
Обзор литературы

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ОРГАНИЧЕСКИХ СОЛЕЙ МАГНИЯ В АКУШЕРСТВЕ С ПОЗИЦИЙ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ

Томилова И. К.^{1*}, кандидат медицинских наук,
Лисицына Е.Ю.¹,
Лиманова О. А.¹, кандидат медицинских наук,
Торшин И. Ю.²,
Громова О. А.^{1,2}, доктор медицинских наук

¹ ГБОУ ВПО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России, 153012, Иваново, просп. Ф. Энгельса, д. 8

² Российский сотрудничающий центр Института микроэлементов ЮНЕСКО, Москва

РЕЗЮМЕ Несмотря на огромный массив публикаций, посвященных биологическим эффектам магния (более 83 000 биохимических, молекулярно-биологических, экспериментальных и клинических исследований на май 2011 года), в среде российских акушеров-гинекологов продолжают дебаты о «пользе» или «бесполезности» различных форм магния. Приводятся результаты метаанализа данных библиотеки Кокрана. Установлено, что пероральный прием органических солей магния для коррекции его недостатка в диете при возросших во время беременности потребностях в этом элементе имеет статистически значимую доказательную базу в терапии и профилактике как патологии беременности, так и ряда других заболеваний.

Ключевые слова: магний, беременность, дефицит, эффективность, доказательная медицина.

* Ответственный за переписку (corresponding author): e-mail: irinatomilovaiv@mail.ru

Доказательная медицина – это концепция современного клинического мышления, которое подразумевает владение новыми технологиями сбора, анализа, синтеза и применения научной медицинской информации с целью выработки необходимых клинических решений, служащих, в первую очередь, для оптимизации лечебной тактики.

По словам Д. Иоаннидиса, одного из ведущих специалистов по технологиям доказательности биомедицинских исследований, цели и задачи молекулярной биомедицины и доказательной медицины во многом сходятся, и не следует раз-

делять важные результаты этих двух на первый взгляд различных областей современной медицины [18].

Биоинформатика в плане информационного менеджмента биологических и медицинских исследований имеет огромное значение для интеграции доказательной медицины с другими областями биомедицины [1, 2]. В контексте биоинформационного подхода доказательная медицина является лишь верхушкой айсберга, в основании которого лежат фундаментальные представления о свойствах ионов и молекул, установленные в молекулярно-биологических и биохимических ис-

USE OF MAGNESIUM ORGANIC SALTS IN OBSTETRICS FROM A POSITION OF DEMONSTRABLE MEDICINE

Tomilova I. K., Lisitsina E. Yu., Limanova O. A., Torshin I. Yu., Gromova O. A.

ABSTRACT In spite of the vast number of publications devoted to magnesium biological effects (more than 83000 biochemical, molecular-biological, experimental and clinical studies to May 2011) the debates about «usefulness» or «uselessness» of magnesium various forms go on in Russian obstetricians and gynecologists society. The results of metaanalysis of the Cochrane database are adduced in this article. It is stated that peroral taking of the magnesium organic salts for the correction of its deficiency in diet in the increased magnesium requirements while pregnancy has statistically significant demonstrable base in prophylaxis and therapy of pathological pregnancy and other diseases.

Key words: magnesium, pregnancy, deficiency, efficacy, demonstrable medicine.

следованиях. Экспериментальная и клиническая фармакология служит инструментом, соединяющим вместе столь разнородные данные (рис. 1).

В 1972 г. эпидемиолог Арчи Кохран (Archie Cochrane) предложил метод обобщения результатов клинических испытаний, который получил название метаанализа. Это статистический метод, объединяющий результаты нескольких независимых исследований, чаще всего для оценки клинической эффективности терапевтических вмешательств. С этой целью объединяют результаты двух и более рандомизированных контролируемых исследований.

