко имеют место при беременности, подтверждает тот факт, что во время беременности обостряются все хронические дефициты и заболевания. В частности, речь идет о снижении эластичности суставов и связочного аппарата, разрушении костей, в т.ч. остеомалации как следствии нарушения процессов депонирования кальция и т.п. Другими проявлениями дефицита магния у беременных могут быть камнеобразование в желчных путях и почках; формирование инсулинорезистентности, гипертензии (СД, АГ); гиперкоагуляция – склонность к тромбообразованию; ДЖВП; нарушение моторики ЖКТ (поносы, запоры); диффузные абдоминальные боли, а также ларингоспазм. Во время беременности нормализация содержания магния ведет к снижению тонуса матки, вазодилатации, улучшению кровотока в сосудах плаценты, снижению агрегации тромбоцитов, повышению активности простаглицлинов и снижению активности тромбоксанов А2. Магний также регулирует функции кишечника и предотвращает запоры – одну из основных проблем физиологической беременности. Восполнение должного содержания магния определяет адекватное функционирование ЦНС и периферической нервной системы, а также и регуляцию сосудистого тонуса. Кроме этого, магний повышает устойчивость тканей плода к гипоксии, в т.ч. во

время родов. Известно, что на фоне магниотерапии снижается риск кровоизлияний в ткань головного мозга у ребенка путем реализации механизма энергетической поддержки клеток ЦНС.

Важно, что в патогенезе акушерско-гинекологической патологии, наряду с магнием, играет роль еще одно соединение – пиридоксин (витамин В6). Пиридоксин является фармакокинетическим и фармакодинамическим синергистом магния и омега-3 полиненасыщенных жирных кислот. Витамин В6 участвует в реакциях трансаминирования, дезаминирования и декарбоксилирования аминокислот; превращениях триптофана, серосодержащих, окси-аминокислот и др.; улучшает использование организмом ненасыщенных жирных кислот, повышает умственную и физическую работоспособность, регулирует уровень глюкозы в крови, нормализует работу щитовидной железы, надпочечников и половых желез, улучшает обмен веществ в нервной ткани, благотворно влияет на функции нервной системы, печени, участвует в кроветворении. Наибольшие концентрации витамина обнаруживаются в печени, почках и миокарде. Он модулирует процессы тромбообразования и способствует предупреждению развития атеросклероза. Пиридоксин – один из самых «важных» витаминов при беременности, потребность в нем возрастает на 30%.

В клинической практике дефицит витамина В6 чаще обусловлен ятрогенными причинами. В частности, имеются данные о том, что прием гормональных эстрогенсодержащих препаратов способствует активному выведению витамина В6 из организма, а также о способности ряда широко применяемых лекарственных средств подавлять обмен пиридоксина в организме. Этому также способствует значительная физическая нагрузка и беременность. Другими факторами, усиливающими элиминацию пиридоксина, признаны длительный избыток в составе потребляемой пищи белков, содержащих значительные количества триптофана, метионина, цистеина, кишечные инфекции и гепатиты.

В акушерской практике витамин В6 играет важную роль в патогенезе различных симптомов и заболеваний, таких, как рвота у беременных, кариес у беременных, гестоз (отечный синдром, гипертензивный синдром, протеинурический синдром), гестационный сахарный диабет, гипергомоцистеинемия и ее последствия, а также нарушения транспорта и метаболизма полиненасыщенных жирных кислот. Дефицит В6-зависимого фермента цистатионин бета-синтетазы (ген CBS) вызывает гомоцистинурию, сопровождающуюся замедлением физического и умственного развития, тяжелой миопией, нарушениями скелета (чрезвычайно высокий рост и длина конечностей) и тромбоэмболией. Низкий уровень витамина В6 в плазме ассоциируется с повышенным риском венозного тромбоэмболизма, независимо от уровня гомоцистеина плазмы. Поэтому восполнение дефицита пиридоксина также показано для стабилизации эндо-

телиа, профилактики акушерских осложнений и подготовки к родам в целом.

*Преждевременные роды (ПР).* Одна из важнейших проблем современного акушерства – это преждевременные роды (роды, наступившие при сроке от 22 до 37 нед., при этом масса тела плода составляет от 500 до 2499 г). Согласно определению ВОЗ различают спонтанные преждевременные роды с регулярной родовой деятельностью при целом плодном пузыре (40-50%) и протекающие без регулярной родовой активности при излитии околоплодных вод (20-40%) [32]. Спонтанные преждевременные роды составляют 70-80% от общего количества преждевременных родов, в то время как 20-30% преждевременных родов провоцируется по медицинским показаниям со стороны матери (тяжелые экстрагенитальные заболевания с декомпенсацией, угрожающие жизни женщины), либо плода (внутриутробная гибель, прогрессирующее ухудшение состояния, неизлечимые и несовместимые с жизнью пороки развития) [18,21].

Частота преждевременных родов составляет 5-10% и, несмотря на развитие медицины, остается стабильной. Мертворождение при преждевременных родах встречается в 8-13 раз чаще, чем при доношенных родах. До 60-70% недоношенных детей погибают в первые дни жизни. А 50% недоношенных детей страдают тяжелыми неврологическими заболеваниями (детский церебральный паралич, гипоксически-ишемические поражения ЦНС), тяжелыми нарушениями зрения и слуха (вплоть до рождения слепоглухих детей) и тяжелыми хроническими заболеваниями дыхательной системы, причем рост частоты встречаемости таких расстройств в ряде случаев является обратной стороной успехов в выхаживании недоношенных детей и преодолении фатальных осложнений.

