

E. Pouteau, M. Kabir-Ahmadi, L. Noah, A. Mazur, L. Dye, J. Hellhammer, G. Pickering, C. Dubray

Перевага комбінації магнію та вітаміну B₆ перед монотерапією магнієм щодо впливу на тяжкий стрес у здорових дорослих із гіпомagneмією: рандомізоване просте сліпе клінічне дослідження

Магній є другим найпоширенішим внутрішньоклітинним катіоном після калію [1, 2]. Він відіграє вирішальну фізіологічну роль в організмі як ензиматичний кофактор, який бере участь у понад 600 біохімічних реакціях [1]. Фізіологічний вплив стресу на внутрішньоклітинні та позаклітинні концентрації магнію досить повно описаний [3, 4]. Показано, що гормони, які виділяються під час стресу (включно з катехоламінами та кортикостероїдами), посилюють переміщення іонів магнію з внутрішньоклітинного простору в позаклітинний, що призводить до збільшення екскреції магнію із сечею та подальшого зниження його концентрації в сироватці крові [3, 5]. Своєю чергою, низькі концентрації магнію в сироватці крові збільшують вивільнення у відповідь на стрес асоційованих із ним гормонів (включно з катехоламінами, адренкортикотропним гормоном і кортизолом) та впливають на їх проникнення до головного мозку, створюючи «хибне коло» зниженої стійкості до стресу та подальшого виснаження запасів магнію в організмі [4, 6].

Взаємозв'язок між концентрацією магнію в сироватці крові та стресом був доведений у ході клінічного дослідження, в якому повідомлялося про асоціацію між низькою сироватковою концентрацією магнію та більш вираженим суб'єктивним сприйняттям стресу в практично здорових жінок [7]. У ході інших досліджень був документально зафіксований позитивний вплив додаткового вживання магнію на симптоми та біомаркери стресу. У подвійному сліпому рандомізованому дослідженні за участю 46 здорових дорослих віком 60-75 років додаткове призначення магнію (500 мг/добу у вигляді таблеток магнію оксиду протягом 8 тиж) забезпечило покращення суб'єктивних ознак безсоння, яке є загальновизнаним симптомом стресу [8, 9]. Також було продемонстровано, що додатковий прийом студентами магнію протягом 1 міс (500 мг/добу у вигляді таблеток магнію оксиду) достовірно знижував базальні сироваткові концентрації такого біомаркера стресу, як кортизол [10].

Як антистресова терапія було запропоновано застосування високих доз (100-300 мг/добу) піридоксину (вітамін B₆). Вітамін B₆ чинить модулюючі ефекти на нейротрансмітери, які впливають на депресію та тривожність, а також може знижувати артеріальний тиск і діяти периферично у напрямі зменшення фізіологічного впливу на організм вивільнення кортикостероїдів [11]. У дослідженнях на гризунах високі дози вітаміну B₆ продемонстрували здатність коригувати гіпомagneмію та запобігати розвитку стрес-індукованих виразок шлунка [12-14].

Один із запропонованих механізмів цього явища полягає в тому, що вітамін B₆ сприяє клітинному захопленню магнію, що одночасно обмежує його екскрецію та підвищує його ефективність (оскільки магній є насамперед внутрішньоклітинним катіоном) [15, 16]. Зважаючи на пряму роль магнію та вітаміну B₆ у модуляції стресу й асоційованих із ним сигнальних шляхів, а також на їх взаємодоповнюючі ефекти, видається виправданою оцінка ефективності додаткового прийому магнію та вітаміну B₆ в осіб із гіпомagneмією.

Однак, як було нещодавно зазначено, на сьогодні в жодному рандомізованому клінічному дослідженні не була вивчена ефективність застосування комбінації магнію та вітаміну B₆ в аспекті впливу на стрес у такої популяції з використанням валідованого критерію суб'єктивного сприйняття стресу як кінцевої точки [17]. Комбінація магнію лактату дигідрату та піридоксину гідрохлориду в співвідношенні 10:1 (магнію лактат дигідрат 300 мг / піридоксину гідрохлорид 30 мг)

доступна у вигляді безрецептурного препарату (наприклад, Магне B₆®) та показана до застосування з метою профілактики і лікування дефіциту магнію й асоційованих із ним симптомів (включно зі стомлюваністю, легкою тривожністю та нервозністю) (Магне B₆®). Коротка характеристика лікарського засобу [18]. Було показано, що ця специфічна комбінація магнію та вітаміну B₆ (у співвідношенні 10:1) забезпечує більш швидке полегшення симптомів дефіциту магнію, ніж застосування тільки одного магнію, у тварин із дефіцитом магнію [12]. Мета дослідження полягала в порівнянні цієї комбінації магнію та вітаміну B₆ із монопрепаратом магнію в здорових дорослих із субоптимальними сироватковими концентраціями магнію, які перебували в стані стресу, з використанням субшкали оцінки стресу валідованої Шкали самостійної оцінки депресії, тривожності та стресу (DASS-42) [19].

Методи Дизайн дослідження

Це було 8-тижневе рандомізоване контрольоване просте сліпе (для дослідника) клінічне дослідження IV фази в паралельних групах, стратифіковане за статтю (номер EudraCT: 2015-003749-24) (рис. 1).

Це дослідження проводилося на базі 4 клінічних центрів у Франції. Здорові добровольці відповідали на запитання телефонного інтерв'ю протягом тижня, що передувало скринінгу; вихідний візит проводився менш ніж за 2 тиж після скринінгового візиту (рис. 2).

Період лікування тривав 8 тиж і включав візити на 4-му та 8-му тижні. Учасники були рандомізовані в співвідношенні 1:1 для лікування комбінованим препаратом магнію та вітаміну B₆ (Магне B₆®) або лише препаратом магнію (Mg). Учасники

були рандомізовані на групи на початку дослідження, щоб уникнути систематичних розбіжностей з урахуванням відомих і невідомих змінних, які могли вплинути на результати.

Учасники

Учасниками дослідження були особи віком від 18 до 50 років зі стресом (від помірного до вкрай важкого) на момент скринінгу, наявність стресу визначалася згідно з оцінкою >18 балів за субшкалою стресу Шкали DASS-42 [20]. Крім того, в учасників дослідження мали відзначатися субоптимальні концентрації магнію в сироватці крові (оцінювалися локально в кожному клінічному центрі, на базі якого виконувалося дослідження), тобто концентрації в діапазоні між 0,45 та 0,85 ммоль/л. Верхня межа граничного значення була обрана на підставі результатів попередньої роботи, в якій було встановлено, що доказово обґрунтований референтний інтервал (центральної 95-й перцентиль) концентрацій становить 0,75-0,95 ммоль/л, а середня концентрація – 0,85 ммоль/л. Граничне значення концентрації магнію в сироватці крові раніше було визначено на рівні 0,85 ммоль/л як нижня межа, скоригована до значення, необхідного для підтримання здоров'я, у дослідженні за участю понад 15 тис осіб [21]. Під час скринінгу концентрації магнію були оцінені в зразках сироватки крові. У ході дослідження (початково, на 4-й та 8-й тиждні) оцінювали концентрації магнію в еритроцитах. Вважається, що концентрації магнію в еритроцитах точно відображають клітинний вміст магнію в організмі та надають точне уявлення про магнезійний статус організму в цілому. Додатковими критеріями включення виступали індекс маси тіла (ІМТ) >18,5 та ≤29,9 кг/м², а також використання ефективного методу контрацепції протягом періоду дослідження в жінок, які брали в ньому участь.