Более 100 лет основными показаниями к назначению препаратов магния в акушерстве остаются невынашивание беременности и эклампсия [3, 4]. В 2000–2011 гг. проведено 47 кохрановских метаанализов для определения эффектов сульфата магния (суммарно включивших более 27 900 человек); из них 10 (более 20 000 женщин) посвящены изучению применения этого препарата при эклампсии и преэклампсии [6, 9–15, 19, 21]. Данные по использованию органических солей магния (лактата магния, цитрата магния, аспартата магния) для профилактики преждевременных родов, рождения детей с низкой массой тела, задержки внутриутробного развития плода, для профилактики и лечения судорог икроножных мышц у беременных также основаны на наблюдении за значительным числом женщин (более 11 000).

Негативные результаты кохрановских метаанализов получены в отношении внутривенного пути введения сульфата магния: установлено отсутствие эффекта в профилактике преждевременных родов [8, 16], терапии легочной гипертензии ново-

рожденных [17]; а также в отношении использования комбинации кальция, магния и калия в лечении эссенциальной гипертензии [7].

Систематизация данных о применении солей магния, по данным обзора Кохрановской библиотеки [28], позволяет сделать заключение, что в клинических условиях доказана эффективность применения лактата магния или цитрата магния (в виде смеси лактата и цитрата магния 5 ммоль утром и 10 ммоль вечером) при судорогах икроножных мышц у беременных. В обзоре подчеркивается высокая безопасность применения лактата и цитрата магния у беременных в указанных дозах. В связи с этим терапия такими препаратами, как магне В₆ (комбинация лактата магния и пиридоксина), приобрела особое значение во время беременности и в предродовом периоде.

В метаанализе 6 исследований (более 11 000 беременных) показано, что терапия сульфатом магния более чем вдвое снижает риск развития эклампсии (отношение рисков (ОР) – 0,41; 95%-ный достоверный интервал (ДИ) – 0,29–0,58), на 46% уменьшает материнскую смертность, но часто (24%) вызывает побочные эффекты (преимущественно «горячие приливы» во время капельного введения [6, 19, 21].

В другом метаанализе [24] сравнивалась эффективность магниевой терапии и антиконвульсантов (диазепам, фенитоин, литические смеси) у 2 241 женщин. Сульфат магния снижал риск развития эклампсии в большей степени, чем фенитоин (ОР – 0,05; ДИ – 0,00–0,84), но увеличивал риск кесарева сечения. Эффективность сульфата магния была сравнима с таковой от применения антиконвульсантов или превосходила ее при



Рис. 1. В основе доказательной медицины – фундаментальная биохимия

профилактике и лечении эклампсии. Кроме того, при использовании препаратов магния значительно реже наблюдались случаи перинатальной смерти, особенно в сравнении с литическими коктейлями. Выявлены также преимущества магния сульфата перед антагонистами кальция при преэклампсии умеренной степени, в то время как при тяжелой преэклампсии нимодипин в большей степени улучшал мозговое кровообращение, нежели магния сульфат. Известно, что низкий уровень внутриклеточного магния может способствовать развитию артериальной гипертензии у беременных. На этом основано применение магния при изолированной гипертензии беременных, хотя он не относится к препаратам для лечения этого заболевания.

Для терапии эклампсии используются различные антиконвульсанты. В кохрановском метаанализе 7 рандомизированных исследований, включивших 1 396 женщин, изучали эффекты диазепама и сульфата магния [6, 19, 21]. Использование вливаний сульфата магния способствует снижению материнской смертности в среднем на 40% (1 396 женщин, ОР – 0,59, ДИ – 0,38–0,92) и риска судорог (отношение шансов (ОШ) – 0,43, ДИ – 0,33–0,55) по сравнению с диазепамом. В группе женщин, получавших сульфат магния, меньшее число живорожденных имели балл по шкале Апгар менее 7 на 1-й минуте жизни (597 новорожденных; ОШ – 0,75, ДИ – 0,65–0,87) и на 34% снижался риск нахождения в роддоме более 7 дней (3 исследования, 631 новорожденный; ОШ – 0,66, ДИ – 0,46–0,96). Таким образом, внутривенное использование сульфата магния у беременных с эклампсией снижает и риск материнской смертности, и риск судорог.