Прогнозирование развития преждевременных родов затруднено вследствие сочетания значительного количества провоцирующих факторов и отсутствия каких-либо специфических симптомов. Объективными методами исследования, способными уточнить диагноз, являются определение фибронектина во влагалищном отделяемом (в норме он определяется только перед родами) и трансвагинальное УЗИ с определением длины шейки матки [19]. Большинство женщин при развитии преждевременных родов могут предъявлять жалобы на более или менее интенсивные боли внизу живота и пояснице, а также на тонус матки. При этом 62% беременных, обратившихся в стационар с аналогичными симптомами, не имеют угрожающих беременности состояний, а вышеперечисленные симптомы являются проявлением сопутствующих заболеваний. Поэтому важно исключить кишечную патологию, заболевания мочевыделительной системы, ПОНРП, некроз узла миомы матки и несостоятельность рубца на матке.

Самой эффективной тактикой борьбы с преждевременными родами является своевременная транспортировка женщины в специализированный стационар и



неотложное применение токолитиков ( $\beta$ -миметические агенты, ингибиторы циклооксигеназы, блокаторы кальциевых каналов, доноры оксида азота, спирт, антагонисты рецепторов окситоцина), прием кортикостероидов, а также терапия сульфатом магния.

**Преэклампсия, эклампсия.** Преэклампсия является синдромом, специфичным для беременности, который обычно возникает после 20-й недели. Ведущую роль в патогенезе гестоза занимают сосудистые расстройства, такие как ангиоспазм, нарушения состояния и проницаемости сосудистой стенки, изменение реологических свойств крови и микроциркуляции. Тяжелая преэклампсия и HELLP-синдром рассматриваются как микроангиопатические синдромы (тромботическая микроангиопатия), среди прочих факторов которых важную роль играет дефицит металлопротеиназы ADAMTS 13.

Гипертензивные расстройства во время беременности, в т.ч. преэклампсия, встречаются в 2-8% беременностей, в России этот показатель выше и варьируется на уровне 5-30% [7].

К числу факторов риска развития гестоза относятся первая беременность, возраст младше 20 и старше 40 лет, хронический активный гепатит, хронические заболевания почек, сахарный диабет, сосудистые патологии, ожирение, тромбофилии, антифосфолипидный синдром, гестоз в анамнезе. Известно, что многоплодная беременность, наблюдаемая у 16% беременных, повышает риск развития гестоза в 4 раза. Нередко выявляется семейный анамнез возникновения гестоза, указывающий на наличие генетических факторов. Наконец, у 50% беременных с гестозом имеются сосудистые заболевания.

Критериями диагностики преэклампсии (гестоза) являются систолическое давление выше 140 мм рт. ст., диастолическое – выше 90 мм рт. ст. после 20-й недели беременности, если ранее у женщины были нормальные показатели АД. Другим критерием является протеинурия, определяемая как экскреция 0,3 г белка или более в 24-часовой моче [27].

Преэклампсия считается тяжелой, если наблюдаются один или больше из следующих симптомов:

- систолическое давление 160 мм рт. ст. и выше или диастолическое – 110 мм рт. ст. и выше, в двух случаях с промежутком как минимум в 6 ч, при нахождении пациента в постельном режиме;
- протеинурия 5 г или выше в 24-часовом образце мочи или 3+ или выше в двух случайных образцах мочи, собранных с промежутком как минимум в 4 ч;
- олигурия менее 500 мл в течение 24 ч;
- церебральные нарушения или нарушения зрения;
- отек легких или цианоз;
- боль в эпигастрии или правом подреберье;
- нарушение функции печени;
- тромбоцитопения;
- задержка роста плода.

Эклампсия – самое опасное осложнение беременности, соответствующее пиковым значениям дефицита магния: максимально уровень магния при эклампсии может снизиться в 9 раз. Летальность очень высока, она достигает 10%, и ежегодно десятки тысяч беременных умирают от эклампсии. Эклампсия – драматичное и быстроразвивающееся последствие дефицита магния у беременных. Вот почему препаратами выбора остаются препараты магния.

Следует помнить, что гестоз всегда ассоциирован с гиперкоагуляцией, которая может сопровождаться низким уровнем тромбоцитов (HELLP-синдром: гемолиз (Hemolysis): повышение уровня ферментов печени (EL – elevated liver enzymes); низкое количество тромбоцитов (LP – low platelet count). С развитием преэклампсии в эклампсию могут наблюдаться судороги.

Лечение артериальной гипертензии беременных в Австрии проводится главным образом такими препаратами, как лабеталол, гидралазин, нифедипин. Для профилактики судорог следует болюсно вводить сульфат магния 4 мг в течение 15-30 мин. и 2 г/ч в качестве поддерживающей дозы. Так как при использовании неорганических солей магния существует риск передозировки, необходимо использовать глюконат кальция в качестве антидота. При тяжелой преэклампсии также назначается сульфат магния, вместе с антигипотензивными средствами (терапевтический диапазон – от 4,8 до 8,4 мг/дл в сыворотке крови; продолжительность терапии – до 24-48 ч после родов).

В России, помимо указанных средств, для снижения уровня артериального давления при тяжелой артериальной гипертензии в период беременности, применяется метилдопа.

Родоразрешение остается на сегодняшний день самым эффективным лечением преэклампсии, эклампсии.

