Магній у профілактиці і лікуванні захворювань

Магній – ессенціальний електроліт для живих організмів. У цілому за вмістом мінералів в організмі людини магній посідає 4-те місце, а за вмістом у клітинах – 2-ге. Найбільша кількість магнію міститься в тканинах з найбільш інтенсивними метаболічними процесами (міокард, скелетні м'язи, нервова тканина). Дефіцит магнію пов'язаний з діабетом, гіпертензією, кардіоваскулярними захворюваннями, мігренню, остеопорозом, хворобою Альцгеймера, бронхіальною астмою й ін.

Функції магнію в організмі людини

Магній необхідний для забезпечення нормального функціонування багатьох органів і систем організму. Іони магнію відіграють найважливішу роль в електролітному балансі і процесах мембранного транспорту. Активуючи Mg^{2+}-залежну Na^+/K^+-АТФазу, вони визначають роботу K^+/Na^+-помпи, яка відповідає за накопичення калію всередині клітини і виведення натрію в міжклітинний простір, забезпечуючи тим самим процеси реполяризації і деполяризації мембран. Сприяючи стабільності клітинної мембрани, іони магнію беруть участь у регуляції функцій автоматизму, провідності і збудливості, збільшують абсолютну і відносну рефрактерність міокарда, контролюючи таким чином цикл систола-діастола. Магній включається у зворотні хелатоподібні зв'язки з багатьма органічними речовинами і таким чином забезпечує активність більше ніж 300 ферментів, у тому числі креатинкінази, аденілатциклази, фосфофруктокинази, K^+/Na^+-АТФази, Ca^{2+}-АТФази й ін. Магній бере участь у реакціях окисного фосфорилювання, синтезі білків, обміні нуклеїнових кислот, у синтезі високоенергетичних фосфатів. Захисна дія магнію щодо нейронів проявляється пригніченням кальцієвих каналів і антагонізмом до рецепторів N-метил-D-аспартату (NMDA). Огляд функцій магнію в організмі людини подано в таблиці 1.

Таблиця 1. **Функції магнію в організмі людини (U. Grober, 2009; R.K. Rude, 2010, 2012; R. Swaminathan, 2003)**

Функція	Опис
Метаболічні реакції	Магній бере участь у більш ніж у 300 ессенціальних метаболічних реакціях, у тому числі всіх реакціях, залежних від аденозинтрифосфату (АТФ)
Продукція енергії	Розпад і енергетична утилізація вуглеводів, білків і жирів у проміжному метаболізмі (гліколіз, фосфорилювання у дихальному ланцюгу). АТФ існує переважно в комплексі з магнієм (MgАТФ)
Активація ферментів	Магній активує мітохондріальну АТФ-синтазу, Na^+/K^+-АТФазу, гексокіназу, креатинкіназу, аденілатциклазу, фосфофруктокіназу, тирозинкіназу та багато інших ферментів
Антагоніст Ca / агоніст NMDA-рецепторів	Контроль інфлюксу кальцію на клітинній мембрані: скорочення/розслаблення м'язів, регуляція судинного тонусу, вивільнення нейротрансмітерів, проведення потенціалу дії і нейром'язового імпульсу, підтримання і стабілізація фізіології мембран
Кардіоваскулярна система	Економізація насосної функції серця, регуляція току калію в клітинах міокарда, захист від стресу, дилатація коронарних і периферичних артерій, зниження агрегації тромбоцитів
Мембранна функція	Трансмембранний потік електролітів, активний транспорт калію і кальцію крізь клітинні мембрани, регуляція адгезії і міграції клітин
Структурні ролі	Компонент мінералізованої кісткової тканини (структура, мікроархітектоніка), ферментів, мітохондрій, білків, полірибосом і нуклеїнових кислот
Метаболізм нутрієнтів	Метаболічна активація й утилізація вітамінів групи В (наприклад, тіаміну), вітаміну D і глутатіону