Сульфат магния оказывает нейропротективное действие на плод. Кохрановский метаанализ 5 рандомизированных исследований, суммарно включивших 6 145 новорожденных, показал, что антенатальное применение сульфата магния снижает риск развития детского церебрального паралича у новорожденных на 32% (ОШ – 0,68, ДИ – 0,54–0,87) и развития тяжелых моторных дисфункций у новорожденных (ОШ – 0,61, ДИ – 0,44–0,85) [20].

Общепринято только внутривенное введение сульфата магния. Дозы уточняют с учетом терапевтического эффекта и концентрации ионов магния в сыворотке крови. Обычно используется 20–25%-ный раствор [5].

С развитием клинической нутрициологии обозначилась другая сторона проблемы – хронический магниевый дефицит, часто встречающийся у женщин, особенно у беременных. Использование

пероральных органических препаратов магния и оптимизация питания хорошо компенсирует дефицит магния, поэтому показано для профилактики возможных осложнений родов.

В кохрановском метаанализе 2010 г. систематизированы данные 7 исследований (2 689 женщин) по изучению влияния органических солей магния, назначаемых *per os*, на исход беременности и состояние беременной и плода [23]. По результатам этого объединенного анализа, имевшего кластерный дизайн, было выявлено, что прием магния до 25-й недели беременности (по сравнению с плацебо) снижает частоту преждевременных родов (ОР – 0,73, ДИ – 0,57–0,94) и рождения детей с низкой массой тела (ОР – 0,67, ДИ – 0,46–0,96). Более того, женщины, принимавшие органический магний внутрь, реже госпитализировались (ОР – 0,66, ДИ – 0,49–0,89) и у них реже наблюдались признаки угрозы прерывания беременности (ОР – 0,38, ДИ – 0,16–0,90) [23].

В 2 исследованиях [22, 25–27] установлено, что пероральный прием органических солей магния уменьшает необходимость госпитализации матери на 34% и, в частности, способствует значительному (на 62%) снижению риска кровотечения в родах. В 3 исследованиях показано, что прием внутрь органических солей магния служит профилактикой низкого веса ребенка (менее 2 500 кг) при рождении (меньше в среднем на 33%), а также снижался на 48% риск рождения ребенка с очень низким весом (менее 1 500 г).

Следует отметить, что доказательная база эффективного применения органических солей магния отнюдь не ограничивается вышеуказанными исследованиями. Например, доказательная база по цитрату магния включает 54 исследования [1]. Систематический анализ мировой научной литературы по фармакологии и клиническим исследованиям цитрата магния показал, что практически полная утилизация цитрата делает его «экологически чистой тарой» для переноса магния внутрь клеток. Имеющаяся доказательная база указывает на высокую эффективность цитрата магния в терапии и профилактике образования почечных камней, сосудистых заболеваний, бронхиальной астмы, а также для нормализации минеральной плотности костей и компенсации гипомagneмии [1].

Препаратами выбора для долговременной профилактики и лечения дефицита магния являются лекарственные формы для приема внутрь. При этом органические соли магния не только значительно лучше усваиваются, но и легче переносятся больными. Они реже дают побочные эффекты в отношении пищеварительного тракта и лучше восполняют дефицит элемента. Существует не-

сколько хорошо всасывающихся в кишечнике форм, выпущенных в виде препаратов: магния гидроксид; магния цитрат; магния глюконат; магния оротат; магния тиосульфат; магния лактат (в составе таблеток магне В₆) магния лактат и магния пидолат (в составе раствора для питья магне В₆). Содержание элементного магния в лекарственных формах неодинаково. Например, в таблетках магния гидроксида – 130 мг магния; таблетках магния глюконата по 0,5 г – 27 мг; шипучих таблетках магния цитрата по 0,15 г – 24,3 мг; таблетках магния оротата по 0,5 г – 32,8 мг; таблетках магния тиосульфата по 0,5 г – 49,7 мг; таблетках магне В₆ по 470 мг – 48 мг.