Втручання

Кожен учасник дослідження отримував вкриті оболонкою таблетки комбінованого препарату магнію та вітаміну B₆ (Магне B₆®, 470 мг магнію лактату дигідрату та 5 мг піридоксину гідрохлориду) або монопрепарат магнію (Магнеспазмил (Mg); 465,4 мг магнію лактату дигідрату). Таблетки приймалися самостійно перорально; учасники вживали 6 вкритих оболонкою таблеток на добу (що відповідає приблизно 300 мг елементарного магнію з вітаміном B₆ у дозі 30 мг або без нього), розподілених на 3 прийоми (2 таблетки під час кожного основного прийому їжі – сніданок, обід та вечеря) протягом 8 тиж.

Таблетки надавалися в наборах для лікування – по 50 таблеток у кожному (5 blisterів по 10 таблеток у кожному). Учасники спочатку отримали 4 набори для лікування на момент рандомізації для прийому протягом наступних 4 тиж. Після цього вони отримували додаткові 4 набори для лікування під час візиту на 4-му тижні для використання до завершення дослідження.

Цілі

Первинна ціль дослідження полягала в тому, щоб порівняти ефективність застосування комбінації магнію з вітаміном B₆ і монопрепарату магнію в аспекті впливу на стрес, оцінений за субшкалою стресу тесту DASS-42 у здорових дорослих у стані стресу,

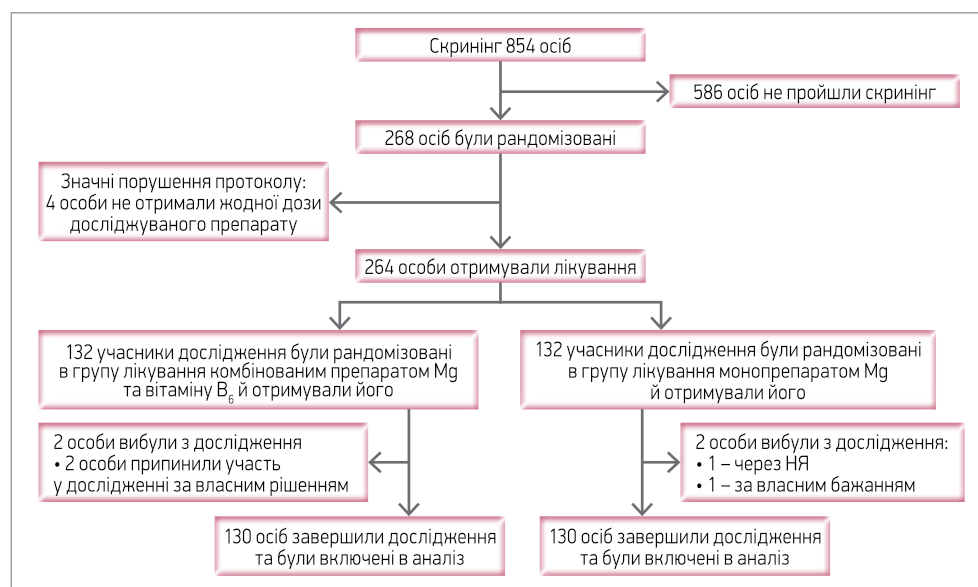


Рис. 1. Блок-схема проведення дослідження

Примітки: НЯ – небажане явище; Mg – магній.

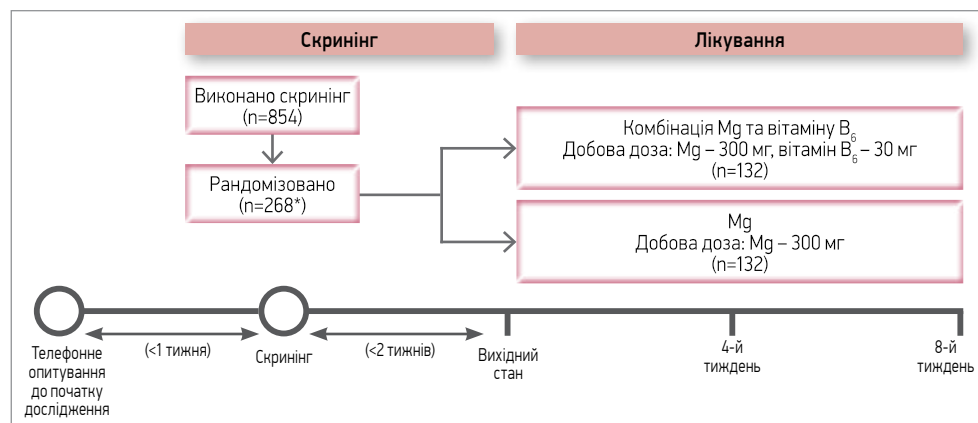


Рис. 2. Дизайн дослідження*

Примітка: * 4 учасники не вступили у фазу лікування й не отримали жодної дози досліджуваного препарату через значні порушення протоколу.

Продовження на стор. 30.

E. Pouteau, M. Kabir-Ahmadi, L. Noah, A. Mazur, L. Dye, J. Hellhammer, G. Pickering, C. Dubray

Перевага комбінації магнію та вітаміну B₆ перед монотерапією магнієм щодо впливу на тяжкий стрес у здорових дорослих із гіпомігніємією: рандомізоване просте сліпе клінічне дослідження

Продовження. Початок на стор. 29.

які мали субоптимальні концентрації магнію в сироватці крові. Вторинна мета полягала в оцінці профілю безпеки комбінованого препарату магнію та вітаміну B₆ порівняно з відповідним показником монопрепарату магнію (за даними про частоту небажаних явищ – НЯ).

Розмір вибірки

Загальний розмір вибірки складав 268 осіб (по 134 в кожній групі лікування). Такий розмір був обраний з метою отримати придатні для оцінки дані про 119 осіб у кожній групі лікування (припускаючи, що дані 10% учасників виявляться непридатними для оцінки) та досягнення 80% потужності для визначення 3-пунктової різниці бальної оцінки за субшкалою стресу опитувальника DASS-42 у вихідному стані, через 4 та 8 тиж між групами втручання (дельта переваги, що відповідає приблизно 15% від вихідного значення, яка згідно з очікуваннями мала дорівнювати приблизно 20). Групові стандартні відхилення (СВ), рівні 8 балам, оцінювалися з рівнем достовірності (альфа) 0,05 з використанням двобічного рівнодисперсного t-критерію та критерію Манна-Уїтні (припускаючи нормальний розподіл).

Клінічно значима різниця в 3 пункти була визначена клініцистами-експертами. Оцінка СВ ґрунтувалася на даних субшкали стресу DASS-42 [22].

Статистичні методи

Модифікована популяція всіх рандомізованих пацієнтів згідно з призначенням лікуванням (mITT) визначалася як сукупність усіх учасників, які мали придатні для оцінки результати обстеження за субшкалою стресу DASS-42 у вихідному стані та як мінімум в одній точці часу протягом періоду лікування. Протокольна популяція (пацієнти, які виконали умови протоколу та завершили дослідження) визначалася як сукупність усіх учасників дослідження, які були включені в mITT-аналіз без істотних порушень протоколу дослідження.

