

Н. Г. КОШЕЛЕВА, В. М. ПРОКОПЕНКО,
П. С. БУЗУРУКОВА, Т. П. ВОШЕВА,
Т. М. КРОЛЬ, Г. М. ХОРОШИЛОВА
НИИ акушерства и гинекологии
им. Д. О. Отта РАМН,
Санкт-Петербург

ЗНАЧЕНИЕ ГИПОМАГНИЕМИИ В АКУШЕРСКОЙ ПРАКТИКЕ И ПРИМЕНЕНИЕ МАГНЕ В6

**Изучен обмен магния
у 78 беременных
с угрозой прерывания
беременности, гестозом легкой
формы, сахарным диабетом
I-го типа.**

**У 40 беременных в комплексное
лечение основной патологии
включен магне В6,
который применялся
по 2 таблетки 3 раза в день
в течение 8 дней.**

**В результате лечения отмечалась
нормализация баланса Mg^{2+}
в организме: повышался исходно
пониженный уровень Mg^{2+} в
крови и несколько снижалась
экскреция магния с мочой.**

**При сопоставлении обмена Mg^{2+}
с СРО наилучшие результаты
получены там, где СРО было
повышено.**

**У всех этих беременных
показатели СРО после лечения
магне В6 понизились.**

**Магне В6 можно рекомендовать
для лечения угрозы прерывания
беременности, гестозе (отек
беременных, нефропатия I),
сахарном диабете.**

Трудно переоценить роль магния (Mg^{2+}) в жизнедеятельности организма. Он занимает второе место после калия (K^+) среди внутриклеточных катионов и четвертое после кальция (Ca^{2+}), калия (K^+) и натрия (Na) во внеклеточной жидкости. Mg^{2+} , главным образом, содержится в костях, мышцах и нервной системе [6, 7]. Общее содержание Mg^{2+} в организме взрослого человека колеблется от 21 до 28 г., составляя в среднем 25 г. [6, 7]. Основная часть Mg^{2+} содержится внутри клетки. Чем выше метаболическая активность клетки, тем больше в ней Mg^{2+} . Внутри клетки основная часть Mg^{2+} связана с белками; Mg^{2+} присутствует в ядре, митохондриях, цитоплазматическом ретикулуме, цитоплазме. В цитоплазме около 80% Mg находится в комплексе с АТФ. Лишь 1-5% Mg^{2+} существует в свободном виде, остальное количество находится в связанном состоянии. Около 75% Mg^{2+} в сыворотке крови присутствует в ионизированном виде [7]. Воздействие Mg^{2+} на организм очень многообразно. Он активизирует более 300 enzymных реакций, для проявления которых Mg^{2+} необходим, т.к. является кофактором многих реакций. Катион Mg^{2+} участвует в аэробном и анаэробном гликолизе. Он нужен для окислительного фосфорилирования в митохондриях, для образования АТФ, которая в большинстве ферментативных реакций представлена в виде комплекса Mg^{2+} -АТФ $^{+++}$. Mg^{2+} способствует стабилизации структуры рибосом и митохондрий, определяет их биохимическую активность [2, 10].

Нормальное содержание магния в организме обеспечивается балан-

сом его поступления и выведения. Поступает магний с пищей в количествах 0,15-0,41 г/сутки при ежедневной потребности в среднем 400 мг. Абсорбция Mg происходит главным образом в нижнем отделе тонкой кишки и верхнем – толстой кишки [2, 6]. Увеличение потребности K^+ стимулирует усвоение Mg^{2+} , повышенный уровень Ca^{2+} или белка – снижает. Между кишечником и внутренней средой идет постоянная рециркуляция. Магниева недостаточность сопровождается потерей K^+ из мягких тканей. Выводится Mg^{2+} ренальным и кишечни- нальным путем. Почки являются основным регулятором постоянного содержания Mg^{2+} в организме [2, 6, 7]. Нормальная концентрация ионов Mg^{2+} в сыворотке крови 0,75-1,26 ммоль/л [3, 6], при беременности 0,8-1,05 ммоль/л [2, 5]. Этот показатель зависит от соотношения количества поступившего Mg^{2+} и его потребления в организме [2, 6]. Нормальная экскреция магния составляет 2,85-3,3 ммоль/л [3]. О балансе магния в организме можно судить по соотношению Mg^{2+} в сыворотке крови и моче: 1) снижение концентрации Mg^{2+} в сыворотке крови и в моче – дефицит Mg^{2+} , 2) нормальное содержание Mg^{2+} в крови и снижение в моче – скрытый дефицит Mg^{2+} , 3) снижение концентрации Mg^{2+} в сыворотке крови и нормальная или повышенная экскреция Mg^{2+} мочой – почечный тип нарушения обмена магния [3]. Сульфат магния давно применяется для лечения гестоза в виде внутримышечных и внутривенных инфузий [1, 5, 11]. Последние два десятилетия его используют для лечения угрозы прерывания беременности [9, 11]. Од-

