

Применение препаратов магния в акушерской практике

Академик РАМН, профессор **В.Н. Серов**, д.м.н. **В.Л. Тютюнник**, **М.А. Твердикова**

ФГУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова»
Министерства здравоохранения и социального развития РФ, Москва

Первое назначение магния было проведено французским акушером М. Бертраном для снятия судорог при эклампсии в 1906 г. Основной причиной применения магния у беременных все это время были невынашивание беременности и эклампсия. Магний – один из распространенных и необходимых компонентов внутренней среды организма после таких элементов, как натрий, калий и кальций. Катион магния является кофактором одного из этапов биосинтеза белка, участвует в обмене белков, жиров, углеводов и нуклеиновых кислот. Кроме того, он принимает участие в процессе нервно-мышечного возбуждения, угнетая нервно-мышечную передачу, а также являясь физиологическим природным антагонистом кальция, участвует в сопряжении процессов возбуждения и сокращения мышечных клеток. Организм человека получает магний с пищей. Наиболее высокое его потребление отмечается при соблюдении вегетарианских диет, а также при беременности [1,9].

Во время беременности потребность в магнии возрастает в 2–3 раза, в связи с чем нередко в организме развивается его дефицит. Клиническим проявлением дефицита магния, кроме тревожности, бессонницы, судорог и астении, является повышение маточного тонуса [4,11].

Угроза прерывания беременности – одно из наиболее частых акушерских осложнений, которое встречается в 18–23% случаев. В структуре всех акушерских осложнений эта патология составляет 29,7% [5,14]. Данные литературы свидетельствуют, что при симптомах угрозы прерывания беременности нарушается функция плаценты. Стойкое повышение маточного тонуса снижает фетоплацентарный кровоток и приводит к ухудшению транспорта кислорода и питательных веществ к плоду. Развивается плацентарная недостаточность, одним из симптомов которой является нарушение гормональной функции фетоплацентарного комплекса. В настоящее время рациональная тактика ведения беременных с угрозой прерывания беременности включает назначение препаратов магния [3,15].

В Кохрановское исследование, проведенное для оценки влияния добавок магния во время беременности на ее исход и состояние беременной и плода, было включено 7 исследований (2689 женщин). По результатам объединенного анализа, имевшего кластерный дизайн, было выявлено, что прием магния до 25-й нед. беременности (по сравнению с плацебо) снижает частоту преждевременных родов (ОР 0,73; 95% ДИ 0,57–0,94) и рождение детей с низкой массой тела (ОР 0,67; 95% ДИ 0,46–0,96). Более того, женщины, принимавшие магний, реже были госпитализированы (ОР 0,66; 95% ДИ 0,49–0,89) и у них реже наблюдались явления угрозы прерывания беременности (ОР 0,38; 95% ДИ 0,16–0,90). Таким образом, эффективность препаратов магния тре-

бует дальнейшего изучения с использованием исследований с высоким качеством дизайна [2].

Поскольку, как показывают данные доказательной медицины, внутривенное применение сульфата магния в значительных дозировках или на протяжении определенного срока может быть весьма небезопасно как для матери, так и для ребенка, актуальным остается вопрос перорального использования магния во время беременности в виде его разнообразных препаратов. J.L. Caddell [8] подчеркивает важность материнского диетического магния для роста, развития и выживания потомства.

Дефицит магния также ассоциируется с синдромом внезапной смерти новорожденного (СВСН), который может быть вызван снижением терморегуляторных механизмов в бурой жировой ткани, приводящих к изменению температурной точки. Различают две формы патологического процесса. Гипотермическая форма может быть вызвана функциональной недостаточностью бурой жировой ткани, а гипертермическая связана с гиперфункцией системы термогенеза. Некоторые формы СВСН могут развиваться вследствие хронического дефицита магния у матери, вызывая хронический дефицит этого микроэлемента у новорожденного и приводя к нарушению терморегуляции и изменению температурной точки. Профилактика СВСН, вызванного дефицитом магния, у новорожденного может быть проведена с помощью заместительной терапии магнием у матери.