Слід зазначити, що mITT-популяція включала деяких учасників із вихідною оцінкою за субшкалою стресу DASS-42 ≤18 балів. Це можна пояснити варіаціями значень оцінки за субшкалою стресу DASS-42 під час скринінгу та на початку дослідження (інтервал між ними становив близько 2 тиж). Отже, план статистичного аналізу був скоригований після припинення поповнення бази даних на основі рішення наукового комітету таким чином, щоб протокольна популяція включала всіх осіб із mITT-популяції без будь-яких істотних порушень протоколу та з вихідною оцінкою за субшкалою стресу DASS-42 >18 балів.

Результати

Розподіл учасників

У період із травня 2016 р. до січня 2017 р. був здійснений скринінг 854 осіб; 268 з них були включені в дослідження (по 134 учасники в кожній групі лікування). По 2 учасники в кожній групі лікування не отримали жодної досліджуваної терапії і через це були виключені з mITT-аналізу й аналізу даних протокольної популяції. Слід зазначити, що 26 учасників (по 13 у кожній групі) в популяції mITT-аналізу мали вихідні значення оцінки за субшкалою стресу DASS-42 ≤18 балів попри використання критеріїв включення на момент скринінгу. Це пояснюється варіацією рівнів стресу між скринінгом і вихідним станом. Ці 26 осіб були виключені з аналізу протокольної популяції відповідно до плану статистичного аналізу; крім того, у подальшому також було виключено ще 5 осіб (2 – у групі використання комбінованого препарату магнію та вітаміну B₆ і 3 – у групі монотерапії магнієм) через встановлену низьку прихильність

Таблиця 1. Демографічні характеристики учасників та характеристики стану їх здоров'я на вихідному рівні (mITT-популяція)			
Параметр	Комбінація Mg-B ₆ (n=132)	Mg (n=132)	Загалом (n=264)
Вік (років), середнє значення (СВ)	31,2 (8,4)	32,1 (8,6)	31,6 (8,5)
Жіноча стать, n (%)	98 (74,2)	97 (73,5)	195 (73,9)
ІМТ (кг/м ²), середнє значення (СВ)	23,0 (3,0)	22,9 (2,7)	23,0 (2,8)
Категорія ІМТ, n (%)			
• нормальна маса тіла (18,5–<25 кг/м ²)	101 (76,5)	102 (77,3)	203 (76,9)
• надмірна маса тіла (25–<30 кг/м ²)	31 (23,5)	30 (22,7)	61 (23,1)
Систолічний артеріальний тиск (мм рт. ст.), середнє значення (СВ)	118,2 (13,4)	116,7 (11,1)	117,4 (12,3)
Діастолічний артеріальний тиск (мм рт. ст.), середнє значення (СВ)	73,9 (9,1)	72,8 (8,3)	73,4 (8,7)
Частота серцевих скорочень (уд./хв), середнє значення (СВ)	68,1 (12,8)	67,6 (11,6)	67,9 (12,2)
Сироваткова концентрація Mg* (ммоль/л)			
• середнє значення (СВ)	0,80 (0,0)	0,80 (0,0)	0,80 (0,04)
• медіана (мінімум; максимум)	0,80 (0,7; 0,8)	0,80 (0,7; 0,8)	0,82 (0,66; 0,84)
Концентрація Mg в еритроцитах (ммоль/л), середнє значення (СВ)	1,80 (0,30)	1,80 (0,40)	1,83 (0,31)
Сироваткова концентрація B ₆ (нмоль/л), середнє значення (СВ)	50,6 (68,8)	46,5 (27,6)	48,6 (52,3)
Бальна оцінка за субшкалою стресу тесту DASS-42, середнє значення (СВ)	27,7 (7,3)	27,6 (7,0)	27,7 (7,1)
Загальна бальна оцінка за DASS-42, середнє значення (СВ)	58,3 (21,3)	58,4 (20,9)	58,4 (20,9)

Примітка: * на момент скринінгового візиту.

Таблиця 2. Розподіл показників оцінки за субшкалою стресу DASS-42 у вихідному стані та на 8-му тижні (mITT-популяція)						
Бальна шкала оцінки стресу DASS-42	Комбінація Mg-B ₆ (n=132)	Вихідний стан		8-й тиждень		
		Mg (n=132)	Загалом (n=264)	Комбінація Mg-B ₆ (n=132)	Mg (n=132)	Загалом (n=264)
Норма (бальна оцінка* 0–14), n (%)	4 (3,0)	6 (4,5)	10 (3,8)	75 (57,3)	69 (53,1)	144 (55,2)
Легкий стрес (бальна оцінка* 15–18), n (%)	9 (6,8)	7 (5,3)	16 (6,1)	18 (13,7)	21 (16,2)	39 (14,9)
Помірний стрес (бальна оцінка* 19–25), n (%)	41 (31,1)	35 (26,5)	76 (28,8)	29 (22,1)	17 (13,1)	46 (17,6)
Тяжкий стрес (бальна оцінка* 26–33), n (%)	46 (34,8)	59 (44,7)	105 (39,8)	7 (5,3)	15 (11,5)	22 (8,4)
Украй тяжкий стрес (бальна оцінка* 34–42), n (%)	32 (24,2)	25 (18,9)	57 (21,6)	2 (1,5)	8 (6,2)	10 (3,8)

Примітка: *оцінка за субшкалою стресу.

Таблиця 3. Зміна бальної оцінки за субшкалою стресу DASS-42 із вихідного стану до 4-го та до 8-го тижня		
mITT-популяція	Комбінація Mg-B ₆ (n=132)	Mg (n=132)
Зміна від вихідного значення до 4-го тижня* (95% ДІ)	-8,94 (від -10,22 до -7,65)	-7,58 (від -8,86 до -6,30)
• Різниця між групами лікування	1,35 (від -0,36 до 3,06); p=0,1203	
Зміна від вихідного значення до 8-го тижня* (95% ДІ)	-12,44 (від -13,83 до -11,05)	-11,72 (від -13,10 до -10,33)
• Різниця між групами лікування	0,72 (від -1,15 до 2,59); p=0,4472	
Протокольна популяція	Комбінація Mg-B ₆ (n=117)	Mg (n=116)
Зміна від вихідного стану до 4-го тижня** (95% ДІ)	-9,59 (від -11,03 до -8,15)	-8,04 (від -9,45 до -6,63)
• Різниця між групами лікування	1,55 (від -0,33 до 3,43); p=0,1056	
Зміна від вихідного стану до 8-го тижня** (95% ДІ)	-13,26 (від -14,81 до -11,71)	-12,21 (від -13,73 до -10,68)
• Різниця між групами лікування	1,06 (від -0,99 до 3,10); p=0,3095	

Примітки: * різниця від вихідного значення в скоригованому середньому значенні; ** особи з вихідним показником оцінки за субшкалою стресу ≤18 балів були виключені з протокольної популяції.

до лікування (≤75%), що було розцінено як істотне порушення протоколу. При виконанні підгрупових аналізів, наведених в описі результатів, 26 осіб із вихідною оцінкою за субшкалою стресу DASS-42 ≤18 балів були включені в mITT-аналіз, але виключені з аналізу даних протокольної популяції. Загалом дослідження завершили 260 учасників (по 130 у кожній групі).

