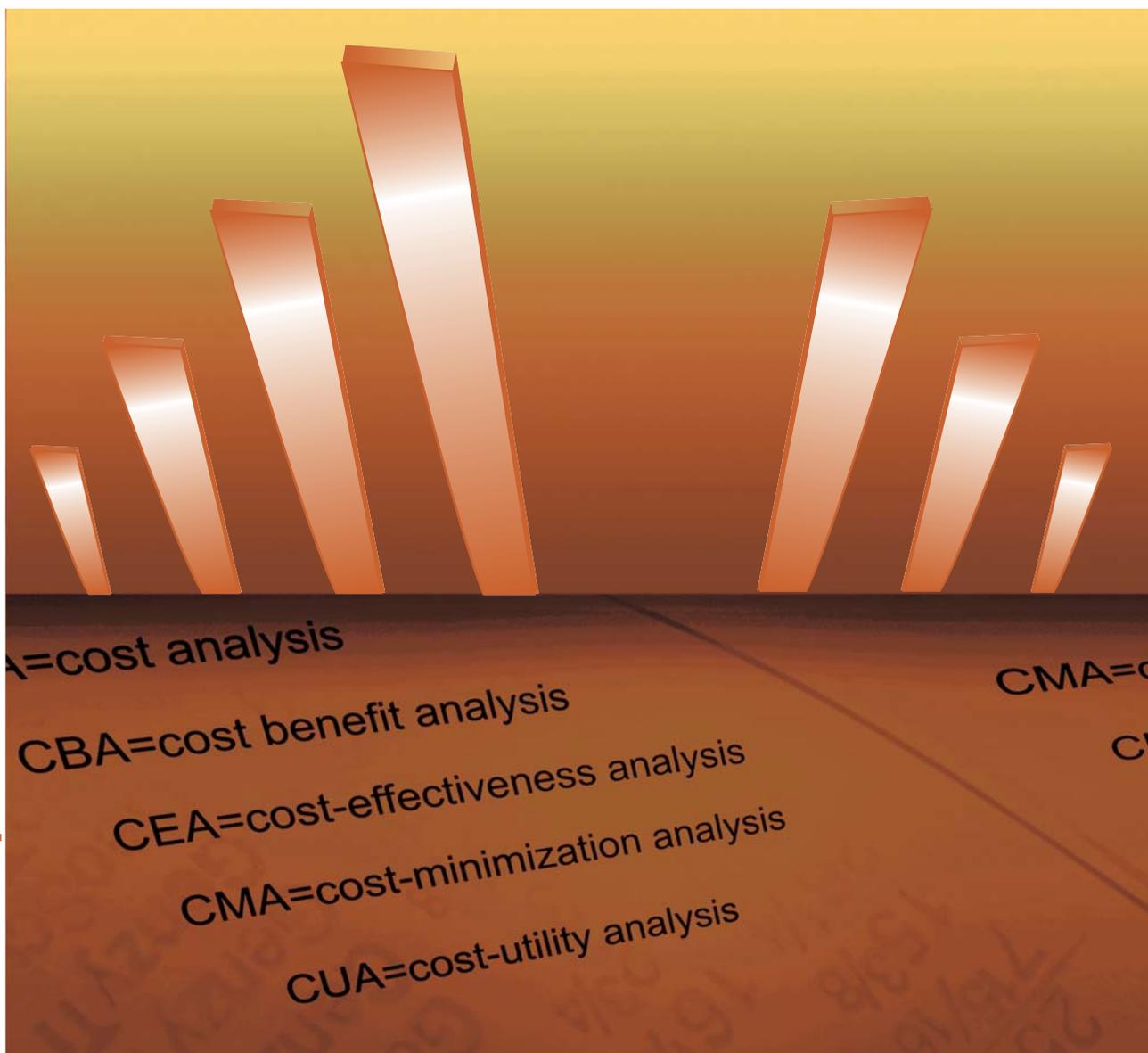


Фармакоэкономика

современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология

www.pharmacoeconomics.ru



- Экономическая оценка применения иммунокорректирующих препаратов для профилактики частых респираторных инфекций и их осложнений у детей младшего школьного возраста
- Результаты исследования ассортимента лекарственных средств, приобретаемых для оказания медицинской помощи в медицинских организациях стационарного типа

№ 2 Том
2014

Ведение беременных с дефицитом магния: фармакоэпидемиологическое исследование

Блинов Д.В.¹, Зимовина У.В.², Джобава Э.М.¹

¹ ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава РФ, Москва

² ГБОУ ВПО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова» Минздрава РФ, Москва

Резюме. Многоцентровые исследования по оценке распространенности дефицита магния у беременных женщин в России ранее не проводились. **Цель:** оценка распространенности дефицита магния и особенностей амбулаторного ведения врачами беременных пациенток с дефицитом магния в реальной медицинской практике. **Материалы и методы:** в исследование были включены беременные женщины старше 18 лет (в любом триместре беременности). Дефицит магния в связи с другими причинами являлся критерием исключения. Сбор данных проводился в течение двух визитов (2-й визит – через 1 мес. +/- 1 неделя после первого). Дефицит магния оценивался при помощи стандартизированного опросника (28 вопросов) и подтвержден данными объективных тестов. Статистические данные обрабатывались в соответствии с типом переменной распределения (тест Шапиро-Уилкса) и оценки равенства дисперсий (критерий Левена – однородности дисперсии). **Результаты:** в исследовании приняли участие 1130 беременных женщин, средний возраст – 28,95±5 лет. Распространенность дефицита магния у беременных по общей оценке уровня магния в плазме крови (<0,7 ммоль) и данных анкетирования составила 81,2%. Врачи для беременных женщин с дефицитом магния в рутинной практике часто назначают различные органические соли магния. Таким образом, препараты магния были назначены 1110 беременным женщинам: 933 получили цитрат магния и 177 – лактат магния. Дефицит магния, по результатам анкетирования, значительно уменьшился: с 15,8±7,9 балла на первом визите до 38,3±13,4 балла на последнем; $p < 0,001$. **Выводы:** исследование выявило высокий уровень распространенности дефицита магния у беременных женщин. Распространенность дефицита магния составила 81,2%. Для беременных женщин с установленным дефицитом магния врачами назначаются органические соли магния в комбинации с пиридоксином, характеризующиеся высокой эффективностью и безопасностью.

Ключевые слова: дефицит магния, беременность, магния лактат, цитрат магния.