нако препарат обладает побочными эффектами и может наступить его передозировка, чреватая грозными осложнениями для беременной [9]. Поэтому необходимы новые, более безопасные способы применения магния.

В последние годы в России появился препарат магне В6 фирмы Санофи-Винтрон, который был создан более 15 лет тому назад во Франции. В состав таблеток, покрытых оболочкой, входят 470 мг магния лактата и 5 мг пиридоксина хлоридрата [4]. Он выпускается в виде таблеток и раствора для перорального употребления, не содержит сахара. Последнее особенно важно при назначении препарата беременным с сахарным диабетом. В комбинированном препарате благоприятно сочетается многогранное действие ионов магния и пиридоксина. Mg^{2+} вызывает снижение возбудимости нейронов, замедление нервно-мышечной передачи, участвует в большинстве ферментативных реакций, в обмене белков, углеводов, липидов и т.д. Пиридоксин играет большую роль в обмене веществ. Витамин В6 необходим для нормального функционирования центральной и периферической нервной системы. Он активно участвует в качестве кофермента в процессах фосфорилирования, входит в состав ферментов декарбоксилирования и переаминирования аминокислот. Играет важную роль в обмене гистамина [2, 10]. Рекомендуют принимать его по 2 капсулы 2-3 раза в день или по 1 ампуле 2 раза в день. Препарат не обладает побочным действием, седативный эффект не сопровождается заторможенностью, не угнетает психической и физической активности и может применяться у беременных женщин для профилактики осложнений.

Единственное противопоказание — тяжелая почечная недостаточность, так как основной путь выведения — с мочой. Магне В6 предпочтительно не назначать одновременно с препаратами, содержащими фосфаты и соли натриевых соединений, ингибирующими интерстициальную абсорбцию магния в

кишечнике; в случае сочетания с пероральными тетрациклинами, рекомендуется соблюдать минимальный интервал времени (3 часа после приема тетрациклина), и нельзя сочетать с лечением L-ДОПА, поскольку витамин В6 ингибирует его активность.

Комбинация двух субстанций улучшает показатели эффективности по сравнению с результатами, полученными при применении магния или пиридоксина отдельно, что свидетельствует о потенциальном преимуществе их сочетания и селективности действия именно при гипомagneмии и спазмофилии. К тому же обеспечивается синергическое действие препарата и мягкий антистрессовый эффект.

После приема магне В6 в желудочно-кишечном тракте абсорбируется около 50% магния (фосфаты и соли кальция ингибируют абсорбцию магния в кишечнике). В организме магний находится в основном внутриклеточно (около 99%). Примерно 1/3 дозы принятого внутрь магния выводится с мочой. Пиридоксин в организме через ряд превращений переходит в метаболически активную форму — пиридоксальфосфат.

Показано ли применение магне В6 при осложнениях беременности? Накопленный опыт показывает следующее: беременная женщина в значительной степени подвержена возникновению дефицита магния, так как потребность в нем возрастает в два или три раза. Нормальный рацион, и так субоптимальный по содержанию магния для всех людей, в данном случае не в состоянии удовлетворить эту потребность. Повышенная потребность в магнии связана с тем, что развивающийся плод берет магний из депо организма матери. Последствия дефицита магния разнообразны и касаются как матери, так и ребенка. Возникающий дефицит Mg проявляется тревожностью, астенией, бессонницей, судорогами, повышением тонуса матки, иногда вплоть до выкидыша. Угроза прерывания беременности является наиболее частым осложнением беременности.