**Привычное невынашивание беременности.** Привычное невынашивание беременности часто связано с гиперандрогенией и дисфункцией щитовидной железы, диабетом, истмико-цервикальной недостаточностью, антифосфолипидным синдромом, анти-XГЧ-сенсбилизацией (XГЧ – хорионический гонадотропин человека), иммунологическими факторами (антиспермальные, антинуклеарные, антигистоновые антитела), пороками развития матки, а также тромбофилией (более 50%) и другими факторами.

Позитивная роль магния при привычном невынашивании беременности состоит в том, что он блокирует медленные кальциевые каналы на мембранах клеток, что создает и поддерживает в клетке потенциал покоя, необходимый для спазмолитического действия, расслабления повышенного тонуса матки.

Магний также реализует антитромботический эффект за счет активации синтеза простаглицина, подавления тромбосана A2, стабилизации фибринолиза и угнетения выброса катехоламинов из депо.

В результате улучшается перфузия тканей, в т.ч. формирующейся плаценты, улучшается питание плода.

**Дефицит магния и предменструальный синдром.** Предменструальный синдром (ПМС) в последние годы также считается гинекологической проблемой и его выраженность может коррелировать с уровнем магния во второй половине менструального цикла. Синонимами ПМС являются синдром предменструального напряжения, циклическая болезнь, овариальный циклический синдром, предменструальная болезнь. ПМС – клинически полиморфный симптомокомплекс, возникающий у женщин за несколько дней до менструации (от 3 до 14 дней) и исчезающий сразу или в первые дни наступления менструации.

Этиология ПМС связана с гормональными факторами, приемом неправильно подобранных эстрогенсодержащих контрацептивов, диетой, витаминным и микроэлементным статусом. Совокупность факторов у отдельных пациентов приводит к формированию той или иной клинической формы синдрома.

ПМС возникает как следствие абсолютной или относительной гиперэстрогении в лютеиновой фазе менструального цикла. Магний способен оказывать значительное влияние на уменьшение выраженности этих симптомов; при этом определенные продукты, такие, как сахар, жиры, соевые бобы, приводят к их усилению.

Существует более 200 симптомов, которые относят к ПМС. Так, наиболее характерны для ПМС раздражительность, повышенная утомляемость, чувство беспокойства, головные боли, боли в мышцах и суставах, а также отеки.

Доказано, что ряд распространенных жалоб, связанных с ПМС, определяет дефицит магния. Тахикардия, судороги мышц нижних конечностей, отеки, головные боли, также как и повышенная зябкость, слабость, утомляемость в период менструации,

Патогенез	Влияние магния и пиридоксина
Недостаток БАВ: - триптофан - серотонин	Магний + пиридоксин: способствует выработке триптофана и нормализации серотонинового обмена
Снижение чувствительности тканей к инсулину	Магний: устранение инсулинорезистентности
Нарушение синтеза ПГ (простагландинов)	Магний + пиридоксин: увеличение выработки ПГЕ1 и снижение ПГЕ2
Недостаток прогестерона	Магний + пиридоксин: устранение дефицита прогестерона
Дисбаланс в нейроэндокринной системе (отеки, головная боль, вздутие, живота, масталгия, тошнота)	Магний + пиридоксин: влияние на РААЧ через серотонин с помощью механизма обратной связи

**Рисунок 1.** Механизм влияния магния и пиридоксина на симптомы предменструального синдрома (ПМС).

подверженность вирусным и инфекционным заболеваниям могут быть ассоциированы именно с дефицитом магния. Назначение перорально органических солей магния и витамина В6 (пиридоксина) при ПМС устраняет дефицит магния и способствует, тем самым, нормализации симптоматики.

Лечение ПМС включает нормализацию гормонального дисбаланса (назначение комбинированных эстроген-гестагенных контрацептивов – КОК и чистых гестагенов) и коррекцию магниевых дефицита путем перорального приема органических солей магния в качестве патогенетической терапии (см. рис. 1). Симптоматическая терапия включает использование диуретиков, растительных препаратов, седативных средств. Также показаны диетотерапия и витаминотерапия.

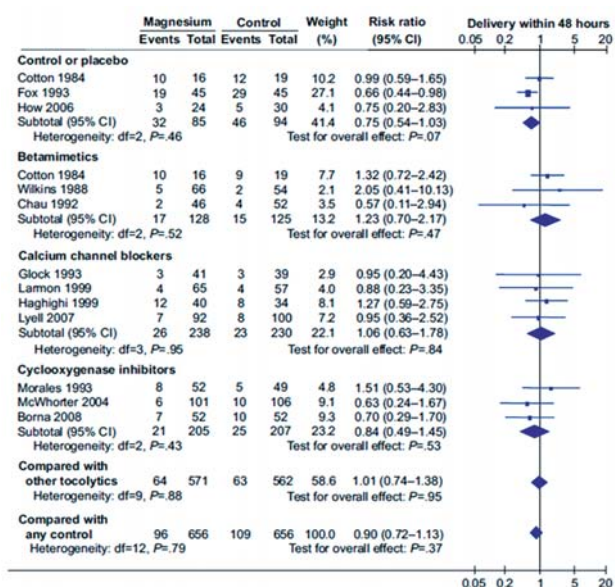
**Использование эстрогенсодержащих КОК и ЗГТ. Климактерический синдром.** Между эстрогенами, с одной стороны, и магнием и пиридоксином, с другой, имеются отношения физиологического антагонизма: эстрогены способствуют снижению обеспеченности организма этими двумя нутриентами. Уровень магния достоверно снижается во время эстрогеновой (фолликулярной) фазы менструального цикла и обратно пропорционально – уровню эстрогена в сыворотке. Повышенный уровень эстрогенов в плазме крови также способствует выведению из организма витамина В6 [3].