Введение

Дефицит магния является одной из актуальных проблем в сфере женского здоровья. Дефицит магния встречается и в общей популяции: известно, что в РФ 30% россиян получают в день менее 70% от суточной потребности железа и магния, при этом дефицит магния у женщин встречается значительно чаще, чем

у мужчин [15]. Многоцентровое скрининговое исследование магниевых дефицита у пациентов многопрофильных стационаров продемонстрировало высокую распространенность дефицита магния – низкий уровень магния (<0,8 ммоль/л в плазме крови) был обнаружен у 956 из 2000 принявших участие в исследовании [7]. У беременных потребность в магнии возрастает в 2-3 раза, что связано с ростом и развитием плода, увеличением общей массы крови, высоким уровнем эстрогенов, а также увеличением массы матки и появлением и ростом плаценты (матка и плацента относятся к органам с максимальной концентрацией магния) [5]. Поэтому дефицит магния у беременных встречается чаще, чем в популяции в целом.

Хотя магний и определяется в высоких концентрациях в сравнении с другими органами и тканями в мозге, матке, миокарде, мышцах, наибольшее его содержание – в плаценте. Магний важен для функции многих органов, но в большей степени – именно для плаценты. Хорошо известно, что плацента синтезирует более 150 белков и гормонов и 70% из них являются магниезависимыми. Это является одной из основных причин повышенной потребности в магнии у беременных женщин [9]. Беременность сопровождается прогрессивным снижением уровня магния как в сыворотке крови, так и в тканях, в связи с высоким потреблением на пластические и энергетические процессы и повышением ренальной экскреции почти на 25% [24,18]. Такой «физиологический» дефицит магния во время беременности в отсутствие адекватной нутриентной дотации может повышать риск ранних и поздних выкидышей, преждевременных родов, преэклампсии, задержки внутриутробного развития плода и т.п [5,16,25]. Таким образом, дефицит магния во время беременности является фактором риска материнской и перинатальной заболеваемости и смертности. Осложнения со стороны матери включают в себя: судороги скелетных мышц (чаще ног), спазмофилию; обменные нарушения (гестационный диабет, гиперинсулинемия, нарушение обмена оксалатов); преждевременное изменение структуры плаценты с образованием кальцинатов и формированием плацентарной недостаточности; выкидыши, преждевременные роды и артериальную гипертензию, преэклампсию и эклампсию, дискоординацию родовой деятельности [16,19].

Необходимость коррекции дефицита магния органическими солями магния с целью предотвращения развития акушерско-гинекологической патологии доказана и не вызывает сомнений.

Коррекция дефицита магния должна проводиться незамедлительно, но обосновано, при соблюдении принципа «необходимой и достаточной терапии». Для этого врач должен диагностировать дефицит магния (диагноз E61.2 по МКБ-10) [13].

Несмотря на это, до настоящего времени в России не было проведено ни одного многоцентрового исследования по оценке распространенности магниевого дефицита и фармакоэпидемиологической оценке практики применения магнийсодержащих препаратов у беременных в условиях рутинной врачебной практики.

С целью изучения вышеприведенных проблем было предпринято наблюдательное исследование, проходившее в 10 городах Российской Федерации.

Целями исследования были оценка распространенности дефицита магния в популяции беременных женщин и оценка особенно-

стей амбулаторного ведения врачами беременных пациенток с дефицитом магния в реальной медицинской практике.

Материалы и методы

Фармакоэпидемиологическое исследование проводилось в условиях рутинной врачебной практики акушеров-гинекологов женских консультаций. Данные о пациентах регистрировали в ходе двух визитов к врачу: 1-й – при включении в исследование и 2-й – на стадии отдаленного наблюдения по решению врача. Специальных процедур, выходящих за рамки рутинной клинической практики, не проводилось. Сбор данных осуществлялся в соответствии с адаптированным для данного исследования стандартизованным опросником, применяющимся в международной клинической практике (см. табл. 1) [11,23].

| Отметьте только наличие и суммируйте полученное число баллов | | БАЛЛЫ | ДА |
|--|---|-------|----|
| 1 | Чрезмерное эмоциональное напряжение | +2 | |
| 2 | Раздражительность или быстрая возбудимость | +3 | |
| 3 | Беспокойность или гиперактивность | +2 | |
| 4 | Реакция на внешние световые и звуковые раздражители | +4 | |
| 5 | Бессонница | +2 | |
| 6 | Постоянные головные боли или мигрень | +3 | |
| 7 | Судороги | +2 | |
| 8 | Тремор или онемение рук | +3 | |
| 9 | Тики в области глаз, легкое подергивание лицевых мускулов, или других мышц тела | +3 | |
| 10 | Мышечные спазмы | +3 | |
| 11 | Судороги в руках или ногах | +3 | |
| 12 | Ком в горле или чувство удушья при спазмах в пищеводе | +4 | |
| 13 | Астма, одышка, хрипы | +3 | |
| 14 | Эмфизема легких, хронический бронхит или учащенное дыхание | +2 | |
| 15 | Остеопороз | +5 | |
| 16 | Мочекаменная болезнь | +3 | |
| 17 | Хронические заболевания почек | +2 | |
| 18 | Диабет | +4 | |
| 19 | Гиперфункция щитовидной железы или паращитовидных желез | +3 | |
| 20 | Повышенное артериальное давление | +3 | |
| 21 | Пролапс митрального клапана | +4 | |
| 22 | Тахикардия, перебои в ритме сердца, аритмии | +3 | |
| 23 | Хронические заболевания кишечника, язвенный колит, болезнь Крона, синдром раздраженного кишечника | +3 | |
| 24 | Частые диареи или запоры | +3 | |
| 25 | Постменструальный синдром или менструальные спазмы | +3 | |
| 26 | Беременность | +2 | |
| 27 | Прием препаратов наперстянки (дигиталиса) | +3 | |
| 28 | Прием любых мочегонных средств | +5 | |
| 29 | Проведение в недавнее время лучевой терапии или другого вида радиационного облучения | +5 | |
| 30 | Прием более 7 доз алкоголя еженедельно | +4 | |
| 31 | Проблемы с избыточным употреблением алкоголя | +3 | |
| 32 | Прием более 3 порций кофеинсодержащих напитков ежедневно | +2 | |
| 33 | Употребление ежедневно сахара или сладких продуктов | +2 | |
| 34 | Высокая потребность в углеводах и/или шоколаде | +2 | |
| 35 | Высокая потребность в соли или соленых продуктах | +2 | |
| 36 | Употребление «нездоровой» пищи с высокой степенью обработки продуктов (fast food) | +2 | |
| 37 | Низкое употребление зелени и зеленых овощей, салатов, злаков и свежих фруктов | +2 | |
| 38 | Низкое содержание белков в употребляемой пище | +2 | |
| 39 | Остатки непереваренной пищи/ или жиров в кале | +2 | |
| 40 | В предыдущей беременности наличие высокого артериального давления или преэклампсии | +4 | |
| 41 | Хроническая усталость | +2 | |
| 42 | Мышечная слабость | +2 | |

Таблица 1. Опросник для диагностики дефицита магния (адаптировано из Slagle P. Magnificent Magnesium. The Way Up Newsletter. Vol. 30, 08-15-01).