Магне В6 может применяться в

первом, втором и третьем триместрах беременности как для профилактики угрозы прерывания беременности у женщин, имеющих выкидыши или аборт в анамнезе, так и для лечения уже возникшей угрозы прерывания беременности. В первом триместре беременности многие средства нельзя использовать из-за опасности тератогенного действия на зародыш и плод, тогда как Магне В6 может быть базовым препаратом в этот период.

Механизм действия препарата основан на том, что Mg^{2+} , будучи катионом преимущественно с внутриклеточной локализацией в противоположность ионам Ca^{2+} ингибирует миозин АТФ-азу, активизирует гидролиз ацетилхолина через холинэстеразу. Возбудимость нервных окончаний тормозится [6, 8], мышцы расслабляются, сократительная деятельность матки уменьшается. Это является причиной его использования для лечения. Содержащийся в одной лекарственной форме с магнием пиридоксин улучшает всасываемость ионов магния из желудочно-кишечного тракта. Он является транспортом для магния внутрь клетки, повышает проницаемость мембраны для магния и удерживает магний внутри клетки, тем самым способствует профилактике возникновения гипомagneмии.

Сведений о применении магне В6 в акушерстве немного. Препарат испытывался в Москве в отделении невынашивания беременности Центра акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН и рекомендован для лечения угрозы прерывания беременности как самостоятельное средство, а также, как препарат, потенцирующий другие методы лечения угрозы прерывания беременности. Магне В6 обеспечивает оптимальный уровень клеточного метаболизма и действует как мягкий транквилизатор, заменяя его. Задачами настоящего исследования были:

1. Изучение обмена магния в организме беременной (уровень Mg^{2+} в сыворотке крови и экскреция Mg^{2+})

с мочой) до назначения магне В6 и после окончания.

2. Изучение процессов СРО в организме беременной до назначения магне В6 и после окончания лечения.

3. Оценка клинического эффекта применения препарата.

4. Разработка показаний к применению магне В6 в акушерстве.

Магне В6 применялся по 2 таблетки 3 раза в день в течение 8 дней. За курс лечения беременная получала 50 таблеток: 23,5 г магния лактата и 250 мг пиридоксина хлоргидрата. Обмен магния изучался у 78 беременных в возрасте от 18 до 40 лет. Магне В6 был включен в комплексное лечение основной патологии беременности у 40 беременных. Лечение закончено у 27. Для изучения эффективности применения магне В6 при акушерской патологии были выбраны угроза прерывания беременности, гестоз и сахарный диабет I типа, при которых имеется дефицит Mg [8, 9, 11]. Уровень Mg^{2+} в сыворотке и в моче определялся колориметрическим методом без депротенинизации с помощью набора реагентов серии «Ольвекс-FL-E» фирмы «OLVEX Diagnostic». Уровень ионизированного Ca^{2+} , K^+ и Na^+ в сыворотке крови определяли на аппарате «Микролит» фирмы «Коне». Уровень Mg^{2+} в сыворотке крови и в моче определен у 43 беременных с угрозой прерывания беременности (16

– в I триместре, 13 – во II и 14 – в III). У 19 с гестозом (8 – отек беременных, 11 – нефропатия I степени) и у 16 беременных с сахарным диабетом I типа.

Результаты, полученные при изучении обмена магния приведены в таблице. Как видно из таблицы, у беременных всех групп уровень магния в крови до лечения был на нижней границе нормы. После приема магне В6 у беременных с сахарным диабетом I типа и угрожающими преждевременными родами он достиг верхней границы нормы ($p < 0,05$). У беременных в других группах концентрация Mg^{2+} в крови достоверно не изменялась. Экскреция магния с мочой почти во всех группах была по верхней границе нормы, а при угрозе прерывания беременности во II триместре превышала ее почти на 50%. После лечения магне В6 почти во всех группах имелась тенденция к понижению ее. Там же, где была магниюрия, после лечения выделение магния с мочой достоверно ($p < 0,05$) уменьшилось и этот показатель стал нормальным. Лишь в группе с угрожающими преждевременными родами, наряду с увеличением концентрации Mg^{2+} в крови после лечения, магний повысился на 25% и в моче. Причина этого неясна. Оценивая динамику магния у беременных с разной патологией после лечения магне В6, следует ее считать положительной, нормализующей баланс этого важного элемента в организме.