Магній і харчування

Дослідженнями, проведеними в Європі і США, встановлено, що показники вживання магнію є нижчими за рекомендовані. Особливо дефіцитними на магній є так звані дієти західного типу (<30-50% від рекомендованого вмісту Mg). У США за останні 100 років вживання магнію скоротилося з 500 мг/добу до 175-225 мг/добу, що пов'язано з підвищеним використанням добрив і споживанням оброблених продуктів харчування. Згідно з рекомендаціями Управління з контролю якості харчових продуктів і лікарських препаратів США (FDA), рекомендуються такі норми добового надходження магнію: діти віком 1-3 роки – 80 мг, 4-8 років – 130 мг, 9-13 років – 240 мг, юнаки й чоловіки віком 14 років і старше – 420 мг, дівчата віком 14-18 років – 360 мг, дорослі чоловіки й жінки – 420 і 320 мг відповідно, жінки під час вагітності і годування груддю – 400 мг.

Близько 10% магнію надходять в організм із водою. Багаті на вміст магнію зелені листові овочі, горіхи, насіння, продукти з цільного зерна, молоко; фрукти, риба і м'ясо характеризуються помірним умістом цього елементу.

Абсорбція і екскреція магнію

Гомеостаз магнію підтримується кишечником, кістковою тканиною і нирками. Абсорбція магнію відбувається переважно в тонкій кишці шляхом пасивного парацелюлярного механізму, який забезпечується електрохімічним градієнтом і так званим розчинним залученням (рис. 1). В активному транспорті магнію беруть участь клітинні канали TRPM6 і TRPM7. Абсорбція магнію в кишечнику не є пропорційною до його прийому, натомість вона залежить переважно від статусу магнію. Концентрацію Mg в сироватці регулюють нирки шляхом його екскреції з сечею. З майже 2400 мг магнію плазми, які фільтруються клубочками, 2300 мг реабсорбуються і лише 3-5% виводяться із сечею. На ниркову абсорбцію і екскрецію магнію впливають різні гормони, у тому числі D-гормон, естрогени і паратиреоїдний гормон (ПТГ).

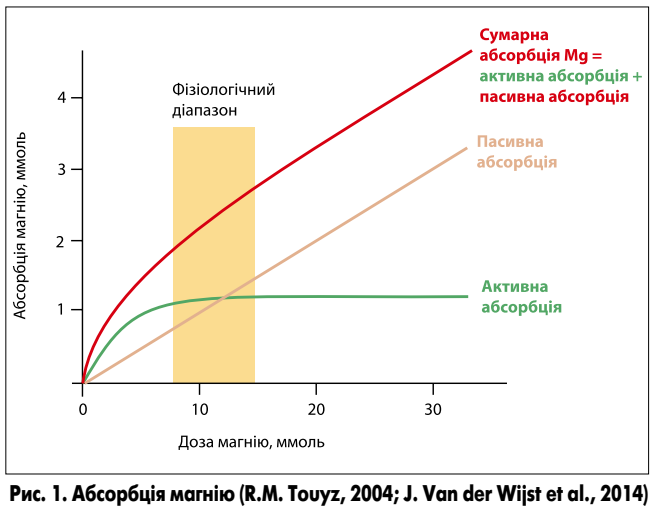

Рис. 1. Абсорбція магнію (R.M. Touyz, 2004; J. Van der Wijst et al., 2014)

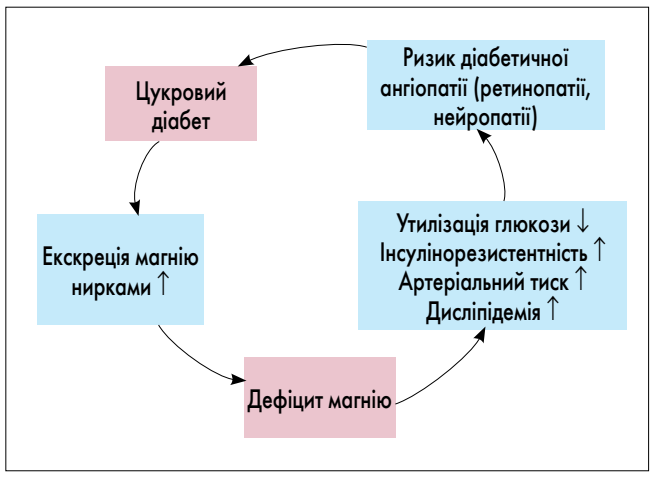

Рис. 2. Дефіцит магнію і діабет: хибне коло (U. Grober, 2006; M.S. Djurhuus et al., 1995)