| Отметьте только наличие и суммируйте полученное число баллов | | БАЛЛЫ | ДА |
|--|--|-------|----|
| 43 | Ощущение «холодных рук и ног» | +2 | |
| 44 | Онемение лица, рук или ног | +2 | |
| 45 | Постоянное чувство покалывания в теле | +2 | |
| 46 | Хроническое безразличие или апатия | +2 | |
| 47 | Плохая память | +2 | |
| 48 | Потеря концентрации внимания | +2 | |
| 49 | Чувство беспокойства | +3 | |
| 50 | Хронические депрессии без очевидной причины | +2 | |
| 51 | Чувство дезориентации во времени или пространстве | +2 | |
| 52 | Чувство подавленности, отсутствия собственной индивидуальности | +2 | |
| 53 | Галлюцинации | +2 | |
| 54 | Ощущение преследования и недоброжелательности со стороны окружающих | +2 | |
| 55 | Бледность, одутловатость или плохой цвет лица | +2 | |
| 56 | Значительное снижение сексуальной или жизненной активности | +2 | |
| 57 | Низкий уровень кальция в крови | +2 | |
| 58 | Низкий уровень калия в крови | +3 | |
| 59 | Регулярное употребление кальция без магния | +2 | |
| 60 | Регулярное употребление препаратов железа или цинка без магния | +2 | |
| 61 | Хроническое употребление фторидов | +2 | |
| 62 | Частое использование антибиотиков, стероидов, оральных контрацептивов, индометацина, цисплатина, амфотерицина В, холестирамина, искусственных эстрогенов | +3 | |
| | ВСЕГО БАЛЛОВ | | |

0-29 баллов – дефицита магния нет;

30-50 баллов – группа риска по дефициту магния;

51 и более баллов – высокая вероятность дефицита магния.

Таблица 1 (продолжение). Опросник для диагностики дефицита магния (адаптировано из Slagle P. Magnificent Magnesium. The Way Up Newsletter. Vol. 30, 08-15-01).

Диагноз дефицита магния (Е61.2 по МКБ-10) устанавливался лечащим врачом на основании имеющегося снижения уровня магния в сыворотке менее 0,7 ммоль/л при плановом биохимическом анализе крови и/или суммарной балльной оценкой ≥ 30 баллов, полученной в результате использования стандартизованного опросника по выявлению дефицита магния.

Критерии включения и исключения

Критериями включения пациенток в исследование были:

- возраст 18 лет и старше;
- наличие беременности;
- наличие клинических проявлений дефицита магния: повышенный тонус матки; симптомы гестоза, токсикоза; повышенная раздражительность, утомляемость, утрата способности к длительному умственному и физическому напряжению (неврастения); судороги икроножных мышц; вегето-сосудистые нарушения и т.д. у пациенток, не принимавших препаратов магния в течение предыдущего месяца;
- наличие подписанного пациенткой информированного согласия.

Критериями исключения были:

- дефицит магния, связанный с другой причиной, кроме беременности;
- отказ от участия в исследовании.

Пациентки могли досрочно прекратить участие в программе по собственному решению, в любое время и по любой причине или по решению исследователя. Вся информация о пациентах, выбывших из исследования, документировалась должным образом.

Применяемые препараты

Поскольку дизайн исследования не предусматривал групп сравнения, распределение женщин по группам лечения, включая контрольную группу, не проводилось.

Для возмещения дефицита магния и связанных с ним симптомов использовались применяемые в рутинной клинической практике лекарственные средства. В частности, могли назначаться любые рецептурные, безрецептурные препараты и биологически активные добавки (БАД) к пище, имеющие восполнение дефицита магния в качестве показаний к применению и разрешенные для беременных. Данные средства могли применяться в соответствии с установленной инструкцией способом их применения в качестве сопутствующей терапии в течение всего периода исследования. Вместе с тем, в рамках данного исследования выбор дозы и графика дозирования для каждого пациента не проводился.

Критерии эффективности

В качестве критериев эффективности оценивались следующие показатели:

- динамика частоты клинико-лабораторных проявлений, характеризующих дефицит магния у беременных и являющихся основанием для назначения препаратов магния;
- частота хронических общесоматических и гинекологических заболеваний, а также частота состояний, связанных с дисплазией соединительной ткани (ДСТ), по истории болезни пациенток изучаемой выборки;
- динамика уровня и содержания магния в крови беременных женщин к концу периода наблюдения;
- динамика балльной оценки по стандартизованному опроснику дефицита магния к концу периода наблюдения.
- оценка клинических данных, рутинного общего анамнеза и акушерско-гинекологического статуса, показателей анализа крови и мочи на 1-м и 2-м визитах с учетом уровня риска дефицита магния (≥ 30 в соответствии с балльной шкалой опросника), уровня магния в плазме крови, срока беременности (триместры беременности).

Критерии безопасности

В качестве критериев безопасности оценивалась частота нежелательных реакций, которые должны были спонтанно регистрироваться в течение всего периода лечения.

Дизайн исследования

На первом визите оценивалось соответствие критериям включения и исключения, после подписания пациенткой информированного согласия проводился сбор анамнеза (анализ истории болезни, общего и акушерского статусов, поставленных диагнозов); сбор демографических, антропометрических и клинических данных осмотра; тестирование на наличие дефицита магния с использованием стандартизированного опросника; оценка общего клинического и биохимического анализа крови (включая определение уровня магния); оценка общего анализа мочи; УЗИ малого таза (по показаниям). На втором визите оценивались те же показатели, а также проводилась регистрация нежелательных реакций.

Все методы исследования, используемые для оценки эффективности и безопасности в ходе данного исследования, являлись стандартными и общепринятыми в рутинной врачебной практике.

Анализ эффективности и безопасности

В качестве первичной оценки эффективности исследовалась динамика частоты клинико-лабораторных проявлений, характеризующих дефицит магния у беременных и являющихся основанием для назначения препаратов магния. Была исследована статистическая значимость изменения частоты клинико-лабораторных проявлений, характеризующих дефицит магния у беременных. Оценка истории болезни пациентки, клинических данных, рутинного общего, акушерского и гинекологического статусов пациентки, показатели крови и мочи на 1-м и 2-м визитах, описание тяжести заболевания в ходе исследования проводились с использованием методов описательной статистики.

Вторичная оценка эффективности характеризовалась статистикой динамики уровня и содержания магния в крови беременных женщин и статистикой динамики балльной оценки по стандартизованному опроснику для диагностики дефицита магния к концу периода наблюдения. Для балльной оценки была представлена подробная описательная статистика на первом и последнем визите. Кроме этого, было исследовано наличие статистически значимого изменения состояния пациента за время исследования.

Весь анализ безопасности был выполнен на популяции пациентов, принявших хотя бы одну дозу магнийсодержащего препарата.