Частым применением магния в акушерстве является его использование в качестве токолитика. В ряде исследований магния показаны преимущества перед симпатомиметиками, однако в других исследованиях результаты оказались противоположными или сопоставимыми при сравнении материнского и фетального риска, побочных эффектов. В ряде работ проведена сравнительная оценка токолитической активности магния сульфата и донаторов оксида азота (нитратов): спазмолитическая активность магния оказалась выше [5,14,15]. Следует отметить, что внутримышечное введение некоторых препаратов магния, до недавнего времени столь широко распространенное в России, не применяется в развитых странах по этическим соображениям из-за выраженной болезненности в месте введения и угрозы абсцедирования [1,4]. Парентеральная магниотерапия показана лишь в тяжелых случаях магниевых дефицита, для лечения тяжелых осложнений (преэклампсия) или urgentных состояний (угроза прерывания беременности).

Особое место в перечне показаний для лечения препаратами магния занимает эклампсия – тяжелое полиорганное расстройство неизвестной этиологии. Патогенез эклампсии сложен, недостаточно изучен и включает такие звенья, как эндотелиальная дисфункция, нарушение реологических свойств крови, генерализованная вазокон-

стрикция. К механизмам действия магния сульфата при эклампсии относятся подавление синтеза тромбосана A2 и антагонизм с кальцием, приводящие к дилатации сосудов; улучшение кровотока в системе «мать – плацента – плод» и церебрального кровообращения; еще одним возможным механизмом действия магния сульфата является повышение уровня кальцитонина в сыворотке крови, сниженного у женщин с преэклампсией [6,7]. С другой стороны, следует подчеркнуть, что пероральные препараты магния должны рассматриваться прежде всего как эффективная, если она проводится в адекватной дозе, витаминно– и минералотерапия, а не как лечебное средство первой линии при преэклампсии и невынашивании беременности.

Эффект магниальной терапии при лечении эклампсии и значительное снижение материнской смертности показаны в известном рандомизированном плацебо–контролируемом исследовании **MAGPIE**, в котором лечение магнием в 2 раза уменьшало риск развития эклампсии при отсутствии существенных побочных реакций [10].

При сравнении магниальной терапии и ее эффективности относительно антиконвульсантов (диазепам, фенитоин, литический коктейль) в большом количестве исследований продемонстрирована эффективность магния сульфата в профилактике и лечении эклампсии в сравнении с другими антиконвульсантами [4,10]. Так, по данным 5 исследований, включивших наблюдения за 1236 женщинами [2], было показано, что терапия магнием ведет к значимому снижению частоты судорог по сравнению с диазепамом и, как следствие, приводит к снижению материнской смертности. При сравнении эффекта магниальной терапии и литических смесей также было показано преимущество магния сульфата, так как он оказался более эффективным в предотвращении повторных судорожных припадков, в меньшей степени угнетал дыхательную функцию и эффективнее устранял случаи продолжающихся судорог. Кроме того, при его использовании реже наблюдались случаи перинатальной смертности [6].

Выявлены также преимущества магния сульфата в сравнении с 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 артериальной гипертензии. Гипотензивная активность магния сопоставима с препаратом метилдопа [12].

Текущая физиологическая суточная потребность в магнии для взрослых составляет около 400 мг/сут., максимально – до 800 мг/сут. При идеальном состоянии желудочно–кишечного тракта, эубиозе флоры кишечника и отсутствии полиморфизмов генома, связанных с тяжелыми нарушениями обмена магния, суточную потребность в магнии можно обеспечить сбалансированным питанием. Необходимое количество рассчитывается исходя из следующего показателя: 5 мг на 1 кг веса в сутки. Некоторым людям необходимо большее количество магния из–за значительных потерь. Детям требуется от 5 до 10 мг на 1 кг веса в сутки, беременным (или кормящим матерям) – 10–15 мг на 1 кг веса в сутки, женщинам с установленным дефицитом магния также требуется 10–15 мг на 1 кг веса в сутки [13].