Таблиця 2. **Ознаки і симптоми дефіциту магнію (U. Grober, 2009)**

Тип порушень	Ознаки і симптоми
Загальні	Тривога, сонливість, слабкість, ажитація, депресія, дисменорея, гіперактивність, головний біль, роздратованість, порушення слуху, низька толерантність до стресу, утрата апетиту, нудота, порушення сну
Скелетні м'язи	М'язові спазми, судоми в литкових і жувальних м'язах, карпопедальний спазм, біль у спині, біль у шиї, сечові спазми, тетанія
Нервова система	Знервованість, підвищена чутливість NMDA-рецепторів до збудливих нейротрансмітерів, мігрень, депресія, ністагм, парестезії, зниження пам'яті, судомні напади, тремор, вертиго
Гастроінтестинальний тракт	Запор
Кардіоваскулярна система	Надшлуночкові та шлуночкові аритмії, артеріальна гіпертензія, спазм коронарних артерій, зниження насосної функції серця, гіперчутливість до дигіталісу, аритмія типу torsades de pointes, кардіальна смерть
Електроліти	Гіпокаліємія, гіпокальціємія, затримка натрію
Метаболізм	Дисліпідемія (підвищення тригліцеридів і загального холестерину в крові), зниження толерантності до глюкози, інсулінорезистентність, метаболічний синдром, остеопороз, порушення метаболізму вітаміну D, резистентність до ПТГ, низькі циркулюючі рівні ПТГ, резистентність до вітаміну D, низькі циркулюючі рівні 25(OH)D, рецидив кальцієво-оксалатних каменів
Ускладнення вагітності	Викидень, передчасні пологи, еклампсія
Інші порушення	Бронхіальна астма, синдром хронічної втоми

Визначення дефіциту магнію

Оцінка статусу магнію є непростим завданням, оскільки цей елемент міститься переважно в клітинах (у сироватці – лише 0,3% від усіх запасів). Порівняно з іншими методами більш точними є визначення концентрації іонізованого магнію (референсний діапазон – 0,54-0,67 ммоль/л) і тест із навантаженням магнієм. Проте і ці дослідження мають певні обмеження, тому їх результати слід ураховувати в контексті клінічних симптомів дефіциту магнію (табл. 2).

Гіпомагніємія часто асоціюється з іншими електролітними порушеннями (гіпокаліємією, гіпокальціємію), алкоголізмом, погано контрольованим діабетом, мальабсорбцією (хвороба Крона, виразковий коліт, целіакія та ін.), ендокринними захворюваннями (гіперальдостеронізм, гіпертиреоз, гіперпаратиреоз), хворобами нирок (хронічна ниркова недостатність, діаліз) і лікуванням деякими препаратами (табл. 3). Крім того, до групи ризику дефіциту магнію входять діти й підлітки у період активного росту, вагітні і жінки в період лактації.

Роль магнію при деяких захворюваннях

Цукровий діабет. Дефіциту магнію належить провідна роль у патогенезі порушеної толерантності до глюкози і розвитку цукрового діабету (рис. 2). Майже в усіх хворих на цукровий діабет відзначається гіпомагніємія, з них у 30% пацієнтів реєструється дефіцит магнію. Відновлення концентрації внутрішньоклітинного магнію супроводжується відновленням чутливості периферичних тканин до інсуліну і зниженням рівня глікемії. Магній, з'єднуючись з інсуліном,

Таблиця 3. **Препарати, які можуть спричиняти втрати магнію і гіпомагніємію (U. Grober, 2006, 2009; H.G. Classen et al., 2012)**