Статистические методы

Объем выборки (1025 женщин) был рассчитан для оценки ожидаемой доли пациенток, имеющих клинико-лабораторные признаки дефицита магния, в диапазоне $60 \pm 10\%$ при двухстороннем уровне достоверности 0,05 с уровнем статистической мощности 90%. Допуская, что коэффициент отсеивания (выбывания) пациенток из исследования может составить около 10%, было запланировано дополнительно включение 105 пациенток. Исходя из этого, в исследование вошли 1130 беременных женщин.

В связи с тем, что данное фармакоэпидемиологическое исследование является наблюдательным, все применяемые статистические методы являлись описательными по своей природе и использовались в исследовательских целях, включая критерии достоверности и доверительные интервалы. Чтобы ограничить риск ложноположительных результатов за счет возможной высокой вариабельности и разнообразия изучаемых данных, измеряемые показатели и статистические гипотезы заранее не определялись.

Для описания количественных переменных использовались следующие статистические характеристики:

- количество пациентов;
- среднее значение;
- стандартное отклонение;

- медиана;
- экстремальные значения.

Для описания качественных переменных использовались частоты и проценты. Перед началом исследования был выбран уровень статистической значимости исследования (5%, или 0,05). Величина p характеризует наличие или отсутствие статистически значимого различия между анализируемыми признаками. Если величина p была меньше выбранного уровня статистической значимости ($p < 0,05$), то это расценивалось как статистически значимое различие.

Выбор статистического критерия оценки зависел от вида распределения данных и выполнения условия равенства дисперсий. Проверялась гипотеза о нормальности распределения данных (критерий Шапиро-Уилка). В случае если данные каждой выборки распределены нормально, проводили сравнение на равенство дисперсий (критерий Левена – Levene's test of Homogeneity of Variance). Если оба условия выполнялись, то выбирали t -критерий Стьюдента, если нет, то использовали его непараметрическую альтернативу (Критерий Вилкоксона-Манна-Уитни). То же самое применяли к парным критериям при сравнении признаков в динамике (Парный t -критерий Стьюдента или Критерий Вилкоксона для парных сравнений). Сравнительный анализ качественных переменных проводился с помощью критерия Хи-квадрат и точного двустороннего критерия Фишера.

Пропущенные данные были установлены и введены в базу данных с последующим их учетом при статистическом анализе. Таким образом, величина n (количество пациентов) при представлении некоторых показателей несколько меньше, чем исходное количество пациенток. В каждом конкретном случае вводились данные по тем пациенткам, по которым была получена валидная информация. При оценке динамики показателей (анализ парных случаев) статистический анализ проводили только в случае валидности данных у пациентки на обоих визитах.

Статистический анализ проводился в системе SPSS (программный пакет IBM SPSS Analytics Software, США, версия 20.0 для Windows XP).

Результаты и их обсуждение

В исследование вошли 1130 беременных женщин. В течение исследования выбыло из участия 19 пациенток (1,69%) (см. табл. 2). Самой распространенной причиной были отмечены срочные роды у 6 пациенток (0,5%).

| Причина | Количество | % |
|---------------------------------------|------------|-------------|
| Выбывание из-за нежелательных реакций | 1 | 0,1 |
| Госпитализация | 1 | 0,1 |
| Неразвивающаяся беременность | 1 | 0,1 |
| Отказ от участия | 4 | 0,4 |
| Прерывание беременности | 1 | 0,1 |
| Самопроизвольный выкидыш | 1 | 0,1 |
| Смена места жительства | 3 | 0,3 |
| Срочные роды | 6 | 0,5 |
| Итого | 19 | 1,69 |

Таблица 2. Причины досрочного завершения участия в исследовании.

Оценка дефицита магния

На основании данных тестирования с использованием стандартизированного опросника средний риск дефицита магния был выявлен у 61,2% пациенток, высокая вероятность дефицита магния – у 17,5%. Таким образом, распространенность дефицита магния по результатам тестирования составила 78,7%. Уровень магния в сыворотке крови на первом визите определяли у 238 пациенток изучаемой группы. По результатам биохимического анализа крови распространенность дефицита магния была выявлена у 121 из 238

| Название | | | Режим приема | | | | | Итого |
|----------------|--------|--------|--------------|-------|-------|------|--------|--------|
| | | | 1 | 2 | 3 | 4 | 6 | |
| Магне В6 | Доза | 48 мг | – | 11 | 27 | 13 | 3 | 54 |
| | | | – | 6,2% | 15,3% | 7,3% | 1,7% | 30,5% |
| | 96 мг | – | 90 | 29 | 4 | 0 | 123 | |
| | | – | 50,8% | 16,4% | 2,3% | 0,0% | 69,5% | |
| | Итого | | – | 101 | 56 | 17 | 3 | 177 |
| | | | 57,1% | 31,6% | 9,6% | 1,7% | 100,0% | |
| Магне В6 Форте | Доза | 100 мг | 11 | 183 | 713 | 2 | – | 909 |
| | | | 1,2% | 19,6% | 76,4% | 0,2% | – | 97,4% |
| | 200 мг | 0 | 20 | 4 | 0 | – | 24 | |
| | | 0,0% | 2,1% | 0,4% | 0,0% | – | 2,6% | |
| | Итого | | 11 | 203 | 717 | 2 | – | 933 |
| | | | 1,2% | 21,8% | 76,8% | 0,2% | – | 100,0% |

Таблица 3. Доза и режим приема препаратов магния.

пациенток (50,8%). У этих же 238 пациенток была прослежена взаимосвязь между содержанием магния в крови и результатами тестирования. Коэффициент корреляции Спирмена составил $-0,2$ ($p=0,002$), свидетельствуя о наличии обратной корреляционной связи между уровнем магния в плазме крови и балльной оценкой теста, что подтверждает высокую информативность применяемого стандартизованного опросника. Распространенность дефицита магния в изучаемой группе пациенток, по результатам комплексной оценки двух тестов (опросник и БХ-анализ крови), выявлена у 917 из 1130 принявших участие в исследовании беременных женщин и составила 81,2%. Подробные результаты оценки распространенности дефицита магния были приведены в первой статье по результатам данного исследования [11]. Здесь же приводятся результаты дальнейшего углубленного анализа первичных данных, предпринятого с целью охарактеризовать профиль пациентов, получающих терапию магниесодержащими препаратами.