Для подбора диеты следует учитывать количественное содержания магния в продуктах питания и его биодоступность. Так, свежие овощи, фрукты, зелень (петрушка, укроп, зеленый лук и т.д.), орехи нового урожая обладают максимальной концентрацией и активностью магния. При заготовке продуктов для хранения (сушка, вяление, консервирование и т.д.) концентрация магния снижается незначительно, но его биодоступность резко падает.

Препаратами выбора для лечения хронического дефицита магния и долговременной профилактики осложнений беременности являются лекарственные формы для приема внутрь. При этом органические соли магния не только значительно лучше усваиваются, но и легче переносятся больными, реже дают побочные эффекты со стороны пищеварительного тракта. Лечение будет эффективнее, если вводить одновременно и магний, и магнезиофиксатор: витамины группы В (В₆ или В₁); глицин, оротовую кислоту и особенно инсулин – строго по необходимости. Витамин В₁ в физиологических дозах 1–1,5 мг/сут. улучшает метаболизм магния, а магний входит в состав тиаминзависимых ферментов. Обычная парентеральная доза составляет 100 мг/ч внутривенно капельно или с помощью автоматических шприцев в течение 4–6 ч в сутки. В острой ситуации, например, при тяжелой форме преэклампсии, допустимо медленное внутривенное введение 25% магния сульфата в дозе 10–20 мл. Быстрое введение магния чревато гипермагнезиемией. Парентеральная магнезиотерапия при острой необходимости должна проводиться лишь в стационарных условиях. Лекарственные формы для парентерального введения и уровень элементарного магния в растворах для внутривенного введения существенно отличаются друг от друга по количеству магния и по лиганду [1,10].

При коррекции глубокого магниевого дефицита трудно обойтись только диетой. Разработаны препараты, обеспечивающие нутритивную поддержку у беременных и детей при дефиците магния. Так, наиболее часто используемым и изученным в акушерстве и гинекологии считается препарат **Магне В₆** – комбинация органической соли магния второго поколения (лактат или пидолят) и витамина В₆ (пиридоксина).

Магнезиофиксатор пиридоксин (витамин В₆) очень удачен для усиления эффекта органической соли. Пиридоксин улучшает биодоступность магния: магний образует комплексы с витамином, которые всасываются лучше, чем сам магний. Витамин В₆ способствует проникновению магния в клетки и его сохранению внутри них. Кроме того, дефициты витамина В₆ и магния часто сочетаются друг с другом.

Существует несколько хорошо всасывающихся в кишечнике галеновых форм, выпущенных в виде препаратов: магния цитрат, магния глюконат, магния оротат, магния тиосульфат, магния лактат (в составе препарата Магне В₆ в таблетках) и магния пидолат (в составе препарата Магне В₆ в форме раствора для питья). Содержание элементарного магния в лекарственных формах неодинаково. Например, магния глюконат, таблетки 0,5 г содержит 27 мг; магния цитрат, таблетки шипучие – 0,15 г – 24,3 мг; магния оротат, таблетки 0,5 г – 32,8 мг; магния тиосульфат, таблетки 0,5 г – 49,7 мг; магния лактат (в составе препарата Магне В₆ в таблетках 470 мг) – 48 мг. Максимальное содер-

жание элементарного магния в ампульной форме Магне В₆ – 100 мг [4,13]. Максимальный лечебный эффект коррекции дефицита магния достигается при использовании потенцированных органических форм магния внутрь: Магне В₆ (таблетированная и питьевая формы), магния цитрат, магния глицинат и др. В появившейся недавно новой форме **Магне В₆ форте** содержится 618,43 мг магния цитрата, что соответствует 100 мг элементарного магния и 10 мг пиридоксина гидрохлорида. Данный состав препарата обеспечивает лучшую абсорбцию и биоусвояемость препарата. Кроме того, для достижения оптимального эффекта достаточно 3–4 таб. Магне В₆ форте в сутки.