Естественный, физиологический антагонизм между эстрогенами, магнием и пиридоксином существенно усугубляется при пероральном приеме эстрогенсодержащих препаратов, когда концентрации активных эстрогенов в крови и в других тканях могут существенно превышать физиологически допустимые уровни. С одной стороны, это приводит к широко известным побочным эффектам эстрогеновых препаратов, таким как тошнота, головная боль, нагрубание молочных желез, метеоризм и т.п., с другой – прием эстрогеновых препаратов соответствует существенному повышению риска хронической патологии [3]. Метаанализ двойных плацебо-контролируемых исследований показал, что применение оральных контрацептивов приводит к резкому падению концентраций витамина В6 уже через 1-3 мес. приема [17]. При совместном приеме ЗГТ и органических солей магния в сочетании с пиридоксином не только нивелируются побочные эффекты эстрогенов (увеличение частоты тромбозов, заболеваний печени, инсультов, инфарктов миокарда, развитие онкологических заболеваний (рак молочной железы)), но и потенцируется положительный эффект гормонов (лечение приливов, профилактика остеопороза, атеросклероза, деменции, повышение работоспособности, улучшение состояния кожи и волос, профилактика атрофии слизистой влагалища, дизурии, и т.п., особенно, если речь идет о возрасте около 50 лет). Поэтому при применении эстрогенсодержащих гормональных контрацептивов КОК и ЗГТ оправданно восполнять дефицит пиридоксина и магния.

**Преимущества и недостатки сульфата магния.** Сульфат магния используется в качестве токолитика уже более пятидесяти лет. В настоящее время ведутся научные дискуссии о целях и необходимости использования сульфата магния в контроле преждевременных родов. Хотя авторы Кокрейновского систематического обзора [11] не представили достаточных доказательств клинически значимого токолитического действия сульфата магния, другие эксперты находят его применение необходимым. При этом главным преимуществом токолитической терапии сульфатом магния при преждевременных родах является краткое продление беременности, которое делает возможной антенатальную кортикостероидную терапию с целью созревания плода [22].

Дозировка для достижения токолитического действия составляет 4–6 г сульфата магния в течение 15–30 мин. в качестве нагрузочной дозы и 2 г/ч – в качестве поддерживающей дозы. Токсичность при сывороточном уровне ниже 10 мг/дл встречается редко. На каком сроке необходимо использовать сульфат магния для токолитической терапии? Минимальный срок зависит от конкретной клинической ситуации и возможностей. Верхняя граница – 34–36-я недели беременности. В нашей практике начало токолитической терапии приходится на 25-ю неделю беременности, но не раньше.

Параллельное использование более одного токолитического средства следует проводить с осторожностью из-за повышенного риска развития серьезных побочных эффектов. Противопоказаниями для токолитической терапии являются внутриутробная гибель плода, смертельные аномалии плода, тяжелая преэклампсия или эклампсия (за исключением терапии препаратами магния), кровоизлияние у матери с гемодинамической нестабильностью, внутриамниотическая инфекция, а также противопоказания к токолитическим препаратам у матери.



**Рисунок 2.** Сравнение эффективности токолитической терапии сульфатом магния и других методов [22].

При этом доказано, что эффективность терапии сульфатом магния сопоставима с эффективностью других средств токолитической терапии (см. рис. 2).

В последние годы появились новые данные о нейропротекторном влиянии при внутриутробном воздействии сульфата магния. Так, магний способен уменьшать индуцированное ишемией повреждение клеток мозга плода. Клиническое испытание по модели «случай-контроль» на новорожденных с сильно пониженным весом показало значительно меньшую вероятность развития детского церебрального паралича (ДЦП) при приеме матерью сульфата магния.

Этот механизм еще не очень хорошо изучен, но потенциальное нейропротекторное влияние включает в себя антиоксидантное действие, уменьшение числа провоспалительных цитокинов, блокирование глутамат-активируемых кальциевых каналов, стабилизацию мембран, увеличение мозгового кровотока и предотвращение значительных колебаний артериального давления.

Метаанализ, проведенный Кокрейновским обществом, дал очевидные результаты [13]. Пять исследований (с участием в общей сложности 6145 детей) были включены в данный анализ. Антенатальная терапия сульфатом магния, проводимая женщинам с риском преждевременных родов, значительно снизила риск развития ДЦП у детей. Также было зафиксировано значительное снижение частоты развития ишемии. Таким образом, была подтверждена нейропротективная роль сульфата магния.

Наиболее сильное защитное действие наблюдается в гестационном возрасте с 24-ю по 32-ю нед. беременности [12,13]. Доза, необходимая для такого действия, составляет 4 г в виде болюса в течение 20 мин. и 1 г

MEDICATION PRESCRIBED	NUMBER	% OF TOTAL OVERDOSE REPORTS (N = 166)
Oxytocin*	19	11.4%
Misoprostol	13	7.8%
Morphine*	11	6.6%
Magnesium sulfate*	9	5.4%
HYDROMORPHONE*	8	4.8%
Meperidine*	7	4.2%
Insulin*	7	4.2%
Vitamin K	5	3%
Terbutaline	5	3%
Hydrations	5	3%

\* High-alert medications

**Рисунок 3.** ТОП-10 препаратов, при назначении которых беременным женщинам совершаются ошибки (ошибочная дозировка, передозировка) [20]. (Препараты особого внимания – медикаменты, имеющие повышенный риск причинения значительного вреда пациенту при ошибочном применении).