Класи препаратів (приклади)	Механізми
Аміноглікозиди (гентаміцин, тобраміцин, амікацин)	Підвищення ниркових втрат магнію, вторинний гіперальдостеронізм
Противірусні засоби (фоскарнет)	Нефротоксичність, підвищення ниркових втрат магнію
Агоністи β-адренорецепторів (фенотерол, сальбутамол, теофілін)	Підвищена екскреція магнію нирками, метаболічні порушення («зсув» магнію в клітини)
Бісфосфонати (памідронат)	Ниркова недостатність, екскреція натрію
Хіміотерапевтичні препарати (амсакрин, цисплатин)	Нефротоксичність, підвищення ниркових втрат магнію
Імуносупресанти (циклоспорин, сиролімус)	2-3-кратне підвищення екскреції магнію з сечею
Петльові діуретики (фуросумід), особливо довготривале використання	Підвищення ниркових втрат магнію, вторинний гіперальдостеронізм
Моноклональні антитіла (цетуксимаб, панітумумаб)	Блокада EGFR у нефронах порушує активний транспорт магнію, що призводить до підвищених втрат магнію з сечею
Полієнові протигрибкові препарати (амотерицин В)	Нефротоксичність
Інгібітори протонної помпи	Порушення активної абсорбції за участі TRPM6 і TRPM7
Тіазидні діуретики (гідрохлортіазид), особливо довготривале використання	Підвищення ниркових втрат магнію, вторинний гіперальдостеронізм

переводить гормон в активний стан. Баланс Mg^{2+} модулює трансмембранний потік глюкози в м'язах, гепатоцитах, нейронах, перешкоджаючи формуванню інсулінорезистентності. Превентивне призначення магнію може запобігати розвитку діабетичної стопи, полінейропатій, діабетичної катаракти, ретинопатії і нефропатії.

Кардіоваскулярні захворювання. Гіпомагніємія відіграє важливу роль у розвитку захворювань кардіоваскулярної системи (рис. 3). Дефіцит магнію спостерігається при артеріальній гіпертензії, атеросклерозі судин, ішемічній хворобі серця, порушеннях серцевого ритму і провідності, застійній серцевій недостатності. Роль магнію у виникненні артеріальної гіпертензії зумовлена антагоністичною дією до іонів кальцію, стимуляцією вивільнення простацикліну, регуляцією обміну оксиду азоту та чутливості лейоміоцитів до дії вазоконстрикторів. Довгостроковий субклінічний дефіцит магнію запускає

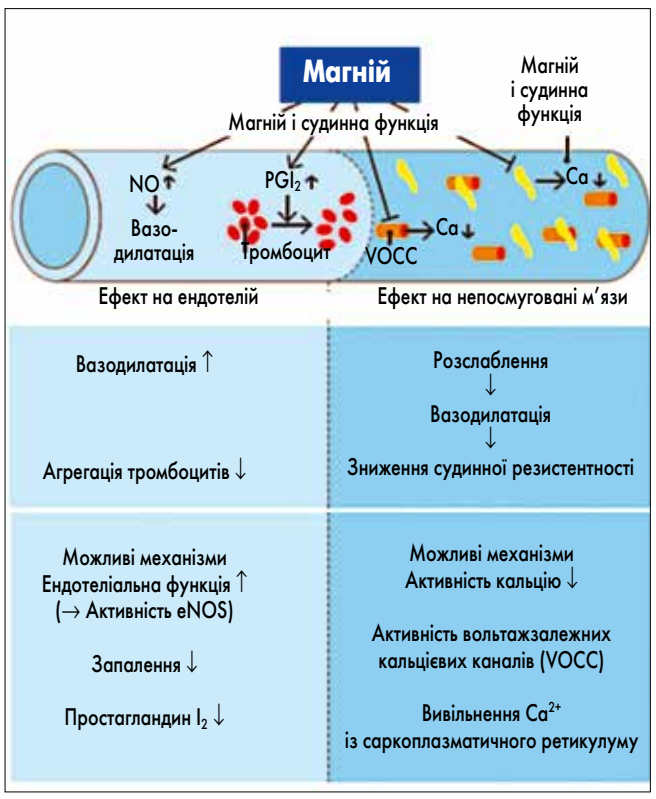

Рис. 3. Магній і судинна функція (H. Geiger, C. Wanner, 2012; A.G. Euser; M.J. Cipolla, 2009)

генетично детерміновані механізми старіння, індукує появу ендотеліальної дисфункції, підвищує вміст тригліцеридів, хіломікронів, ліпопротеїнів низької та дуже низької щільності і таким чином прискорює атерогенез у магістральних артеріях. За даними Кокранівської бібліотеки, метааналіз 12 досліджень показав, що застосування пероральних форм магнію у дозі 410-550 мг/добу у пацієнтів з ессенціальною гіпертензією супроводжувалося помірним зниженням середньодобових показників систолічного і діастолічного артеріального тиску.