Максимальный лечебный эффект коррекции дефицита магния достигается при пероральном приеме потенцированных органических форм магния: магне В₆ в таблетках (магния лактат, 48 мг магния в 1 таблетке), магне В₆ в форме раствора для питья (магния пидолат и магния лактат, 100 мг магния в 10 мл), магне В₆ форте (магния цитрат, 100 мг магния в 1 таблетке), магния глицинат и др. Если применить данные цитированного выше кохрановского обзора [28], то 1 ммоль магния соответствует 238 мг соли магния лактата. В одной таблетке магне В₆ содержится 1,97 ммоль магния. Следует отметить, что такая дозировка (6–7 таблеток магне В₆ или 3 таблетки магне В₆ фор-

те) нужна только в самом начале терапии судорог у беременных (1–2 недели). Уже со 2–3 недели дозу магния можно понизить до 5–7,5 ммоль (3–4 таблетки магне В₆ или 1–2 таблетки магне В₆ форте).

В цитированном ранее кохрановском метаанализе 7 рандомизированных исследований у 2 689 женщин [23] положительный эффект проявлялся при пероральном приеме органических солей магния (цитрат, глюконат, аспартат) в количествах 200–400 мг/сут в пересчете на элементный магний. Снижалась частота преждевременных родов (ОШ – 0,73, ДИ – 0,57–0,94), малого веса при рождении (ОШ – 0,67, ДИ – 0,36–0,96) и риску кровотечения в родах (ОШ – 0,38, ДИ – 0,49–0,89).

Таким образом, представленные в настоящей статье данные обзоров библиотеки Кокрана однозначно показывают: утверждения о слабой эффективности магния находятся в прямом противоречии с реально имеющимися данными доказательной медицины. Терапия современными пероральными препаратами магния (такими как магне В₆) приобретает особое значение во время беременности и в предродовом периоде вследствие высокой усвояемости магния в этих препаратах, их высокой доказанной эффективности, значительного опыта их использования и высокой безопасности