в качестве поддерживающей дозы – она может быть несколько ниже, чем для достижения токолитического эффекта.

Согласно рекомендациям ВОЗ, эклампсия является показанием для срочного внутривенного введения сульфата магния [33]. Этот способ, как показывают исследования, намного лучше, чем т.н. литический коктейль из хлорпромазина, прометазина и петидина.

Следует отметить, что при использовании сульфата магния могут возникнуть серьезные побочные эффекты, главным образом связанные с дозировкой. Во всяком случае, ошибки в выборе дозировки – это самая распространенная причина развития побочных эффектов при терапии сульфатом магния. Хотя среди препаратов, представляющих угрозу в случае передозировки, лидируют окситоцин, простагландин и морфин, сульфат магния тоже представляет значительную опасность (см. рис. 3)

Побочные эффекты воздействия сульфата магния на плод заключаются в незначительном снижении и вариабельности базовой частоты сердечных сокращений плода. Это происходит, поскольку сульфат магний свободно проникает через плаценту. При мониторинге магниевой терапии следует наблюдать за коленным рефлексом; частота дыхания должна превышать 12 вдохов в минуту, диурез – 100 мл/4 ч.

Для использования сульфата магния определены противопоказания: его не следует назначать пациентам с миастенией, риском инфаркта и нарушенной функцией почек. Принимая во внимание эти факты, оправданно делать выбор в пользу органических солей магния (цитрат магния, пидолат магния) с целью своевременного восполнения дефицита магния у беременных женщин. Это способствует предупреждению развития спонтанного невынашивания беременности. Соответственно, снижается вероятность назначения токолитической терапии сульфатом магния.

Новейшие системы доставки лекарственных средств весьма сложны. Нет необходимости подробно описывать, насколько изменились системы доставки от простейшей капельницы до сверхсовременных технологий. Более сложные современные препараты влекут за собой повышенный риск для пациента в случае их неправильного использования. В качестве примеров неверной дозировки можно привести три случая, произошедшие в Австрии: сульфат магния был введен в 10-кратном количестве по сравнению с предписанным, окситоцин – в трехкратном, а инсулин – в десятикратном (4,2 мл вместо 42 IE).

Как можно минимизировать такие ошибки? Использовать стандартные протоколы, проводить независимую двойную проверку, пользоваться подручными справочными материалами и мониторировать состояние пациента.

Симптомами гипермагниемии являются двоение в глазах, приливы жара к лицу, головная боль и тошнота, заторможенная речь, снижение артериального давле-

ния (возможен коллапс), удлинение интервалов QT и расширение комплекса QRS на ЭКГ.

Все признаки гипермагниемии связаны с неорганическими солями магния и относятся только к внутривенному введению сульфата магния. Они не имеют никакого отношения к пероральным формам магния, представляющим собой органические соли (цитрат, пидолат магния).

*Преимущества цитрата магния.* Так как использование сульфата магния признано эффективным при преэклампсии\эклампсии, но требующим высокой степени контроля дозы из-за возможности развития гипермагниемии и обусловленных ею серьезных осложнений, для превентивного восполнения магниевого дефицита оправданно применять органические соли магния. Они обладают многофакторным действием на различные звенья патогенеза заболеваний женской репродуктивной системы, вместе с тем, на порядок более безопасны и комплаентны, нежели сульфат магния. При выборе препарата для перорального восполнения дефицита магния оправданно отдавать предпочтение цитрату магния.

Цитрат магния – одна из органических солей, используемых в качестве активного действующего вещества в современных пероральных магниевых препаратах. Цитрат магния характеризуется рядом существенных преимуществ в сравнении с лактатом магния, а также с неорганическими солями магния (оксид магния, сульфат магния, хлорид магния).

С одной стороны, известно, что анион, соединенный с магнием, влияет на процесс его биоусвоения, обуславливая тем самым различия в фармакодинамике [14]. Соединения магния различаются по растворимости и, соответственно, по биодоступности. Например, оксид магния практически нерастворим в воде. Цитрат магния, напротив, обладает одним из самых высоких показателей растворимости среди органических и неорганических солей магния: при температуре 20-25°C массовая доля безводного цитрата магния достигает 55% (т.е. 55 г. цитрата магния могут быть полностью растворены в 45 мл воды) [25,31].

С другой стороны, также известно, что цитрат является центральным звеном в цикле Кребса и необходим для синтеза АТФ и энергетического обмена в митохондриях (другое название цикла Кребса – цитратный цикл). При этом метаболизм цитрата предусматривает утилизацию в углекислый газ и воду, что делает его идеальным переносчиком магния внутрь клеток.