Практика назначения магниесодержащих препаратов

Магниесодержащие препараты были назначены 1110 пациенткам, принявшим участие в исследовании. 20 беременным женщинам препараты магния не назначали, так как у них наличие дефицита магния, по результатам опросника, выявлено не было. Сопутствующая терапия, включающая рецептурные, безрецептурные препараты и биологически активные добавки к пище (БАД) в период наблюдения, назначалась 1040 пациенткам (92,04%). Чаще всего врачи назначали Йодомарин (23,5%), Витрум пренатал форте (16,4%), Элевит пренатал (14,6%), Курантил (13,4%), Витамин Е (9,6%), Канефрон (9,03%), фолиевую кислоту (8,23%), Дюфастон (7,79%), папаверина гидрохлорид (7,26%), препараты железа, включая Феррум лек, Ферлатум и Ферретаб (6,99%), поливитамины, включая Мультитабс, Центрум матерна, Компливит и др. (5,93%), Гинипрал (5,66%), Хофитол (5,4%), Утрожестан (5,22%), Актовегин (3,19%), Но-шпа (2,57%).

Комбинация из 7 препаратов (без учета препарата магния) была назначена трем пациенткам, из шести препаратов – 10 (0,89%), из пяти – 29 (2,57%), из четырех – 92 (8,15%), из трех – 236 (20,89%), из двух – 313 (27,70%) пациенткам, соответственно, и один препарат был назначен 357 беременным (31,60%). Таким образом, чаще всего дополнительно назначали один или два препарата. 90 женщинам не было назначено сопутствующей терапии (7,97%).

При этом 933 пациенткам был назначен Магне В6 форте и 177 женщинам – Магне В6. Магне В6 чаще всего назначали по 96 мг \times 2 раза в день 90/177 (50,8%), по 96 мг \times 3 раза в день 29/177 (16,4%) и по 48 мг \times 3 раза в день 27/177 (15,3%). Магне В6 Форте чаще всего назначали по 100 мг \times 3 раза в день 713/933 (76,4%), в 183/933 (19,6%) случаев – по 100 мг \times 2 раза в день, в 11/933

(1,2%) случаев – 100 мг \times 1 раз в день и 20/933 (2,1%) – 200 мг \times 2 раза в день (см. табл. 3).

Выбор препарата магния достоверно различался в зависимости от города наблюдения пациенток ($p<0,001$). Магне В6 Форте чаще всего (в 100% случаев) назначали в Иркутске, Красноярске, Новосибирске, Челябинске и Санкт-Петербурге. Магне В6 чаще всего назначали в Москве 46/113 (40,7%), Ростове-на-Дону 37/113 (32,7%), Самаре 35/110 (31,8%) и Тюмени 35/114 (30,7%) (см. табл. 4).

| Город | Препарат | | Итого |
|-----------------|----------|----------------|--------|
| | Магне В6 | Магне В6 Форте | |
| Екатеринбург | 11 | 83 | 94 |
| | 11,7% | 88,3% | 100,0% |
| Иркутск | 13 | 100 | 113 |
| | 11,5% | 88,5% | 100,0% |
| Красноярск | 0 | 113 | 113 |
| | 0,0% | 100,0% | 100,0% |
| Москва | 46 | 67 | 113 |
| | 40,7% | 59,3% | 100,0% |
| Новосибирск | 0 | 113 | 113 |
| | 0,0% | 100,0% | 100,0% |
| Ростов-на -Дону | 37 | 76 | 113 |
| | 32,7% | 67,3% | 100,0% |
| Самара | 35 | 75 | 110 |
| | 31,8% | 68,2% | 100,0% |
| Санкт-Петербург | 0 | 113 | 113 |
| | 0,0% | 100,0% | 100,0% |
| Тюмень | 35 | 79 | 114 |
| | 30,7% | 69,3% | 100,0% |
| Челябинск | 0 | 114 | 114 |
| | 0,0% | 100,0% | 100,0% |
| Итого | 177 | 933 | 933 |
| | 15,9% | 84,1% | 84,1% |

Таблица 4. Особенности назначения препаратов магния в зависимости от города-участника исследования.

Назначение препарата магния статистически значимо различалось в зависимости от степени дефицита магния по результатам анкетирования ($p<0,001$). Чаще всего 186/198 (93,9%) Магне В6 Форте назначали в группе с высоким дефицитом магния. В группе умеренного дефицита магния назначение Магне В6 Форте составило 575/691 (83,2%) и при отсутствии дефицита магния – 172/221

| Группы пациенток по результатам анкетирования | Название | | Итого |
|---|----------|----------------|--------|
| | Магне В6 | Магне В6 Форте | |
| Дефицита магния нет | 49 | 172 | 221 |
| | 22,2% | 77,8% | 100,0% |
| Средний дефицит магния | 116 | 575 | 691 |
| | 16,8% | 83,2% | 100,0% |
| Высокий дефицит магния | 12 | 186 | 198 |
| | 6,1% | 93,9% | 100,0% |
| Итого | 177 | 933 | 1110 |
| | 15,9% | 84,1% | 100,0% |

КРИТЕРИЙ χ^2

| | Value | df | Asymp. Sig. 2-sided) |
|--------------------|---------------------|----|----------------------|
| Pearson Chi-Square | 21,192 ^a | 2 | ,000 |
| Likelihood Ratio | 24,334 | 2 | ,000 |
| N of Valid Cases | 1110 | | |

Таблица 5. Особенности назначения препаратов магния в зависимости от выраженности магния.

(77,8%). Магне В6 чаще назначали пациенткам с низкой балльной оценкой по результатам применения опросника, характеризующей отсутствие дефицита магния, 49/221 (22,1%) (см. табл. 5). Следует отметить, что согласно Инструкции по медицинскому применению практически всех зарегистрированных в РФ препаратов, где в качестве активного вещества содержатся органические соли магния, показанием к применению является установленный дефицит магния. Дефицит магния может устанавливаться на основании лабораторных данных (биохимический анализ крови, оценка уровня магния в эритроцитах, волосах и т.п.), клинических данных (характерные жалобы) и с использованием опросников. Однако часть врачей назначили данные препараты без наличия установленного дефицита магния. Поскольку исследование являлось наблюдательным, вмешиваться в процесс принятия решения специалистами не представлялось возможным. Данные результаты свидетельствуют о необходимости уделить внимание вопросу назначения лекарственных препаратов соответственно показаниям в инструкции по медицинскому применению в рамках непрерывного профессионального образования специалистов здравоохранения.

Оценка динамики показателей была проведена в группе пациенток, которым препарат магния был назначен на первом визите и которые закончили участие в программе (1092 из 1130 участниц исследования). Результаты оценки эффективности, характеризующейся динамикой уровня и содержания магния в крови беременных женщин и динамикой балльной оценки по стандартизованному опроснику дефицита магния к концу периода наблюдения, были детально представлены ранее [11]. Так, за период наблюде-

ния уровень магния в плазме крови статистически значимо повысился на $0,19 \pm 0,18$ ммоль/л – с $0,71 \pm 0,13$ ммоль/л в начале исследования до $0,90 \pm 0,15$ ммоль/л ($p < 0,001$) в конце. У 43,9% беременных уровень магния в крови нормализовался за период наблюдения, на заключительном визите сниженный уровень магния в плазме крови определялся только у 5,9% беременных женщин. Средняя балльная оценка по результатам анкетирования у женщин, использующих препараты магния, статистически значимо снизилась на $22,6 \pm 11,9$ баллов – с $38,3 \pm 13,4$ баллов на первом визите до $15,8 \pm 7,9$ баллов на втором визите ($p < 0,001$).