Вихідні демографічні показники та характеристики

Середній вік (СВ) учасників на початку дослідження становив 31,6±8,5 року, а середнє значення ІМТ – 23,0 кг/м². Більшість (74%) учасників – жінки. Демографічні характеристики були аналогічними в обох групах лікування (табл. 1).

Розподіл учасників за рівнями оцінки вираженості стресу за субшкалою DASS-42 також був аналогічним у кожній групі лікування; при цьому приблизно 60% осіб у кожній групі були класифіковані як такі, що мали тяжкий або вкрай тяжкий стрес (табл. 2).

Не було виявлено асоціації між оцінкою за DASS-42 та надмірною масою тіла (25–<30 кг/м²) (середнє значення (СВ) оцінки за DASS-42 для осіб без надмірної ваги порівняно з учасниками із наявністю такої: 27,9 (7,1) порівняно з 26,9 (7,0); p>0,05).

Загалом 39% учасників у групі прийому комбінації Mg та вітаміну B₆ і 40% у групі монотерапії магнієм повідомляли про прийом як мінімум одного препарату в період між вихідною оцінкою та 8-м тижнем дослідження. Не було встановлено факту попереднього прийому жодного з лікарських засобів, який мав би відому взаємодію з досліджуваним препаратом або здатність впливати на стрес.

Прихильність до лікування

Між вихідною рандомізацією та 8-м тижнем дослідження середнє значення (СВ) оцінки прихильності до лікування дорівнювало 94% (7,1) у групі комбінації магнію та вітаміну B₆ і 93,0% (9,2) у групі Mg; 96% учасників (127/132)

у кожній групі мали розрахункову прихильність до лікування ≥80%.

Ефективність

Загальна зміна оцінки за субшкалою стресу DASS-42 від вихідного значення. У mITT-популяції обидва види лікування знижували оцінку за субшкалою стресу DASS-42 від вихідного значення до значення на 8-му тижні, зменшивши загальну частку осіб із тяжким чи вкрай тяжким стресом у вихідному стані з приблизно 60% до приблизно 12%. Значення оцінки за субшкалою стресу DASS-42 покращилися на 44,9% – із середнього (СВ) значення 27,7 (7,3) бала у вихідному стані до 14,5 (7,4) бала на 8-му тижні в групі прийому комбінованого препарату Mg та вітаміну B₆, відображаючи зміну скоригованого середнього значення -12,44 бала (95% ДІ) від -13,83 до -11,05). Показники бальної оцінки також покращилися в групі монотерапії Mg – на 42,4%, (із 27,6 (7,0) бала у вихідному стані до 15,3 (9,5) бала на 8-му тижні – зі зміною скоригованого середнього значення, рівною -11,72 бала (95% ДІ від -13,10 до -10,33). Різниця між групами лікування не була статистично достовірною (0,72 бала, 95% ДІ від -1,15 до 2,59; p>0,05) (табл. 3).

Аналогічні результати спостерігалися в протокольній популяції без статистично достовірної різниці між групами лікування (1,06 бала; 95% ДІ від -0,99 до 3,10; p>0,05).

У mITT-популяції в обох групах лікування зазначалося покращення оцінки за субшкалою стресу DASS-42 від вихідного стану до 4-го тижня (комбінація Mg та вітаміну B₆ -8,94 бала; 95% ДІ від -10,22 до -7,65; монопрепарат Mg -7,58; 95% ДІ від -8,86 до -6,30); різниця між групами лікування не була статистично достовірною (1,35 бала; 95% ДІ від -0,36 до 3,06, p>0,05). Аналогічне покращення від вихідного стану до 4-го тижня спостерігалось й у протокольній популяції без статистично достовірних відмінностей між групами лікування (1,55 бала; 95% ДІ від -0,33 до 3,43; p>0,05).

Зміна оцінки за субшкалою стресу DASS-42 у підгрупах, виділених залежно від ступеня тяжкості початкового стресу. Згідно з останніми рекомендаціями ЕМА, ідентифікація гетерогенних переваг у рамках вибірок вимагає виконання додаткових підгрупових аналізів [23], тому такий аналіз був проведений відповідно до плану статистичного аналізу. Тест взаємодії з метою оцінки асоціації між початковою оцінкою за субшкалою стресу DASS-42 та лікуванням продемонстрував статистично достовірну асоціацію як у mITT-популяції (p=0,0097), так і в протокольній популяції (p=0,0171). Отже, аналіз зміни оцінки за субшкалою стресу DASS-42 залежно від підгрупи відповідно до початкової оцінки був виконаний як у mITT-популяції, так і в протокольній популяції.

У mITT-популяції підгрупи були визначені як «звичайний/помірний стрес» і як «тяжкий / украй тяжкий стрес»; у протокольній популяції – як «помірний стрес» та «тяжкий і вкрай тяжкий стрес». Підгрупа тяжкого та вкрай тяжкого стресу включала осіб із вихідною оцінкою за субшкалою стресу DASS-42 від 26 до 42 балів (mITT-популяція та протокольна популяція); підгрупа звичайного та помірнього стресу включала осіб із вихідною оцінкою за субшкалою стресу від 0 до 25 балів (mITT) [20]; група помірнього стресу включала осіб із показником оцінки від 19 до 25 балів і не включала осіб із вихідною оцінкою за субшкалою стресу DASS-42 ≤18 балів, які були вже виключені з протокольної популяції згідно з планом статистичного аналізу. В обох аналізах (як у mITT-популяції, так і в протокольній популяції) вихідні оцінки за субшкалою стресу DASS-42 були аналогічними між групами лікування в підгрупах тяжкого та вкрай тяжкого стресу (mITT: комбінація Mg та вітаміну B₆ – n=78; монопрепарат Mg – n=84; протокольна популяція: комбінація Mg та вітаміну B₆ – n=76; монопрепарат

Mg – n=84) (рис. 3) та в підгрупах звичайного й помірнього стресу (mITT-популяція), а також помірнього стресу (протокольна популяція) (mITT: комбінація Mg та вітаміну B₆ – n=54; монопрепарат Mg – n=48; протокольна популяція: комбінація Mg та вітаміну B₆ – n=41; монопрепарат Mg – n=32).

У mITT-популяції покращення оцінки за субшкалою стресу DASS-42 з вихідного стану до 8-го тижня відзначалося в обох групах учасників у підгрупі тяжкого та вкрай тяжкого стресу. Група комбінації Mg та вітаміну B₆ мала покращення на 50,1% (-16,36 бала; 95% ДІ від -18,27 до -14,44), а група монопрепарату Mg – на 41,3% (-13,20 бала; 95% ДІ від -15,05 до -11,36). Відзначалося статистично достовірне покращення від початкового стану до 8-го тижня в групі осіб, які отримували комбінований препарат Mg та вітаміну B₆ порівняно з групою монотерапії Mg (рис. 3А). Це покращення було на 23,9% більш вираженим (3,16 бала; 95% ДІ від 0,50 до 5,82; p=0,0203) для групи лікування комбінованим препаратом Mg та вітаміну B₆ порівняно з групою, що отримувала монопрепарат Mg. Серед осіб зі звичайним чи помірним стресом не відзначалося достовірної різниці між групами лікування (-2,36 бала; 95% ДІ від -4,99 до 0,27; p>0,05) (рис. 3А).