*Перспективы применения Магне В6 Форте.* В резолюции, принятой Международным Экспертным Советом «Дефицит магния в акушерстве и гинекологии», приуроченным к XVIII Всемирному Конгрессу «Контраверсии в Акушерстве, Гинекологии и Бесплодии», прошедшему в октябре 2013 г. в Вене указаны критерии, которым должны отвечать современные препараты магния, что особенно важно в акушерской прак-

тике, когда от качества препарата зависит не только здоровье матери, но и плода [6]. Данными критериями являются:

1. Поколение соли магния (препаратами выбора являются органические соли магния – магния цитрат, магния пидолат и магния лактат, имеющие высокую усвояемость);
2. Точность дозировки элементного магния ( $Mg^{++}$ ), при назначении препарата магния практикующий специалист должен понимать, сколько в итоге магния получит пациент (50 или 100 мг);
3. Наличие в препарате магниевых протекторов (веществ, способствующих лучшей усвояемости магния и его удержанию в клетке), оптимальным магниевым протектором является пиридоксин (витамин В6);
4. Удобная форма применения, возможность выбора формы применения (таблетки или питьевой раствор) для улучшения комплаентности;
5. Оригинальное качество, производство с соблюдением правил надлежащей производственной практики (GMP – good manufacture practice);
6. Наличие клинических исследований, подтверждающих эффективность и безопасность применения препарата в акушерстве и гинекологии.

## Литература:

1. Блинов Д.В. Общность ряда нейробиологических процессов при расстройствах деятельности ЦНС. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2011; 2: 28-33.
2. Блинов Д.В. Объективные методы определения тяжести и прогноза перинатального гипоксически-ишемического поражения ЦНС. Акушерство, гинекология и репродукция. 2011 (2): 5-12.
3. Громова О.А., Лиманова О.А., Торшин И.Ю. Систематический анализ фундаментальных и клинических исследований указывает на необходимость совместного использования эстроген-содержащих препаратов с препаратами пиридоксина и магния. Акушерство, гинекология и репродукция. 2013; 7 (3): 35-50.
4. Громова О.А. Дефицит магния как проблема современного питания у детей и подростков. Педиатрическая Фармакология. 2014; 1: 20-30.
5. Макацария А.Д., Бицадзе В.О., Хизроева Д.Х., Джобава Э.М. Распространенность дефицита магния у беременных женщин, наблюдающихся в условиях амбулаторной практики. Вопросы гинекологии акушерства и перинатологии. 2012; 11: 25-34.
6. Роль дефицита магния в акушерстве и гинекологии (позиция экспертов). Коллектив авторов. Акушерство и Гинекология. 2014; 1.
7. Справочные данные Минздравсоцразвития РФ, НЦ АГиП имени академика Кулакова. М. 2008.
8. Стрижаков А.Н. и др. Биологическая роль магния в акушерстве и гинекологии: научные данные и клиническое исследование. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2009; 8 (3): 5-18.
9. Amighi J., Sabeti S. et al. Low Serum Magnesium Predicts Neurological Events in Patients with Advanced Atherosclerosis. Stroke. 2004; 35:22
10. Almonte R.A., Heath D.L., Whitehall J., Russell M.J., Patole S., Vink R. Gestational magnesium deficiency is deleterious to fetal outcome. Biol. Neonate. 1999 Jul; 76 (1): 26-32.
11. Crowther C.A., Hiller J.E., Doyle L.W. Magnesium sulphate for preventing preterm birth in threatened preterm labour. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2002; 4. Art. No.: CD001060.
12. Crowther C.A., Hiller J.E., Doyle L.W., Haslam R.R.; Australasian Collaborative Trial of Magnesium Sulphate (ACTOMg SO4) Collaborative Group. Effect of magnesium sulfate given for neuroprotection before preterm birth: a randomized controlled trial. JAMA. 2003; 290 (20): 2669-2676.
13. Doyle L.W., Crowther C.A., Middleton P., Marret S., Rouse D. Magnesium sulphate for women at risk of preterm birth for neuroprotection of the fetus. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2009; 1. Art. No.: CD004661.
14. Duley L., Gülmezoglu A.M., Chou D. Magnesium sulphate versus lytic cocktail for eclampsia. Cochrane Database Syst Rev. 2010; 9: CD002960.
15. Ebel H., Gunther T. Magnesium metabolism: a review. J. Clin. Chem. & Clin. Biochem. 1998; 18: 257-70.
16. Feldeisen S.E., Tucker K.L. Nutritional strategies in the prevention and treatment of metabolic syndrome. Appl Physiol Nutr Metab. 2007; 32 (1): 46-60.
17. Higdon J. An Evidence-Based Approach to Vitamins and minerals. New York-Stuttgart, 2005.
18. Jackson R.A., Gibson K.A., Wu Y.W. et al. Perinatal outcomes in singletons following in vitro fertilization: a meta-analysis. Obstet. and Gynecol. 2004; 104 (2): 551-563.
19. Leitch H., Brumbauer M., Kaider A. et al. Cervical length and dilation of the internal os detected by vaginal ultrasonography as markers for preterm delivery: a systematic review. Am. J. Obstet. Gynecol. 1999; 181: 1465-1472.
20. Medication Errors in Labor and Delivery: Reducing Maternal and Fetal Harm. Pa Patient Saf. Advis. 2009; 16 (6; Suppl. 1): 1-6.
21. Mercer B.M., Goldenberg R.L., Moawad A.H. et al. The preterm prediction study: effect of gestational age and cause of preterm birth on subsequent obstetric outcome. National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. Am. J. Obstet. Gynecol. 1999; 181: 1216-1221.
22. Mercer B.M., Merlino A.A. Magnesium sulfate for preterm labor and preterm birth. Obstet. Gynecol. 2009; 114 (3): 650-668.
23. Ogoma Y., Kobayashi H., Fujii T., Kondo Y., Hachimori A., Shimizu T., Hatano M. Binding study of metal ions to S100 protein: 43Ca,