В рамках данной работы мы выполнили анализ динамики частоты клинико-лабораторных проявлений, характеризующих дефицит магния у беременных, явившихся основанием для назначения препаратов магния.

Динамика предъявляемых жалоб

При включении пациенток в программу наблюдения жалобы на отеки предъявляли 242/1092 (22,2%) пациенток, в то время как на этапе завершения исследования – 148/1092 (13,6%) пациенток ($p = 0,036$). Частота новых жалоб составила 46/1092 (4,2%). Купирование жалоб ко второму визиту произошло в 140/1092 (12,8%) случаев. Жалобы на тяжесть внизу живота регистрировали при включении в программу у 762/1092 (69,8%) пациенток. Жалобы на тяжесть внизу живота на этапе завершения программы предъявляли 120/1092 (11,0%) пациенток ($p < 0,001$). Частота новых жалоб составила 17/1092 (1,6%). Купирование жалоб ко второму визиту произошло в 659/1092 (60,3%) случаев. Жалобы на тетанию на этапе включения в программу составляли 469/1092 (42,9%), а на этапе завершения программы – 29/1092 (2,7%) ($p < 0,001$). Частота новых жалоб составила 6/1092 (0,5%). Купирование жалоб ко второму визиту произошло в 446/1092 (40,8%) случаев. Жалобы на кровяные выделения на этапе включения в программу предъявляли 59/1092 (5,4%) пациенток, на этапе завершения программы – 1/1092 (0,1%) пациентка ($p = 0,007$). Новых жалоб не появилось.

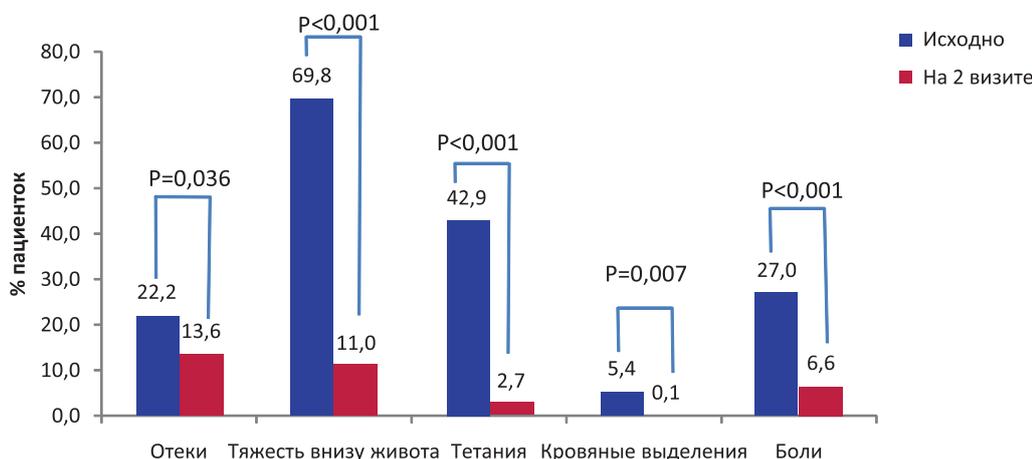


Рисунок 1. Динамика жалоб пациенток на фоне лечения магниесодержащими препаратами.

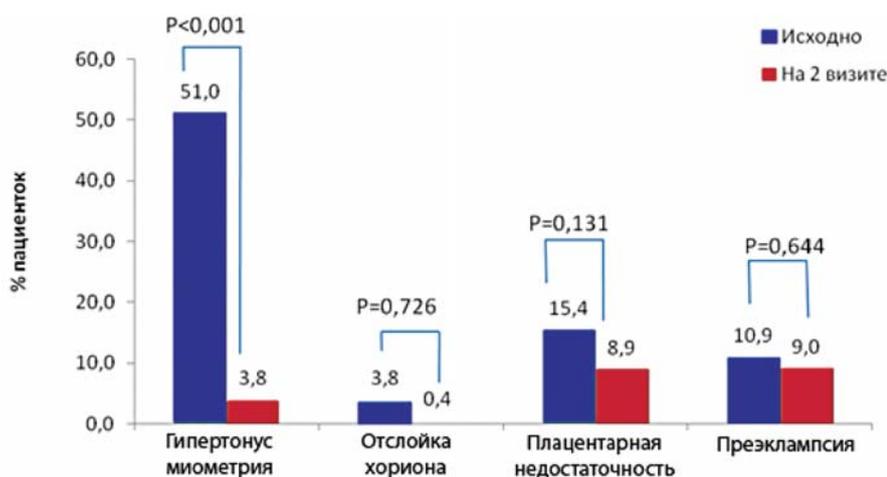


Рисунок 2. Динамика признаков угрозы прерывания беременности пациенток на фоне лечения (n=1092).

Купирование жалоб ко второму визиту произошло в 58/1092 (5,3%) случаев. Жалобы на боли в области широких связок матки, симфиза исходно предъявляли 295/1092 (27,0%) пациенток, на этапе завершения программы – 72/1092 (6,6%) пациенток (p<0,001). Частота новых жалоб составила 12/1092 (1,1%). Купирование жалоб ко второму визиту произошло в 235/1092 (21,5%) случаев.

Таким образом, статистически достоверная положительная динамика отмечена по всем предъявляемым жалобам в группе пациенток, принимавших препараты магния (см. рис. 1). Частота жалоб на отеки снизилась с 22,2 до 13,6% (p=0,036), на тяжесть внизу живота – с 69,8 до 11,0% (p<0,001), на тетанию – с 42,9 до 2,7% (p<0,001), на кровяные выделения – с 5,4 до 0,1% (p=0,007), на боли в области широких связок матки, симфиза – с 27,0 до 6,6% (p<0,001).

Динамика признаков угрозы прерывания беременности

Гипертонус миометрия исходно регистрировали у 557/1092 (51,0%) пациенток. На этапе завершения программы гипертонус миометрия был выявлен у 41/1092 (3,8%) пациенток (p<0,001). Частота новых случаев составила 8/1092 (0,7%). Нормализация тонуса миометрия ко второму визиту произошло в 524/1092 (48,0%) случаев. Отслойку хориона исходно регистрировали у 41/1092 (3,8%) пациенток. Отслойка хориона на этапе завершения программы определялась у 4/1092 (0,4%) пациенток (p=0,726). Новых случаев отслойки хориона не возникло. Признаки отслойки хориона ко второму визиту устранились в 37/1092 (3,4%) случаев.