Лечение беременные переносили хорошо. Побочных эффектов не было. Отрицательного влияния магне В6 на плод не наблюдалось.

Учитывая, что магне В6 является препаратом, уменьшающим стресс, а при беременности стрессовая ситуация возникает нередко, была изучена интенсивность свободнорадикальных процессов – СРО в сыворотке крови до и после окончания лечения магне В6 с использованием метода хемолюминесценции. Регистрацию хемолюминесценции осуществляли на отечественном хемолюминометре при 37 °С в течение двух минут. Для инициации свечения вводили 200 мкл 0,2% перекиси водорода. Величину светосуммы выражали в условных единицах. Интенсивность свечения сыворотки крови определяли до и после приема препарата. Обследуемые женщины по исходящей величине светосуммы сыворотки крови были разделены на три группы. Первая группа (23%) включала женщин, величина светосуммы сыворотки крови которых соответствовала светосумме сыворотки крови здоровых беременных женщин (нормы). По нашим данным, эта величина составляет $0,65 \pm 0,10$ условных единиц. В данной группе препарат неоднозначно влиял на интенсивность свободнорадикальных процессов у беременных. Мы наблюдали как увеличение величин светосуммы, так и ее снижение. Вторая группа (36%) состояла из женщин, величина светосуммы крови которых превышала значение светосуммы здоровых беременных. У женщин этой группы отмечалось снижение величины светосуммы, что, по-видимому, связано с уменьшением стрессовой реакции беременных.

Таблица

Уровень магния (ммоль/л) в сыворотке крови и экскреция магния (ммоль/л) с мочой до и после лечения Магне В6

Группы	Угроза прерывания беременности по триместрам			Гестоз	Сахарный диабет I типа
	I	II	III		
Сыворотка крови	$\frac{0,88 \pm 0,03}{0,95 \pm 0,05}$	$\frac{0,83 \pm 0,02}{0,845 \pm 0,02}$	$\frac{0,85 \pm 0,02}{1,03 \pm 0,04}$	$\frac{0,81 \pm 0,02}{0,97 \pm 0,04}$	$\frac{0,85 \pm 0,01}{1,05 \pm 0,02}$
Моча	$\frac{4,16 \pm 0,42}{3,80 \pm 0,04}$	$\frac{6,41 \pm 0,50}{4,05 \pm 0,30}$	$\frac{4,06 \pm 0,50}{5,35 \pm 0,61}$	$\frac{4,22 \pm 0,41}{3,79 \pm 0,49}$	$\frac{4,40 \pm 0,39}{3,90 \pm 0,41}$

ПРИМЕЧАНИЕ: в числителе – показатели до лечения, в знаменателе – после лечения.

В третьей (41%) группе находились женщины, у которых величина светосуммы сыворотки крови была ниже, чем у здоровых беременных. У 62% женщин этой группы наблюдалось повышение величины светосуммы после приема лекарства, у 38% наступило более глубокое ее снижение.

Сопоставление динамики изменений уровня магния в крови и в моче с характером СРО показало следующее. При нормальном протекании СРО, уровень Mg^{2+} в крови несколько увеличился (с 0.86 до 0.93 ммоль), а экскреция Mg^{2+} с мочой уменьшилась до нормальных цифр (с 6.54 до 3.80 ммоль), что является благоприятным. Сходная картина, но менее выраженная, наблюдалась и в группе, где СРО было ниже нормы. Магний в сыворотке крови повысился с 0.89 до 1.10 ммоль, а экскреция элемента с мочой уменьшилась с 4.15 до 3.89 ммоль. Если же СРО было выше нормальных показателей, то динамика обмена магния была иной. Mg в сыворотке крови несколько снизился — с 0.94 до 0.90 ммоль/л. Следовательно, динамика изменений магния в организме неодинакова при разном уровне СРО. Приведенные данные об уменьшении выделения Mg^{2+} с мочой при неизменном или повышенном уровне Mg^{2+} в крови указывают на активизацию и нормализацию обмена магния и возможность его депонирования в организме беременных. Подсчет процента беременных, у которых выделение Mg^{2+} с мочой уменьшалось при неизменном и повышенном его уровнях с характером СРО показал, что при нормальных показателях СРО эта цифра составляет 80%, такая же она при пониженной СРО. Частота беременных, у которых предполагается депонирование Mg при увеличенной СРО оказалась низкой.