Важно отметить, что практически во все витаминно-минеральные комплексы для беременных магний включен в низкодоступных и плохо усваивающихся соединениях неорганического магния. Предложенные в последнее время натуральные препараты для коррекции кальция и магния, полученные из костей животных и доломитной муки, скорлупы устриц, раковин, оставляют желать лучшего в плане очистки от вредных примесей, в частности от свинца. У беременных недопустимо использовать биологически активные добавки к пище, не имеющие специальной рекомендации для беременных.

Разработаны схемы назначения органических солей магния (Магне В₆ в таблетках и в ампулах для питья) при различных патологиях беременности – привычном невынашивании, преэклампсии. В акушерских отделениях Научного центра акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова (Москва) пероральные препараты магния (Магне В₆) много лет успешно применяются в качестве базовой терапии практически у всех пациенток независимо от патогенетических механизмов невынашивания беременности. Используемая схема 4 таблетки в сутки с 5–6 нед. на протяжении длительного времени (возможно, до конца беременности) достоверно снижает уровень осложнений и госпитализаций по сравнению с контрольной группой [4,5]. При хорошей переносимости перерывов можно не делать. У беременных с гипотензией в средней суточной дозе (4 таблетки в сутки) гипотензия не возникает.

В.М. Сидельникова [5] изучила влияние комбинированной терапии с препаратом Магне В₆ на частоту привычных невынашиваний. Через месяц терапии, проводившейся по схеме 6 таблеток в сутки, в основной группе частота самопроизвольных выкидышей и ранних репродуктивных потерь снизилась в 1,8 раза.

Что касается преэклампсии, то для ее профилактики назначают по 4 таблетки в сутки в течение 10–12, 20–22 и 30–32 нед. [1,10]. Поскольку препарат надо запивать достаточным количеством воды, иногда высказываются опасения по поводу пероральной терапии у этой категории пациенток. Мы считаем, что ограничение водной нагрузки во всем мире признано неэффективным и используется лишь в отдельных странах. Наоборот, современное лечение преэклампсии рекомендуется начинать с восполнения объема циркулирующей плазмы. Однако если врач продолжает ограничивать жидкость у беременных, то можно назначать питьевой раствор (Магне В₆) или запивать таблетки 2–3 стаканами воды.

Иногда высказывается точка зрения, что при преэклампсии для лечения нарушения микроциркуляции эффектив-

ны лишь антиагреганты и антикоагулянты, а пероральные препараты (например, Магне В₆) обладают лишь опосредованным антиагрегантным и сосудистым действием. Кроме того, по этим препаратам нет крупных рандомизированных клинических исследований, подтверждающих необходимость и эффективность их назначения для лечения гестоза. Представляется, что сравнение пероральных препаратов с антикоагулянтами и антиагрегантами некорректно. Эти препараты относятся к различным группам лекарственных средств, ведь никто не сравнивает витаминные комплексы с гепаринами. **Основная задача при пероральном приеме препаратов магния** – профилактика дефицита магния, создание депо магния, ликвидация мышечного спазма как в стенках сосудов, так и гладкомышечной мускулатуре, в частности миометрия. Есть российские работы об эффективности назначения препаратов магния с ранних сроков беременности именно для профилактики преэклампсии, плацентарной недостаточности, задержки развития плода. При развившейся клинической картине преэклампсии тяжелой и умеренной степени тяжести ни антикоагулянты, ни антиагреганты эту проблему не решат. В этом случае речь идет именно о назначении в целях профилактики вышеперечисленных препаратов [3,5].

В связи с тем, если усваивается не более 50% поступившего в организм магния, то возникает вопрос об эффективности пероральной терапии. Действительно, если женщина принимает 4–6 таблеток Магне В₆ в сутки, то суммарно она получает не более 150 мг элементного вещества (6 таблеток 48 мг = 300 мг, из которых усваивается не более 150 мг). Если потребность в магнии у беременных 500–700 мг/сут., то для восполнения дефицита потребовалось бы до 5 раз большая суточная дозировка, или до 30 таблеток. Вместе с тем, это противоречие является мнимым. Нет необходимости принимать столь большое количество препарата, так как в большинстве случаев дефицит магния у беременных не носит ярко выраженного характера и 100–150 мг дополнительного магния вполне компенсирует потребность в нем. Остальное организм получит из пищи. Эффективность подобного подхода, как отмечалось выше, вполне себя оправдывает.