Аналогічні результати спостерігалися й у протокольній популяції (рис. 3В). В осіб із тяжким або вкрай тяжким стресом в обох групах лікування спостерігалось покращення показників оцінки за субшкалою стресу DASS-42. У групі використання комбінованого препарату Mg та вітаміну B₆

відзначалося покращення на 49,4% (-16,09 бала; 95% ДІ від -18,02 до -14,16), а в групі монотерапії Mg – покращення на 41,3% (-13,20 бала; 95% ДІ від -15,04 до -11,36). Статистично достовірно більш виражене покращення – на 21,9% (2,89 бала; 95% ДІ від 0,22 до 5,56; p=0,0339) від вихідного стану до 8-го тижня – мало місце в осіб, які отримували комбінований препарат Mg та вітаміну B₆ порівняно з учасниками, які приймали монопрепарат Mg. Серед осіб із помірним стресом не зафіксовано достовірної різниці між групами лікування (-1,96 бала; 95% ДІ від -5,11 до 1,20; p>0,05).

Зміни від вихідного стану до 4-го тижня показані в таблиці 4.

У популяції mITT-аналізу в осіб із тяжким і вкрай тяжким стресом покращення від вихідного стану було на 38,2% (3,37 бала; 95% ДІ від 1,02 до 5,73) більш вираженим на тлі прийому комбінації Mg та вітаміну B₆ порівняно з монотерапією Mg, а різниця в змінах між видами лікування була статистично достовірною (p=0,0053). В осіб зі звичайним і помірним стресом зміни від вихідного стану статистично не відрізнялися між групами лікування (-1,22 бала; 95% ДІ від -3,73 до 1,29; p>0,05).

Зміни від вихідного стану до 4-го тижня в протокольній популяції узгоджувалися з результатами, отриманими в mITT-популяції. В осіб із тяжким або вкрай тяжким стресом покращення від вихідного стану було на 39,6% (3,50 бала; 95% ДІ від 1,13 до 5,86) більш вираженим при прийомі комбінованого препарату Mg та вітаміну B₆ порівняно з монотерапією Mg, і ця різниця була

статистично достовірною (p=0,0041). Серед осіб із помірним стресом не відзначалося достовірної різниці між групами лікування (-1,79 бала; 95% ДІ від -4,89 до 1,32; p>0,05).

Безпека

Загалом у 41% (54/132) учасників у групі лікування комбінованим препаратом Mg та вітаміну B₆ та в 40% (53/132) осіб у групі прийому монопрепарату Mg було зареєстровано щонайменше одне НЯ. Загалом у 12% (16/132) пацієнтів у групі терапії комбінованим препаратом Mg та вітаміном B₆ та в 17% (23/132) учасників у групі прийому препарату з умістом лише Mg виникло як мінімум одне НЯ, що, згідно з оцінкою лікаря-дослідника, розглядалося як можливо пов'язане з досліджуваним лікуванням. Найпоширенішим пов'язаним із лікуванням НЯ була діарея: про неї повідомляли 4,5% (6/132) осіб у групі комбінації Mg та вітаміну B₆ та 7,6% (10/132) включених у групу монотерапії Mg (табл. 5).

В одного учасника (0,8%) у групі монопрепарату Mg було одне НЯ значної інтенсивності (гастроентерит); жодного такого небажаного ефекту не спостерігалось в групі прийому комбінованого препарату Mg та вітаміну B₆.

Прийом препарату через НЯ був перерваний у 2 осіб у групі комбінації Mg та вітаміну B₆ та в 4 учасників у групі монотерапії Mg. У всіх 6 пацієнтів спостерігалось повне відновлення після НЯ. В одного учасника в групі монотерапії Mg виникло серйозне НЯ (тяжкий гастроентерит, що призвів до госпіталізації); згодом він вибув із дослідження.

Це серйозне НЯ, згідно з оцінкою лікаря-дослідника, розглядалося як не пов'язане з досліджуваним препаратом; таким чином, учасник отримував лікування до моменту вибуття з дослідження. Протягом дослідження не було зафіксовано випадків смерті учасників.

Обговорення

Це перше рандомізоване клінічне дослідження, яке проводилося з метою оцінки впливу на стрес терапії комбінованим препаратом магнію та вітаміну B₆ порівняно із застосуванням тільки Mg в осіб із низькою сироватковою концентрацією магнію з використанням валідованого психометричного вимірювання суб'єктивного сприйняття стресу (субшкала стресу тесту DASS-42). Обидва препарати призначалися згідно з рекомендованим дозуванням, що застосовується для профілактики та лікування дефіциту магнію й асоційованих із ним симптомів, включно із симптомами, пов'язаними зі стресом (легка тривожність і нервозність). Доза елементарного магнію 300 мг, що надходить із призначеними препаратами, покриває 75-100% рекомендованого добового споживання [24], а режим прийому 2-3 р/добу зазвичай рекомендується для покращення біодоступності магнію [25]. Препарати Магне B₆[®] і Магнеспазміл містять органічну сіль магнію (лактат), що має більшу розчинність, ніж неорганічні солі магнію; вона асоційована із кращою абсорбцією та підвищеною біодоступністю магнію [26-29]. Хоча попередні результати експериментальних клінічних досліджень вказували на сприятливий вплив специфічної комбінації магнію лактату та вітаміну B₆ у співвідношенні 10:1 на суб'єктивний настрій після кількох тижнів лікування [17], жодне рандомізоване клінічне дослідження раніше не вивчало ефективність впливу препарату з таким складом на суб'єктивне сприйняття стресу в здорових дорослих.

Обидва втручання швидко знижували рівень стресу порівняно з вихідним станом. На це вказувало зниження показників оцінки за субшкалою стресу DASS-42 в обох групах лікування приблизно на 30% (приблизно 8 пунктів) на 4-му тижні та на 40% (приблизно 12 пунктів) на 8-му тижні в загальній популяції дослідження. Враховуючи, що середнє значення (СВ) оцінки за субшкалою стресу тесту DASS-42 у всіх учасників дослідження початково становило 27,7 (7,1), це відображає клінічно значиме зменшення, яке було достатнім для переведення учасника з тяжким стресом у категорію помірнього стресу, а індивіда з помірним стресом – у категорію легкого стресу. На 8-му тиж зменшення рівня стресу на тлі лікування комбінованим препаратом Mg та вітаміну B₆ наблизилося до 50% порівняно з вихідним рівнем в осіб із тяжким стресом. Численні дослідження підтвердили потужні психометричні властивості тесту DASS-42 у популяціях осіб як зрілого, так і похилого віку з розладами настрою та тривожністю; при цьому внутрішня узгодженість для субшкали стресу варіювала від 0,88 до 0,95 [19, 30, 31]. Значна амплітуда ефекту, що спостерігалася в цьому дослідженні, надає вагомі докази переваг додаткового прийому магнію в осіб зі стресом та низькою концентрацією цього елементу в сироватці крові; однак для визначення істинної міри користі (особливо з урахуванням значних плацебо-ефектів, які спостерігалися в попередніх дослідженнях) необхідне проведення плацебо-контрольованого дослідження [17].