Плацентарная недостаточность исходно составляла 168/1092 (15,4%), а на этапе завершения программы определялась у 97/1092 (8,9%) пациенток (p=0,131). Возникло 23/1092 (2,1%) новых случаев плацентарной недостаточности. Плацентарная недостаточность ко второму визиту устранилась в 94/1092 (8,6%)

случаев. Исходно преэклампсия (гестоз) определялась в 119/1092 (10,9%) случаев. Преэклампсию на этапе завершения программы регистрировали у 99/1092 (9,0%) пациенток (p=0,644). Возникло 28/1092 (2,6%) новых случаев преэклампсии. Преэклампсия ко второму визиту устранилась в 49/1092 (4,5%) случаев. Таким образом, статистически достоверная положительная динамика признаков угрозы прерывания беременности в группе пациенток, принимавших препараты магния, выражалась в снижении гипертонуса миометрия с 51,0 до 3,8% (p<0,001) (см. рис. 2). Хотя снижение случаев преэклампсии также наблюдалось, статистической достоверности эти различия не достигли, что объясняется небольшим количеством беременных с данным диагнозом, вошедших в исследование. Тенденцию снижения преэклампсии при использовании перорально органических солей магния необходимо подтвердить в более масштабных исследованиях, возможно с дизайном, специально направленном на подтверждение этих фактов.

Динамика объективных диагностических критериев

УЗИ малого таза было выполнено на 1-м и 2-м визитах 1015/1092 (92,6%) беременным, включенным анализ эффективности. Признаки гипотрофии плода по данным УЗИ на 1-м визите определялись у 30/1015 (3,0%), а на этапе завершения программы – у 17/1015 (1,7%) пациенток (p=0,786). Возникло 7/1015 (0,7%) новых случаев наличия признаков гипотрофии плода. Признаки гипотрофии плода, по данным УЗИ, ко второму визиту устранились в 20/1015 (2,0%) случаев.

Признаки повышенного тонуса матки на 1-м визите выявлены, по данным УЗИ, у 471/1015 (46,4%) пациенток, а на этапе завершения программы определялись у 104/1015 (10,3%) пациенток (p<0,001). Возникло 10/1015 (1,0%) новых случаев повышенного тонуса матки. Тонус матки, по данным УЗИ, ко второму визиту нормализовался в 377/1015 (37,2%) случаев (см. табл. 6), и еще

| Признак | | Тонус матки, 2-й визит | | | Итого |
|--------------------------|-----------------------|------------------------|-----------------------|-----------------------|--------|
| | | норма | 1-я степень повышения | 2-я степень повышения | |
| Тонус матки 1-й визит | норма | 534 | 7 | 3 | 544 |
| | | 52,6% | 0,7% | 0,3% | 53,6% |
| | 1-я степень повышения | 304 | 21 | 0 | 325 |
| | | 30,0% | 2,1% | 0,0% | 32,0% |
| | 2-я степень повышения | 68 | 65 | 2 | 135 |
| | 6,7% | 6,4% | 0,2% | 13,3% | |
| | 3-я степень повышения | 5 | 6 | 0 | 11 |
| | | 0,5% | 0,6% | 0,0% | 1,1% |
| Итого | | 911 | 99 | 5 | 1015 |
| | | 89,8% | 9,8% | 0,5% | 100,0% |

Таблица 6. Динамика признаков повышенного тонуса матки.

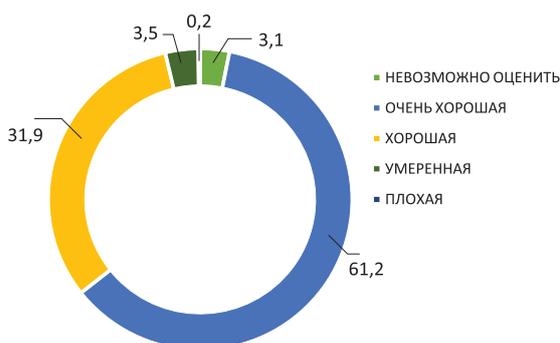


Рисунок 3. Оценка специалистами эффективности препаратов магния (%).

у 71/1015 (7,0%) пациентки снизилась степень повышения тонуса матки.

Признаки преждевременного старения плаценты, по данным УЗИ, при включении в программу определялись у 93/1015 (9,2%), а на этапе завершения программы – у 81/1015 (8,0%) пациентки ($p=0,779$). Возникло 26/1015 (2,6%) новых случаев преждевременного старения плаценты. Признаки преждевременного старения плаценты, по данным УЗИ, ко второму визиту устранились в 38/1015 (3,7%) случаев. Таким образом, статистически значимо снизились признаки повышенного тонуса матки, по данным УЗИ, с 46,4 до 10,3% ($p<0,001$).

За период наблюдения был зарегистрирован только один случай нежелательной реакции у одной пациентки (0,091%). Пациентка с целью восполнения дефицита магния принимала препарат Магне В6 форте по 100 мг 3 раза в день, перорально, в течение двух дней. Также женщина принимала Дюфастон 10 мг 3 раза в день, фолиевую кислоту 1 мг 3 раза в день, Йодомарин 200 мг 1 раз в день. Показанием к применению данных препаратов явилось привычное невынашивание беременности. У пациентки развился аллергический дерматит, проявлявшийся пятнистой сыпью и зудом с локализацией на предплечьях и голенях. В результате прекращения приема препарата Магне В6 форте отмечено исчезновение нежелательных реакций. Терапия для купирования нежелательной реакции не проводилась.

По мнению исследователей, в большинстве случаев эффективность применяемой магнийсодержащей терапии являлась очень хорошей у 61,2% пациентов, хорошей – у 31,9%, умеренной – у 40 беременных женщин (3,5%) и плохой в – 0,2% случаев (см. рис. 3).

В 45,1% большинстве случаев переносимость применяемой магнийсодержащей терапии характеризовали как очень хорошую, как хорошую – в 50,3%, умеренную – в 1,9% и плохую – в 0,1% случаев (см. рис. 4).