Что касается витамина В₆, то, согласно Американским нормам [13], пиридоксин безопасен в дозах до 100 мг. В организме отсутствует депо витамина В₆, поэтому необходимо его постоянное поступление. Европейские нормы более строгие (25 мг/сут.) и основываются на результатах одного исследования, имевшего явные недостатки с точки зрения методологии. Следует отметить, что указанные предельные дозы были определены для пищевых продуктов, которые используются без контроля врача и в течение неограниченного времени, в отличие от лекарственных препаратов, таких как Магне В₆. Обычно назначаемые в России 4 таблетки препарата Магне В₆ означают поступление 20 мг пиридоксина в сутки; такая практика показала полную безопасность при длительном применении.

В то же время, снижение дозировок имеет смысл в случае не явных патологий или нормального протекания беременности. В случае же выявленных патологий необходимо придерживаться вышеуказанных дозировок.

За исключением гипотиреоза, почечной и надпочечниковой недостаточности, а также обезвоживания, гипермагниемия у беременных, как правило, является ятроген-

но–спровоцированным состоянием, обуславливающим необходимость исключения приема магний–содержащих антацидов для снижения повышенной кислотности желудка, а также исключение в/в введения сульфата магния.

Противопоказания к магниевой терапии у беременных: кетоацидоз, диабетическая нефропатия, пролиферирующая нефропатия при сахарном диабете, почечная и надпочечниковая недостаточность. При этом почечная недостаточность у беременной (при невозможности организации мониторинга концентрации магния в крови в режиме одно измерение в 2 ч) – абсолютное противопоказание, в т.ч. и для применения магнийсодержащих препаратов 2–го поколения в режиме *per os*. Противопоказано назначение внутривенно растворов сульфата магния при олигурии (при клиренсе креатинина ниже 20 мл/мин.), брадикардии, наследственных миопатиях у беременной, при тромбофилии, тромбоцитопении. Прием максимальных лечебных доз магния предполагает диагностированный магниевый дефицит и исключение больных с олигурией, хронической почечной недостаточностью, тромбофилией и тромбоцитопенией.

Заключение

Как показывают данные доказательной медицины и физиологические исследования, **терапия препаратами магния играет существенную роль при беременности, в родах, для послеродовой реабилитации**, а также для профилактики гестационного диабета и ожирения. Широко используемое лечение сульфатом магния связано с высоким риском развития побочных эффектов при использовании высоких доз магния, быстром введении в вену, не говоря о малой эффективности при профилактике преждевременных родов. Терапия сульфатом магния ограничена весьма узким перечнем нозологий: она сохраняет свои позиции в лечении эклампсии и судорог у беременных. Более того, нет преимуществ магния хлорида перед магнием сульфатом в плане переносимости и токсичности. Накопленный опыт показывает, что хронический дефицит магния, нередко приводящий к серьезным осложнениям беременности, должен быть заблаговременно, не дожидаясь развития urgentных ситуаций, с самых ранних сроков беременности компенсирован приемом специальных препаратов органического магния, наибольшую доказательную базу из которых имеют лактат и цитрат магния. Терапия современными пероральными препаратами магния (такими как **Магне В₆**) приобретает особое значение во время беременности и в предродовом периоде вследствие высокой биодоступности магния в этих препаратах, их высокой эффективности и низкой реактогенности.

Таким образом, в настоящее время имеется большое число данных о возможностях применения препаратов магния в акушерской практике. Применение препаратов магния оправдано при угрозе прерывания беременности и преждевременных родах, при лечении и профилактике преэклампсии. В то же время следует признать, что по многим аспектам применения магния в акушерской практике имеются спорные вопросы и далеко не все существующие практические рекомендации подтверждены с позиций доказательной медицины.

Список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

RU.MGP.11.03.04