- 25Mg, 67Zn and 39K n.m.r. *Int. J. Biol. Macromol.* 1992; 14 (5): 279-286.
24. Qina J., Chaia G., Brewerb J.M., Lovelacea L.L., Lebiadaa L. Structures of asymmetric complexes of human neuron specific enolase with resolved substrate and product and an analogous complex with two inhibitors indicate subunits interaction and inhibitors cooperativity. *J. Inorg. Biochem.* 2012 June; 111: 187-194.
  25. Ranade V.V., Somberg J.C. Bioavailability and pharmacokinetics of magnesium after administration of magnesium salts to humans. *Am. J. Ther.* 2001; 8 (5): 345-357.
  26. Rempis R. Prevalence of hypomagnesemia in an unselected German population of 16 000 individuals. *Magnes Res.* 2001; 14 (4): 283-90.28, 30.
  27. Rouse D.J., Hirtz D.G., Thom E., Varner M.W. et al. Eunice Kennedy Shriver NICHD Maternal-Fetal Medicine Units Network. A randomized, controlled trial of magnesium sulfate for the prevention of cerebral palsy. *N. Engl. J. Med.* 2008; 359 (9): 895-905.
  28. Schimatschek H.F., Rempis R. Prevalence of hypomagnesemia in an unselected German population of 16,000 individuals. *Magnes Res.* 2001 Dec; 14 (4): 283-90.
  29. Schreier B., Hocker B. Engineering the enolase magnesium II binding site: implications for its evolution. *Biochemistry.* 2010; 49: 7582-7589.
  30. Spätling L., Disch G., Classen H.G. Magnesium in pregnant women and the newborn. *Magnes Res.* 1989 Dec; 2 (4): 271-80.
  31. Sriboonlue P., Jaipakdee S., Jirakulsomchok D., Mairiang E., Tosukhowong P., Prasongwatana V., Savok S. 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): 1506-1512.
  32. WHO – recommended definitions, terminology and format for statistical tables related to perinatal period and use of a new certificate for cause of perinatal deaths. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 1977; 56 (3): 247-253. WHO recommendations for prevention and treatment of pre-eclampsia and eclampsia. World Health Organization, Dept. of Reproductive Health and Research, Dept. of Maternal, Newborn, Child and Adolescent Health, Dept. of Nutrition for Health and Development. 2011. 38 p.
  33. Wynn A., Wynn M. Magnesium and other nutrient deficiencies as possible causes of hypertension and low birthweight. *Nutr. Health.* 1988; 6 (2): 69-88.