По-видимому, в этой группе вводимый в организм Mg^{2+} расходовался на активацию метаболических реакций. Клиническая оценка препарата показала, что побочных реакций Магне В6 не оказывал. Самочувствие беременных, как правило,

улучшалось.

Таким образом, проведенное исследование показывает, что прием Магне В6 в течение 8 дней (по 2 таблетки 3 раза в день) с использованием 23.5 г лактата магния и 250 мг пиридоксина оказывает выраженное благоприятное влияние на обмен Mg^{2+} в организме беременных, нормализуя его при разных акушерских патологиях за счет активации метаболических процессов и, возможно, депонирования. Установлена взаимосвязь между обменом Mg^{2+} и СРО. Наилучшие результаты получены при повышенной СРО — во всех случаях удалось добиться снижения в крови свободных радикалов. Клинический эффект благоприятный, побочных эффектов не было.

Таким образом при угрозе прерывания беременности можно рекомендовать прием магне В6 в течение недели по 2 таблетки 3 раза в день. В дальнейшем можно дозу уменьшить до 4 и 2 таблеток в день. При гестозе легкой степени (отек, нефропатия I степени) методика лечения может быть такой же. При нефропатии II — III степени магне В6 целесообразно использовать как метод, дополняющий внутривенное или внутримышечное введение магния сульфата. При сахарном диабете магне В6 может применяться при отсутствии диабетической ангиоретинопатии и диабетической нефропатии. Методика применения та же.

Исходя из данных литературы, при беременности магне В6 можно рекомендовать при заболеваниях нервной системы (невриты, невралгии, невротении), при бессоннице, при быстрой утомляемости. Учитывая, что магне В6 рекомендуется для лечения спазмофилии, при беременности препарат может использоваться также при гиповитаминозе D, который сопровождается не только дефицитом Ca^{2+} , но и Mg^{2+} [7, 11]. Стрессовые ситуации при беременности бывают нередко. В этих случаях препарат очень хорош. Дозы подбираются индивидуально.

Литература

1. Ариас Ф. Беременность и роды высокого риска: Пер. с англ. — М., Медицина — 1989 — С. 655.
2. Златопольский Э. Патофизиология обмена кальция, магния и фосфора // Почки и гомеостаз в норме и при патологии / Пер. с англ. — М., Медицина — 1987. — С. 217-178.
3. Крюкова Н.А. Биологическая роль Mg^{2+} при отосклерозе // Автореферат дис... доктора медицинских наук. — Л., — 1980. — С. 29.
4. Справочник Видаль. Лекарственные препараты в России // Справочник. — М., Астра Фарма Сервис. — 1997 — С. Б 324 — Б 325.
5. Минкевич К.В. Сравнительная оценка эффективности различных методов магниальной терапии в комплексном лечении позднего токсикоза беременных // Автореферат дис... канд. мед. наук. — Л., 1980. — С. 23
6. Москалев Ю.И. Минеральный обмен. — М., Медицина. — 1985. — С. 288.
7. Наточин Ю. В. Физиология водно-солевого обмена и почки. — СПб., Наука. — 1993. — С. 576.
8. Handwerker S.M., Altura B.T., Royo B., Altura B.M. Ionized serum magnesium levels in umbilical cord blood of normal pregnant women at delivery: relationship to calcium demographics and birthweight // Am.J.Perinatol. - 1993. — Vol.10. — № 5. — P. 392-397
9. Yeast J.D., Halberstadt C., Meyer B.A. et al. The risk of pulmonary edema and colloid osmotic pressure change during magnesium sulfate infusion // Am. J. Obstet. Gynecol. — 1993. — Vol.169. — № 6. — P.1566-1571
10. Newman J.C., Amarasingham J.L. The pathogenesis of eclampsia: the "Magnesium ishalnua" hypothesis // Med. Hypothesis. — 1993. — Vol. 40. — № 4. — P. 250-256.
11. Spatling L. Magnesium in Geburtshilfe und Frauenheilkunde // Gynakol. Geburtshifliche Rundsch. — 1993. — Bd.33. — № 2. — S. 85-91.