ЛИТЕРАТУРА

1. Громова О. А., Торшин И. Ю., Гришина Т. Р. Мировой опыт применения цитрата магния и пиридоксина // Фарматека. – 2010. – № 10. – С. 12–15.
2. Громова О. А., Торшин И. Ю., Серов В. Н. Магний в акушерстве и гинекологии: история применения и современные взгляды // Трудный пациент. – 2008. – № 8. – С. 20–29.
3. Кошелева Н. Г. Роль гипомagneмии в акушерской патологии и методы ее коррекции // Вестн. Российской ассоциации акушеров-гинекологов. – 1999. – № 1. – С. 42–46.
4. Обучающие программы ЮНЕСКО : пособие для врачей / под ред. В. М. Сидельниковой. – М., 2007.
5. Справочник Видаль. Лекарственные препараты в России. – М. : АстраФармСервис, 2011.
6. Alternative magnesium sulphate regimens for women with pre-eclampsia and eclampsia / L. Duley [et al.] // Cochrane Database Syst. Rev. – 2010. – № 8. – CD007388.
7. Combined calcium, magnesium and potassium supplementation for the management of primary hypertension in adults / F. R. Beyer [et al.] // Cochrane Database Syst. Rev. – 2006. – № 3. – CD004805.
8. Crowther C. A., Hiller J. E., Doyle L. W. Magnesium sulphate for preventing preterm birth in threatened preterm labour // Cochrane Database Syst. Rev. – 2002. – № 4. – CD001060.
9. Duley L., Gülmezoglu A. M., Chou D. Magnesium sulphate versus lytic cocktail for eclampsia // Cochrane Database Syst. Rev. – 2010. – № 9. – CD002960.
10. Duley L., Gülmezoglu A. M., Henderson-Smart D. J. Magnesium sulphate and other anticonvulsants for women with pre-eclampsia // Cochrane Database Syst. Rev. – 2003. – № 2. – CD000025.
11. Duley L., Henderson-Smart D. Magnesium sulphate versus phenytoin for eclampsia // Cochrane Database Syst. Rev. – 2000. – № 2. – CD000128.
12. Duley L., Henderson-Smart D. Magnesium sulphate versus diazepam for eclampsia // Cochrane Database Syst. Rev. – 2003. – № 4. – CD000127.
13. Duley L., Henderson-Smart D. Magnesium sulphate versus diazepam for eclampsia // Cochrane Database Syst. Rev. – 2000. – № 2. – CD000127.
14. Duley L., Henderson-Smart D. Magnesium sulphate versus phenytoin for eclampsia // Cochrane Database Syst. Rev. – 2003. – № 4. – CD000128.
15. Duley L., Henderson-Smart D. J., Chou D. Magnesium sulphate versus phenytoin for eclampsia // Cochrane Database Syst. Rev. – 2010. – № 10. – CD000128.
16. Han S., Crowther C. A., Moore V. Magnesium maintenance therapy for preventing preterm birth after threatened preterm labour // Cochrane Database Syst. Rev. – 2010. – № 7. – CD000940.

17. Ho J. J., Rasa G. Magnesium sulfate for persistent pulmonary hypertension of the newborn // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2007. – № 3. – CD005588.
18. Ioannidis J. P. Molecular evidence-based medicine: evolution and integration of information in the genomic era // *Eur. J. Clin. Invest.* – 2007. – № 37. – P. 340–349.
19. Magnesium sulphate and other anticonvulsants for women with pre-eclampsia / L. Duley [et al.] // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2010. – № 11. – CD000025.
20. Magnesium sulphate for women at risk of preterm birth for neuroprotection of the fetus / L. W. Doyle [et al.] // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2009. – № 1. – CD004661.
21. Magnesium sulphate versus diazepam for eclampsia / L. Duley [et al.] // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2010. – № 12. – CD000127.
22. Magnesium, calcium, haemoglobin, haematocrit, oestriol and HPL following magnesium substitution during pregnancy [=Magnesium, kalzium, hamoglobin, hamatokrit, ostriol und HPL unter magnesiumsubstitution in der schwangerschaft] / V. Jaspers [et al.] // *Geburtshilfe und Frauenheilkunde.* – 1990. – № 50. – P. 628–633.
23. Makrides M., Crowther C. A. Magnesium supplementation in pregnancy // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2001. – № 4. – CD000937.
24. Manyemba J. Magnesium sulphate for eclampsia: putting the evidence into clinical practice // *Cent. Afr. J. Med.* – 2000. – № 46. – P. 166–169.
25. Oral magnesium supplementation and the prevention of preterm labor / G. Arikan [et al.] // *Am. J. of Obstetrics and Gynecology.* – 1997. – № 176. – P. 45.
26. Preterm labour during oral magnesium supplementation in uncomplicated pregnancies [=Frühgeburtslichkeit unter oraler magnesiumsubstitution bei unkomplizierten schwangerschaften: eine randomisiert kontrolliert klinische studie] / G. Arikan [et al.] // *Geburtshilfe und Frauenheilkunde.* – 1997. – № 57. – P. 491–495.
27. Spatling L., Spatling G. Magnesium supplementation in pregnancy. A double-blind study // *British J. of Obstetrics and Gynecology.* – 1988. – № 95. – P. 120–125.
28. Young G. L., Jewell D. Interventions for leg cramps in pregnancy // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2002. – Issue 1. – CD000121.