Переваги препаратів магнію в цій популяції пацієнтів із низькою сироватковою концентрацією магнію можуть бути пов'язані з впливом його рівнів на стійкість до стресу. Катехоламіни та кортикостероїди, що вивільняються протягом певних періодів стресу, знижують сироваткову концентрацію магнію через його екскрецію із сечею [3, 5]. Навпаки, низька сироваткова концентрація магнію збільшує вивільнення цих самих стрес-асоційованих гормонів, призводячи до формування позитивного

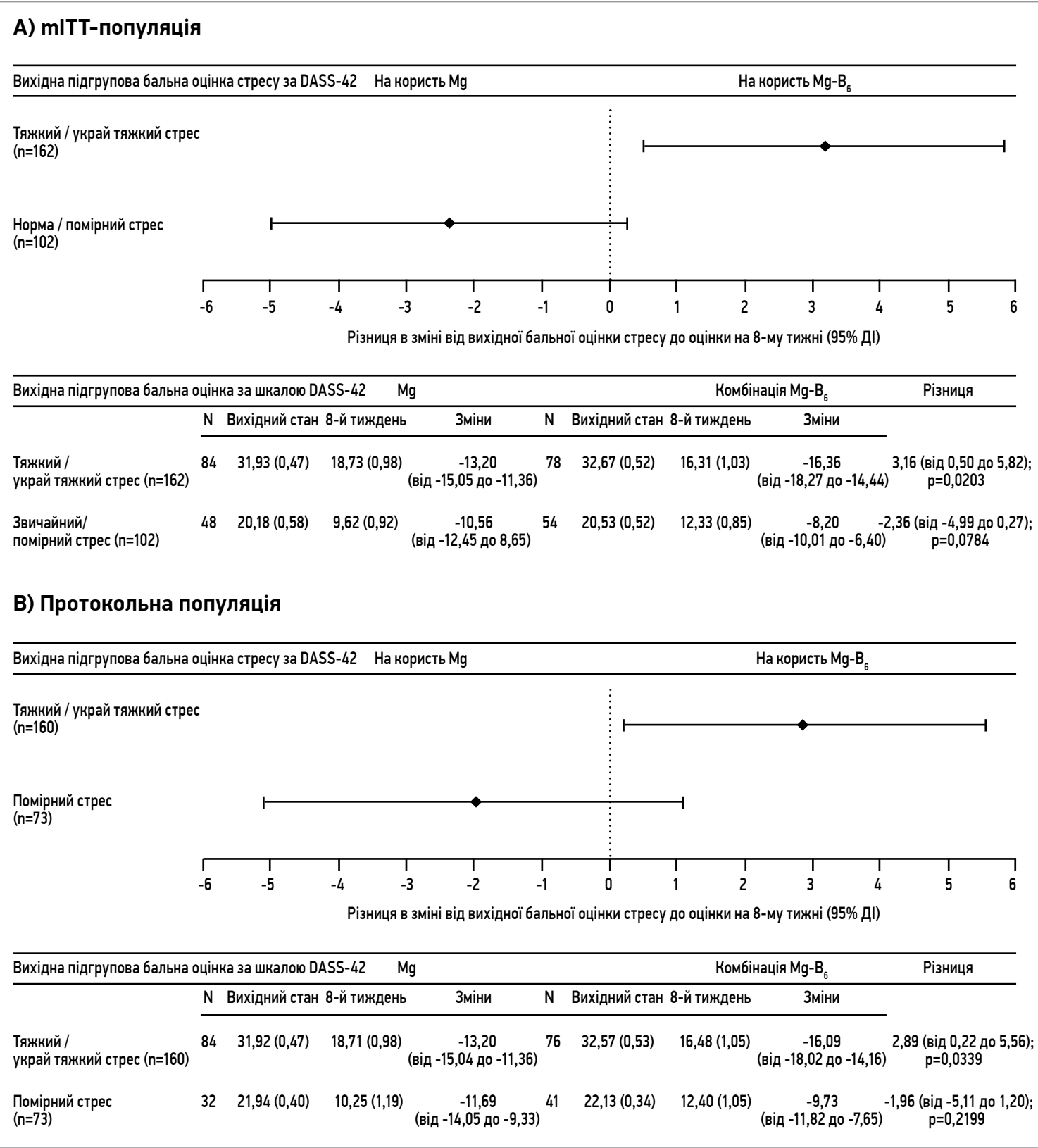


Рис. 3. Зміна показників бальної оцінки за субшкалою стресу DASS-42 від вихідного стану до 8-го тижня в mITT (А) та протокольній (В) підгрупових популяціях

Продовження на стор. 32.

E. Pouteau, M. Kabir-Ahmadi, L. Noah, A. Mazur, L. Dye, J. Hellhammer, G. Pickering, C. Dubray

Перевага комбінації магнію та вітаміну B₆ перед монотерапією магнієм щодо впливу на тяжкий стрес у здорових дорослих із гіпомagneмією: рандомізоване просте сліпе клінічне дослідження

Продовження. Початок на стор. 29.

зворотного зв'язку, що посилює як вивільнення гормонів стресу, так і виснаження запасів магнію [4, 6].

Хоча перевага комбінації Mg та вітаміну B₆ порівняно з прийомом лише Mg не була продемонстрована в цільній популяції, статистично достовірна взаємодія була виявлена між вихідною оцінкою за субшкалою стресу тесту DASS-42 і лікуванням. Згідно з останніми регуляторними настановами та рекомендаціями ЕМА, ідентифікація якісної взаємодії, яка ілюструє гетерогенні переваги в досліджуваних популяціях, потребує подальших підгрупових аналізів [23, 32], тому такий підгруповий аналіз був виконаний відповідно до плану статистичного аналізу. Хоча слід враховувати можливу систематичну помилку через той факт, що рандомізація проводилася в початковій популяції у цілому, а не за підгрупами, цей аналіз виявив більш виражене зниження інтенсивності симптомів стресу на тлі прийому комбінації Mg та вітаміну B₆, ніж при застосуванні лише Mg, в осіб із тяжким і вкрай тяжким стресом; проте в осіб зі звичайним і помірним стресом різниці не зафіксовано. Більшість покращень показників оцінки за субшкалою стресу DASS-42 зазначалася між вихідним станом та 4-м тижні в обох групах лікування з поступовими покращеннями в період між 4-м та 8-м тижнем. Слід зазначити, що в осіб із тяжким і вкрай тяжким стресом комбінований препарат Mg та вітаміну B₆

знижував рівні стресу на 4-му тиж аналогічною мірою (mITT-популяція – 37%; протокольна популяція – 38%), як і монопрепарат Mg на 8-му тижні (mITT-популяція та протокольна популяція – 41,3%).

Ці дані свідчать, що комбінований препарат Mg та вітаміну B₆ швидше полегшував стрес під час періоду лікування порівняно з монотерапією Mg, що може вказувати на більш швидкий початок дії, асоційований із комбінацією Mg та вітаміну B₆, ніж при застосуванні тільки Mg.

Ці результати продемонстрували, що комбінація магнію та вітаміну B₆ була на 24% ефективнішою в зменшенні стресу порівняно з монотерапією магнієм у підгрупі здорових осіб із тяжким стресом.