## References:

1. Blinov D.V. *Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya.* 2011; 2: 28-33.
2. Blinov D.V. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya.* 2011 (2): 5-12.
3. Gromova O.A., Limanova O.A., Torshin I.Yu. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya.* 2013; 7 (3): 35-50.
4. Gromova O.A. *Pediatricheskaya Farmakologiya.* 2014; 1: 20-30.
5. Makatsariya A.D., Bitsadze V.O., Khizroeva D.Kh., Dzobava E.M. *Voprosy ginekologii akusherstva i perinatologii.* 2012; 11: 25-34.
6. Role of magnesium deficiency in obstetrics and gynecology (position paper). The authors. [*Role defitsita magniya v akusherstve i ginekologii (pozitsiya ekspertov). Kollektiv avtorov.*] *Akusherstvo i Ginekologiya.* 2014; 1.
7. Reference data. Ministry of Health; SCOGP [*Spravochnye dannye Minzdravotsrazvitiya RF, NTs AGiP imeni akademika Kulakova.*] Moscow. 2008.
8. Strizhakov A.N. i dr. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii.* 2009; 8 (3): 5-18.
9. Amighi J., Sabeti S. et al. Low Serum Magnesium Predicts Neurological Events in Patients with Advanced Atherosclerosis. *Stroke.* 2004; 35:22
10. Almonte R.A., Heath D.L., Whitehall J., Russell M.J., Patole S., Vink R. Gestational magnesium deficiency is deleterious to fetal outcome. *Biol. Neonate.* 1999 Jul; 76 (1): 26-32.
11. Crowther C.A., Hiller J.E., Doyle L.W. Magnesium sulphate for preventing preterm birth in threatened preterm labour. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2002; 4. Art. No.: CD001060.
12. Crowther C.A., Hiller J.E., Doyle L.W., Haslam R.R.; Australasian Collaborative Trial of Magnesium Sulphate (ACTOMg SO4) Collaborative Group. Effect of magnesium sulfate given for neuroprotection before preterm birth: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2003; 290 (20): 2669-2676.
13. Doyle L.W., Crowther C.A., Middleton P., Marret S., Rouse D. Magnesium sulphate for women at risk of preterm birth for neuroprotection of the fetus. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2009; 1. Art. No.: CD004661.
14. Duley L., G Imezoglu A.M., Chou D. Magnesium sulphate versus lytic cocktail for eclampsia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010; 9: CD002960.
15. Ebel H., Gunther T. Magnesium metabolism: a review. *J. Clin. Chem. & Clin. Biochem.* 1998; 18: 257-70.
16. Feldeisen S.E., Tucker K.L. Nutritional strategies in the prevention and treatment of metabolic syndrome. *Appl Physiol Nutr Metab.* 2007; 32 (1): 46-60.
17. Higdon J. An Evidence-Based Approach to Vitamins and minerals. New York-Stuttgart, 2005.
18. Jackson R.A., Gibson K.A., Wu Y.W. et al. Perinatal outcomes in singletons following in vitro fertilization: a meta-analysis. *Obstet. and Gynecol.* 2004; 104 (2): 551-563.
19. Leitch H., Brumbauer M., Kaider A. et al. Cervical length and dilation of the internal os detected by vaginal ultrasonography as markers for preterm delivery: a systematic review. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1999; 181: 1465-1472.
20. Medication Errors in Labor and Delivery: Reducing Maternal and Fetal Harm. *Pa Patient Saf. Advis.* 2009; 16 (6; Suppl. 1): 1-6.
21. Mercer B.M., Goldenberg R.L., Moawad A.H. et al. The preterm prediction study: effect of gestational age and cause of preterm birth on subsequent obstetric outcome. National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1999; 181: 1216-1221.
22. Mercer B.M., Merlino A.A. Magnesium sulfate for preterm labor and preterm birth. *Obstet. Gynecol.* 2009; 114 (3): 650-668.
23. Ogoma Y., Kobayashi H., Fujii T., Kondo Y., Hachimori A., Shimizu T., Hatano M. Binding study of metal ions to S100 protein: 43Ca, 25Mg, 67Zn and 39K n.m.r. *Int. J. Biol. Macromol.* 1992; 14 (5): 279-286.
24. Qina J., Chaia G., Brewerb J.M., Lovelacea L.L., Lebiadaa L. Structures of asymmetric complexes of human neuron specific enolase with resolved substrate and product and an analogous complex with two inhibitors indicate subunits interaction and inhibitors cooperativity. *J. Inorg. Biochem.* 2012 June; 111: 187-194.
25. Ranade V.V., Somberg J.C. Bioavailability and pharmacokinetics of magnesium after administration of magnesium salts to humans. *Am. J. Ther.* 2001; 8 (5): 345-357.
26. Rempis R. Prevalence of hypomagnesemia in an unselected German population of 16 000 individuals. *Magnes Res.* 2001; 14 (4): 283-90.28, 30.
27. Rouse D.J., Hirtz D.G., Thom E., Varner M.W. et al. Eunice Kennedy Shriver NICHD Maternal-Fetal Medicine Units Network. A randomized, controlled trial of magnesium sulfate for the prevention of cerebral palsy. *N. Engl. J. Med.* 2008; 359 (9): 895-905.
28. Schimatschek H.F., Rempis R. Prevalence of hypomagnesemia in an unselected German population of 16,000 individuals. *Magnes Res.* 2001 Dec; 14 (4): 283-90.
29. Schreier B., Hocker B. Engineering the enolase magnesium II binding site: implications for its evolution. *Biochemistry.* 2010; 49: 7582-7589.
30. Spätling L., Disch G., Classen H.G. Magnesium in pregnant women and the newborn. *Magnes Res.* 1989 Dec; 2 (4): 271-80.
31. Sriboonlue P., Jaipakdee S., Jirakulsomchok D., Mairiang E., Tosukhowong P., Prasongwatana V., Savok S. 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): 1506-1512.
32. WHO – recommended definitions, terminology and format for statistical tables related to perinatal period and use of a new certificate for cause of perinatal deaths. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 1977; 56 (3): 247–253.
33. WHO recommendations for prevention and treatment of pre-eclampsia and eclampsia. World Health Organization, Dept. of Reproductive Health and Research, Dept. of Maternal, Newborn, Child and Adolescent Health, Dept. of Nutrition for Health and Development. 2011. 38 p.
34. Wynn A., Wynn M. Magnesium and other nutrient deficiencies as possible causes of hypertension and low birthweight. *Nutr. Health.* 1988; 6 (2): 69-88.

## CLINICAL AND BIOCHEMICAL ASPECTS OF THE USE OF MAGNESIUM IN OBSTETRICS, GYNECOLOGY AND PERINATOLOGY

**Dadak K.<sup>1</sup>, Makatsariya A.D.<sup>2</sup>, Blinov D.V.<sup>3</sup>, Zimovina U.V.<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> Department of Gynecology and Obstetrics, Department of basic and advanced international postgraduate education, Medical University of Vienna (Austria)

<sup>2</sup> First Moscow State Medical Sechenov University of the Ministry of Health Russian Federation

<sup>3</sup> The Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow

*Abstract: significant biochemical role of magnesium in the body is well-known, as well as good proven clinical efficacy of magnesium in obstetrics and gynecology. Magnesium preparations, in particular magnesium sulfate, are recommended as the treatment of choice for premature birth, pre-eclampsia and eclampsia. There is evidence and its neuroprotective effects on the fetus. Restricts the use of magnesium sulfate possibility of overdose with serious side effects. Reduce the risk of overdose can be minimized using standard protocols, independent double-check, monitoring the patient's condition. Magnesium sulfate therapy, as a means of emergency, cannot compensate for a deficiency of magnesium, which is associated with the development of obstetric pathologies such as threatened miscarriage, premature birth, placental insufficiency, preeclampsia, thrombophilia, premenstrual syndrome (PMS), the appointment of combined oral contraceptives (COCs) and hormone replacement therapy (HRT), climacteric syndrome. Justified use of organic salts of magnesium orally – along with better bioavailability they do not lead to serious side effects in overdose. Using organic magnesium salts to control magnesium deficiency and related symptoms is also shown at the ICP, and the appointment of COCs HRT during menopause. The use of magnesium citrate is the most preferred because citrate anion causes high bioavailability of magnesium, it is also required in the Krebs cycle and recycled into carbon dioxide and water. This makes it an ideal transporter of magnesium into cells.*

*Key words: magnesium, preeclampsia, eclampsia, PMS, combined oral contraceptives, COC, HRT, magnesium citrate.*