Стрес і дезадаптація. Оскільки магній бере участь у регуляції передачі нервових імпульсів, його дефіцит може призвести до підвищеної збудливості клітин. Саме тому при дефіциті магнію знижується здатність організму протистояти негативним факторам і боротися зі стресом. Підвищена дратівливість, стомлюваність, порушення сну можуть бути симптомами дефіциту магнію. Не лише дефіцит магнію впливає на стресостійкість організму, а й сам стрес провокує зниження рівня магнію внаслідок активного виходу іонів Mg^{2+} з клітин. Усе це зумовлює доцільність призначення препаратів магнію в подібних випадках (S.B. Sartori et al., 2012).

Ускладнення вагітності. Відомо, що при фізіологічному перебігу вагітності потреба в надходженні магнію з продуктами харчування зростає на 20-30%. Гіпомагніємія у вагітних частіше розвивається в I і III триместрах вагітності. У I триместрі основна втрата запасів магнію пов'язана з токсикозом, особливо в разі блювання. У III триместрі зниження вмісту магнію обумовлене зростанням потреб для забезпечення повноцінного розвитку плода, інтенсивним виведенням іонів магнію нирками, нефропатіями при токсикозах у цьому періоді. Оцінка впливу препаратів магнію під час вагітності на її результат і стан жінки і плода на підставі метааналізу 7 досліджень (n=2689) показала, що прийом магнію на 25-му тижні вагітності (порівняно з прийомом плацебо) може знижувати частоту передчасних пологів і народження дітей з низькою масою тіла. Жінки, які отримували магній, рідше госпіталізувалися, у них рідше спостерігалися ознаки загрози переривання вагітності.

Прееклампсія – ускладнення вагітності, що характеризується гіпертензією і протеїнурією і часто супроводжується патологічними набряками. За відсутності лікування прогресує до еклампсії, симптомами якої є судомні напади, гемоконцентрація, вазоконстрикція з підвищеною судинною резистентністю, а також зниження серцевого викиду, об'єму плазми і синтезу простацикліну. Дотепер сульфат магнію залишався найбільш часто застосовуваним препаратом у лікуванні прееклампсії та еклампсії. Магній є препаратом вибору для запобігання конвульсіям при еклампсії (H.G. Classen, S. Nowitzki, 1990; J. Jahnen-Dechent, M. Ketteler, 2012; H. Geiger, C. Wanner, 2012; D. Altman et al., 2002). У дослідженні MAGPIE жінки (n=5070), які отримували сульфат магнію, мали на 58% нижчий ризик еклампсії (95% довірчий інтервал 40-71) порівняно з пацієнтками групи плацебо, n=5070 (A.G. Euser, M.J. Cipolla, 2009). Специфічний механізм профілактичного ефекту магнію щодо прееклампсії/еклампсії залишається невідомим, проте очевидно, що він є комплексним. Магній діє як вазодилататор, розширюючи у тому числі периферичні судини і судини головного мозку. Крім того, магній підтримує цілісність гематоенцефалічного бар'єру, обмежує формування набряку головного мозку і чинить центральну антиконвульсивну дію (D. Altman et al., 2002). Цікаво, що німодипін (селективний церебральний вазодилататор) і антиконвульсант фенітоїн не продемонстрували такої ефективності при еклампсії, як магній (H. Geiger, C. Wanner, 2012; M.A. Belfort et al., 2003).