Позитивні ефекти комбінації магнію та вітаміну B₆ у здорових дорослих із тяжким стресом можуть бути зумовлені комплементарними ефектами магнію та вітаміну B₆, котрі були продемонстровані клінічно в низці досліджень із використанням різних психометричних і лабораторних тестів [14]. У когорті з 9 здорових жінок-добровольців було показано, що висока доза вітаміну B₆ (100 мг 2 р/добу протягом 4 тиж) збільшує концентрації Mg у плазмі крові та еритроцитах [15].

Клінічні дослідження чітко продемонстрували перевагу вітаміну B₆

(40-50 мг/добу) в комбінації з Mg (200-250 мг/добу) порівняно із застосуванням лише Mg щодо впливу на суб'єктивні критерії тривожності та легкої депресії в жінок із передменструальним синдромом [33, 34], а також перевагу комбінації Mg та вітаміну B₆ порівняно з плацебо в аспекті зменшення тривожності [17]. Наслідком цього стало формулювання гіпотези, що комбінація Mg та вітаміну B₆ впливає на тривожні стани шляхом послаблення стресової відповіді [17], можливо, завдяки тому, що вітамін B₆ сприяє клітинному захопленню магнію шляхом обмеження його екскреції та підвищення його ефективності [15]. Крім того, у проспективному інтервенційному дослідженні, яке оцінювало прийом комбінації Mg та вітаміну B₆ протягом 6-8 тиж, повідомлялося про покращення функціонування автономної нервової системи та рівня суб'єктивного сприйняття стресу (вимірюного за Шкалою життєвих подій Рея-Холмса) в жінок зі стресом та низькими сироватковими концентраціями магнію [35]. Додавання вітаміну B₆ до магнію може знижувати ризик гомоцистеїнії, надаючи цим додаткові переваги [36]. Результати даного дослідження поповнюють масив літератури з цього питання та свідчать про те, що взаємодоповнюючі ефекти Mg у комбінації з вітаміном B₆ більш виражені в осіб із тяжким і вкрай тяжким стресом порівняно з тими, хто перебуває в стані помірного стресу.

Щоденний стрес є складовою частиною життя сучасної людини та може бути основним фактором, що впливає на її настрій, почуття благополуччя, поведінку та здоров'я [37]. Було показано, що щоденні стресорні фактори прогнозують появу проблем як із фізичним, так і з психічним здоров'ям, включно з грипоподібним захворюванням, фарингітом, головним болем і симптомами депресії та тривожності [38, 39]. Більш високі рівні суб'єктивного сприйняття загального стресу на робочому місці корелюють із більш високими ступенями як депресивних, так і тривожних симптомів [40]. Хронічні соматичні патологічні стани, пов'язані з довготривалою негативною реактивністю на стресорні фактори, включають розлади з боку травного тракту, біль і розлади з боку сечового міхура, котрі, своєю чергою, асоційовані з психологічними наслідками та високими витратами системи охорони здоров'я [41]. Приблизно 60% осіб у цьому дослідженні мали тяжкий чи вкрай тяжкий стрес (бальна оцінка за субшкалою стресу DASS-42 >25 балів); таким чином, вплив стресу на життя цих осіб, імовірно, є високим, і переваги встановленого зменшення рівня стресу (якщо вони зберігаються протягом тривалого часу) можуть чинити істотний позитивний ефект на їхнє фізичне та психічне здоров'я.

Профілі безпеки комбінованого препарату Mg та вітаміну B₆ та монопрепарату Mg були зіставними й узгоджувалися з відповідним маркуванням (Короткі характеристики лікарських засобів Магне B₆® та Магнеспазміл) [16, 42]. Загальна частота НЯ та частота НЯ, пов'язаних із лікуванням, була дещо нижчою в групі комбінованого препарату Mg та вітаміну B₆ порівняно з групою монотерапії Mg, а найпоширеніші НЯ виникали з аналогічною частотою на тлі обох втручань. Лише в одного учасника (у групі Mg) виникло серйозне НЯ, яке розцінювалося як не пов'язане з лікуванням. У цьому дослідженні в осіб у стані стресу, які мали низькі сироваткові концентрації магнію, не було виявлено проблем із безпекою, пов'язаних із застосуванням магнію в поєднанні з вітаміном B₆ або без нього.

Таким чином, і комбінований препарат Mg та вітаміну B₆, і монопрепарат Mg знижували рівень стресу з вихідного стану до 8-го тижня приблизно на 40% у дослідженій загальній популяції дорослих осіб без різниці між групами. В осіб із тяжким або вкрай тяжким стресом і низькою сироватковою концентрацією магнію терапія комбінованим препаратом Mg та вітаміну B₆ забезпечувала на 24% більш виражене зменшення рівня стресу, ніж монотерапія Mg, на 8-му тижні.

Ці клінічні дані підтримують додаткове використання Mg для зниження рівня стресу в дорослих осіб із низькими сироватковими концентраціями магнію. Крім того, отримані результати свідчать на користь більш вираженої переваги Mg в комбінації з вітаміном B₆ у співвідношенні 10:1 (у даному дослідженні; Коротка характеристика лікарського засобу Магне B₆®) у дорослих осіб із тяжким стресом. Для визначення того, чи можуть ці ефекти зберігатися понад 8 тиж, необхідні більш тривалі дослідження.

Стаття друкується в скороченні.
Список літератури, що включає 42 джерела, знаходиться в редакції.
Pouteau E. et al. Superiority of magnesium and vitamin B6 over magnesium alone on severe stress in healthy adults with low magnesemia: A randomized, single-blind clinical trial. PLoS ONE. 2018. 13 (12): e0208454. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0208454>

Переклала з англ. Олена Зотова

Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Магне-B₆®, таблетки, вкриті оболонкою. Реєстраційне посвідчення в Україні № UA/5476/02/01. Наказ МОЗ України № 787 від 28.07.2016. Зміни внесені Наказом МОЗ України № 81 від 11.01.2019.

Таблиця 4. Зміна бальної оцінки за субшкалою стресу DASS-42 від вихідного стану до 4-го тижня залежно від вихідної підгрупової оцінки за цією ж субшкалою				
mITT-популяція	Тяжкий і вкрай тяжкий стрес (n=162)		Звичайний і помірний стрес (n=102)	
	Комбінація Mg-B ₆ (n=78)	Mg (n=84)	Комбінація Mg-B ₆ (n=54)	Mg (n=48)
Вихідний стан, скориговане середнє значення (СП)	32,67 (0,52)	31,93 (0,47)	20,53 (0,52)	20,18 (0,58)
4-й тиждень, скориговане середнє значення (СП)	20,47 (0,96)	23,10 (0,91)	14,90 (0,87)	13,33 (0,94)
Зміна скоригованого середнього значення (95% ДІ)	-12,21 (від -13,90 до -10,51)	-8,83 (від -10,47 до -7,20)	-5,63 (від -7,35 до -3,91)	-6,85 (від -8,68 до -5,03)
Різниця в зміні скоригованого середнього значення між групами (95% ДІ)	3,37 (від 1,02 до 5,73); p=0,0053		-1,22 (від -3,73 до 1,29); p=0,3354	
Протокольна популяція	Тяжкий і вкрай тяжкий стрес (n=160)		Помірний стрес (n=73)	
	Комбінація Mg-B ₆ (n=76)	Mg (n=84)	Комбінація Mg-B ₆ (n=41)	Mg (n=32)
Вихідний стан, скориговане середнє значення (СП)	32,57 (0,53)	31,92 (0,47)	22,13 (0,34)	21,94 (0,40)
4-й тиждень, скориговане середнє значення (СП)	20,25 (0,97)	23,08 (0,91)	15,88 (1,04)	13,90 (1,18)
Зміна скоригованого середнього значення (95% ДІ)	-12,33 (від -14,04 до -10,61)	-8,83 (від -10,46 до -7,20)	-6,24 (від -8,30 до -4,19)	-8,03 (від -10,36 до -5,70)
Різниця в зміні скоригованого середнього значення між групами (95% ДІ)	3,50 (від 1,13 до 5,86); p=0,0041		-1,79 (від -4,89 до 1,32); p=0,2550	