Мігренозний головний біль. Дослідження показали, що пацієнти з кластерним головним болем і класичною мігренню, а особливо з менструальною мігренню, мають низькі рівні магнію (A. Mauskop et al., 1995, 1996; A. Peikert et al., 1996). C. Gaul і співавт. (2015) оцінювали профілактичний ефект перорального магнію у 81 пацієнта віком від 18 до 65 років з мігренню, діагностованою за критеріями Міжнародного товариства головного болю (International Headache Society, 2015), з середньою частотою нападів 3,6 на місяць. Після 4-тижневого періоду спостереження пацієнти отримували 600 мг (24 ммоль) магнію (тримагнію дицитрату) на день упродовж 12 тижнів або плацебо. В останні 4 тижні лікування частота нападів мігрені знизилася на 41,6% у групі магнію і лише на 15,8% у групі плацебо ($p<0,05$). Також у групі магнію значно збільшувалася кількість днів без мігрені і зменшувалося вживання препаратів для симптоматичного лікування. Магній у високій дозі (1000 мг) продемонстрував статистично значуще поліпшення всіх симптомів у пацієнтів з мігренню з аурою і ефективність як допоміжна терапія щодо асоційованих симптомів у пацієнтів з мігренню без аури (M.E. Bigal et al., 2002). Згідно з дослідженням A. Shahrami і співавт. (2015), магній є ефективним і швидкодіючим препаратом порівняно з комбінацією дексаметазон/метоклопрамід у лікуванні гострого мігренозного головного болю.

Лікарська форма і дозування

На думку багатьох експертів, дозування магнію слід обирати залежно від ваги пацієнта (4-6 мг Mg на кг маси тіла на добу). Препарати магнію доступні у вигляді оксиду, хлориду, цитрату, таурату і оротату, а також комплексів з амінокислотами. Для лікування дефіциту магнію рекомендується призначати органічні сполуки магнію, такі як магнію цитрат, глюконат, оротат або аспартат, завдяки їх високій біодоступності (K. Kisters, 2013).

Побічні ефекти і взаємодії

Препарати магнію зазвичай добре переносяться, проте високі дози внутрішньовенного магнію сульфату можуть спричиняти спрагу, сонливість, м'язову слабкість, пригнічення дихання, серцеві аритмії, кому і навіть смерть. Одночасне призначення магнію і препаратів, що зменшують його ниркову екскрецію (наприклад, глюкагону, кальцитоніну, калійзберігаючих діуретиків), може підвищувати рівні магнію в сироватці. Супутній пероральний прийом магнію може впливати на гастроінтестинальну абсорбцію аміноглікозидів, бісфосфонатів, блокаторів кальцієвих каналів, фторхінолонів, міорелаксантів і тетрациклінів. З обережністю слід призначати препарати магнію пацієнтам із ниркової недостатністю (кліренс креатиніну <30 мл/хв) через підвищений ризик серцевої блокади або гіпермагніємії (U. Grober, 2009).

Магній є ессенціальним електролітом для всіх живих організмів. Магнієва інтоксикація спостерігається вкрай рідко, проте дефіцит магнію є дуже поширеним явищем. У людини дефіцит магнію пов'язаний зі стресом, артеріальною гіпертензією, прееклампсією і еклампсією, аритміями, серцевою недостатністю, атеросклерозом, цукровим діабетом, метаболічним синдромом і посиленням неврологічних симптомів. Призначення препаратів магнію у більшості випадків ефективно й безпечно коригує ці порушення.

Grober U., Schmidt J., Kisters K. Magnesium in Prevention and Therapy. Nutrients. 2015 Sep 23; 7(9): 8199-226.

Переклав з англ. ***Олексій Терещенко***

МАГНЕ-B_6

Коли нам двом потрібен магній

Препарат МАГНЕ-B_6 допомагає нормалізувати вміст магнію в організмі[1]

Спосіб застосування та дози[1].

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

Максимальна добова доза — 8 таблеток на добу.

[1] Інструкція для медичного застосування препарату МАГНЕ-B_6®, таблетки, вкриті оболонкою. Наказ МОЗ № 914 від 29.12.2015. Р.П.UA/5476/02/01 (для реалізації лікарських засобів ввезених на митну територію України до спливу терміну придатності). Наказ МОЗ України № 787 від 28.07.2016. Р.П. UA/5476/02/01.

Реклама лікарського засобу для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.

ТОВ «Санофі-Авентіс Україна». Київ, 01033, вул. Жилянська, 48–50а, тел.: +38 (044) 354 20 00, факс: +38 (044) 354 20 01. www.sanofi.ua

SAUA.MGP.16.03.0151

Mg

SANOFI