Примітки: СП – стандартна помилка. Стандартна помилка, а не стандартне відхилення, розраховувалася для підгруп з метою приведення у відповідність із середніми значеннями, які нарисувалися.

Таблиця 5. Пов'язані з лікуванням небажані явища, які виникли в ≥1% загальної популяції						
Системно-органний клас, термін переважного застосування	Комбінація Mg-B ₆ (n=132)		Mg (n=132)		Загалом (n=264)	
	Особі з наявністю ≥1 ПЛНЯ, n (%)	ПЛНЯ, n (%)	Особі з наявністю ≥1 ПЛНЯ, n (%)	ПЛНЯ, n (%)	Особі з наявністю ≥1 ПЛНЯ, n (%)	ПЛНЯ, n (%)
Загалом	16 (12,12)	26 (100)	23 (17,42)	43 (100)	39 (14,77)	69 (100)
Розлади з боку шлунково-кишкового тракту	11 (8,33)	18 (69,23)	18 (13,64)	36 (83,72)	29 (10,98)	54 (78,26)
Дискомфорт у животі	1 (0,76)	1 (3,85)	0 (0,00)	0 (0,00)	1 (0,38)	1 (1,45)
Здуття живота	2 (1,52)	2 (7,69)	0 (0,00)	0 (0,00)	2 (0,76)	2 (2,90)
Біль у животі	3 (2,27)	3 (11,54)	6 (4,55)	10 (23,26)	9 (3,41)	13 (18,84)
Біль у верхньому квадранті живота	0 (0,00)	0 (0,00)	2 (1,52)	2 (4,65)	2 (0,76)	2 (2,90)
Запор	0 (0,00)	0 (0,00)	1 (0,76)	1 (2,33)	1 (0,38)	1 (1,45)
Діарея	6 (4,55)	6 (23,08)	10 (7,58)	19 (44,19)	16 (6,06)	25 (36,23)
Сухість у роті	1 (0,76)	1 (3,85)	0 (0,00)	0 (0,00)	1 (0,38)	1 (1,45)
Дисфагія	1 (0,76)	1 (3,85)	0 (0,00)	0 (0,00)	1 (0,38)	1 (1,45)
Розм'якшення калових мас	3 (2,27)	3 (11,54)	2 (1,52)	2 (4,65)	5 (1,89)	5 (7,25)
Флатуленція	0 (0,00)	0 (0,00)	1 (0,76)	1 (2,33)	1 (0,38)	1 (1,45)
Прискорення перистальтики кишечника	1 (0,76)	1 (3,85)	0 (0,00)	0 (0,00)	1 (0,38)	1 (1,45)
Нудота	0 (0,00)	0 (0,00)	1 (0,76)	1 (2,33)	1 (0,38)	1 (1,45)
Загальні розлади та порушення в місці введення	1 (0,76)	1 (3,85)	0 (0,00)	0 (0,00)	1 (0,38)	1 (1,45)
Астенія	1 (0,76)	1 (3,85)	0 (0,00)	0 (0,00)	1 (0,38)	1 (1,45)
Порушення з боку обміну речовин та харчування	0 (0,00)	0 (0,00)	1 (0,76)	1 (2,33)	1 (0,38)	1 (1,45)
Підвищення апетиту	0 (0,00)	0 (0,00)	1 (0,76)	1 (2,33)	1 (0,38)	1 (1,45)
Порушення з боку нервової системи	2 (1,52)	2 (7,69)	5 (3,79)	5 (11,63)	7 (2,65)	7 (10,14)
Запаморочення	0 (0,00)	0 (0,00)	1 (0,76)	1 (2,33)	1 (0,38)	1 (1,45)
Головний біль	2 (1,52)	2 (7,69)	3 (2,27)	3 (6,98)	5 (1,89)	5 (7,25)
Сонливість	0 (0,00)	0 (0,00)	1 (0,76)	1 (2,33)	1 (0,38)	1 (1,45)
Порушення психіки	2 (1,52)	2 (7,69)	0 (0,00)	0 (0,00)	2 (0,76)	2 (2,90)
Розлади сну	2 (1,52)	2 (7,69)	0 (0,00)	0 (0,00)	2 (0,76)	2 (2,90)
Порушення з боку шкіри та підшкірних тканин	3 (2,27)	3 (11,54)	1 (0,76)	1 (2,33)	4 (1,52)	4 (5,80)
Акнеформний дерматит	1 (0,76)	1 (3,85)	1 (0,76)	1 (2,33)	2 (0,76)	2 (2,90)
Папульозні висипання	2 (1,52)	2 (7,69)	0 (0,00)	0 (0,00)	2 (0,76)	2 (2,90)

Примітка: ПЛНЯ – пов'язане з лікуванням небажане явище.

МАГНЕ-В₆®

Коли нам двом потрібен магній



www.magneb6.ua

У вагітних потреба в магнії
збільшується, що пов'язано
зі зростанням плода
та змінами в організмі жінки^{2*}

Спосіб застосування і дози.¹

Дорослі: 6-8 таблеток на добу за 2-3 прийоми під час їди.

Максимальна добова доза – 8 таблеток.

SANOFI 

1. Інструкція для медичного застосування препарату МАГНЕ-В6®, таблетки, вкриті оболонкою. Наказ МОЗ України №81 від 11.01.2019. Реєстраційне посвідчення №UA/5476/02/01.

2. Згідно з публікаціями 2016 року результатів досліджень у спеціалізованих ЗМІ.

* Препарат рекомендується застосовувати за наявності симптомів, пов'язаних із дефіцитом магнію. Для встановлення точного діагнозу звертайтеся до лікаря.

Реклама безрецептурного лікарського засобу. Є протипоказання. Перед застосуванням обов'язково необхідно ознайомитися з інструкцією на лікарський засіб та проконсультуватися з лікарем.

Зберігати в місцях, недоступних для дітей. ТОВ «Санofi-Авентіс Україна». Київ, 01033, вул. Жиланська, 48-50а, тел.: +38 (044) 354 20 00, факс: +38 (044) 354 20 01.

www.sanofi.ua SAUA.MGR18.05.0539(1)

САМОЛІКУВАННЯ МОЖЕ БУТИ ШКІДЛИВИМ ДЛЯ ВАШОГО ЗДОРОВ'Я