Заключение

Наряду с натрием, калием и кальцием магний является основополагающей константой, контролирующей гомеостаз и, в конечном итоге, здоровье человека [1, 10]. Магний играет ведущую роль в энергетическом, пластическом и электролитном обменах, выступает в качестве регулятора клеточного роста, необходим на всех этапах синтеза белковых молекул, обеспечивая нормальное функционирование рибосом и связывание с ними информационной РНК – ключевого механизма биосинтеза белка [12]. Магний необходим для синтеза клеточных пептидов, входит в качестве одного из основных компонентов в состав нейропептидных ферментов, является компонентом 13 металлопротеинов и более 300 ферментов [14, 17]. Магний важен для стабилизации ДНК в процессах митоза и мейоза, что способствует предотвращению формирования генетических пороков развития. Такие специфические белки нервной ткани, как глиофибрилярный кислый протеин (GFAP), S100, нейрон-специфическая енолаза (NSE) являются магнийсодержащими. В частности, NSE – гликолитический цитоплазматический

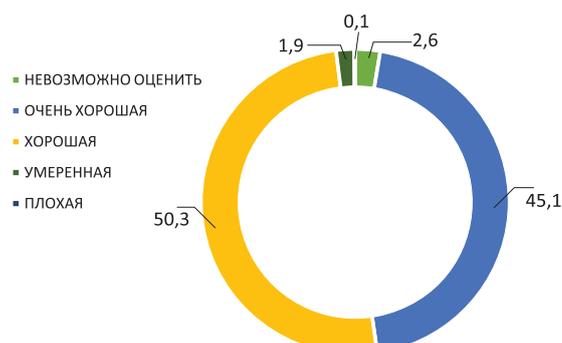


Рисунок 4. Оценка специалистами переносимости препаратов магния (%).

фермент дифференцированных нейронов, катализирующий превращение 2-фосфоглицерата в фосфоенолпируват, представляет собой димерный металл-активирующий белок, содержащий два иона магния в субъединице: связанный конформационный ион и каталитический ион, который связывается с фермент-субстратным комплексом и индуцирует катализ. Данная реакция происходит в присутствии иона магния. Таким образом, магний необходим для катализа и для стабилизации димера [2, 3, 20, 22]. Показано, что магний связывается со всеми формами белка S100, хотя установлено, что сродство белка S100 к кальцию в присутствии магния и калия становится ниже [6, 21]. Для других нейроспецифических белков магний является кофактором. Таким образом, магний может выступать в качестве нейропротектора и играет важную роль в регуляции проницаемости гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), нередко сопутствующей патологии беременности и играющей важную роль в развитии неблагоприятных исходов в перинатологии [2, 4].

Выбор практикующих специалистов Магне В6 и Магне В6 Форте в качестве препаратов для магнесьной терапии в целом соответствует позиции ведущих экспертов в акушерстве и гинекологии. Определено, что препараты магния должны отвечать ряду критериев, и это особенно важно в акушерской практике, когда от качества препарата зависит не только здоровье матери, но и плода [13]. Данными критериями являются следующие: поколение соли магния (препаратами выбора являются органические соли магния – магния цитрат, магния пидолат и магния лактат, имеющие высокую усвояемость); точность дозировки элементного магния (Mg^{++}), при назначении препарата магния практикующий специалист должен понимать, сколько в итоге магния получит пациент (50 или 100 мг); наличие в препарате магниевых протекторов (веществ, способствующих лучшей усвояемости магния и его удержанию в клетке), оптимальным магниевым протектором является пиридоксин (витамин В6); удобная форма применения, возможность выбора формы применения (таблетки или питьевой раствор) для улучшения комплаентности; оригинальное качество, производство с соблюдением правил надлежащей производственной практики (GMP – good manufacture practice); наличие клинических исследований, подтверждающих эффективность и безопасность применения препарата в акушерстве и гинекологии. Выбранные практикующими специалистами препараты соответствуют данным критериям.

Оправданно, что при более выраженном дефиците магния назначается Магне В6 Форте, поскольку он обладает рядом преимуществ в сравнении с лактатом и пидолатом магния, а также с неорганическими солями магния (оксид магния, сульфат магния, хлорид магния). Цитрат магния обладает одним из самых высоких показателей растворимости среди органических и неорганических солей магния: при температуре 20–25 °С массовая доля безводного цитрата магния достигает 55% (т.е. 55 г. цитрата магния могут быть полностью растворены в 45 мл воды). Хорошо известно, что цитрат является центральным звеном в цикле Кребса и необходим

для синтеза АТФ и энергетического обмена в митохондриях (другое название цикла Кребса – цитратный цикл). При этом метаболизм цитрата предусматривает утилизацию в углекислый газ и воду, что делает его идеальным переносчиком магния внутрь клетки [5,8,9].

Если распространенность дефицита магния, по результатам комплексной оценки двух тестов, в начале исследования составила 81,2%, то на заключительном визите сниженный уровень магния в плазме крови определялся только у 5,9% беременных женщин, то есть терапия показала свою эффективность. Так, положительная динамика отмечена по всем предъявляемым жалобам: статистически достоверно снизилась частота жалоб на отеки, тяжесть внизу живота, тетанию, кровяные выделения, а также на боли в области широких связок матки и симфиза. Статистически достоверная положительная динамика признаков угрозы прерывания беременности в группе пациенток, принимавших препараты магния, выражалась в снижении гипертонуса миометрия с 51,0 до 3,8%. Признаки повышенного тонуса матки, по данным УЗИ, также достоверно снизились с 46,4 до 10,3%. В целом, по оценке специалистов, эффективность применяемой магнийсодержащей терапии являлась очень хорошей и хорошей – у 93,1% беременных.

Поскольку переносимость была признана очень хорошей и хорошей в 95,4% случаев и был зарегистрирован лишь один случай нежелательной реакции (0,091%), оправданно признать Магне В6 и Магне В6 Форте препаратами с высокой эффективностью и безопасностью.

В связи с установленной высокой распространенностью дефицита магния у беременных женщин, а также с учетом серьезности последствий магниевого дефицита, необходимо оценивать магниевый статус любым доступным в практике акушера-гинеколога способом (стандартизированные опросники, биохимический анализ содержания магния в сыворотке крови, другие методы). Поскольку своевременное восполнение дефицита магния способствует предупреждению развития акушерско-гинекологической патологии, необходимо своевременно и обоснованно проводить лечение дефицита магния комбинациями цитрата, пидолата, лактата магния с пиридоксином, отвечающими современным требованиям. Практикующих врачей необходимо знакомить с образовательными и научно-просветительскими программами, освещающими важность проблемы дефицита магния в различные периоды жизни женщины, его последствия, способы диагностики и лечения магниевого дефицита с целью предотвращения развития акушерско-гинекологической патологии и улучшения качества жизни женщин.

Представляется важным продолжить исследования по мониторингу распространенности дефицита магния у женщин, изучению взаимосвязи дефицита магния с развитием акушерско-гинекологической патологии на большем количестве пациентов, с включением других городов и отдаленных регионов (Север, Сибирь, Дальний Восток), а также систематизировать имеющиеся научные данные.

Литература:

1. Акарачкова Е.С. Применение Магне В6 в терапевтической практике. Трудный пациент. 2007; 5: 36-42.
2. Блинов Д.В. Общность ряда нейробиологических процессов при расстройствах деятельности ЦНС. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2011; 2: 28-33.
3. Блинов Д.В. Объективные методы определения тяжести и прогноза перинатального гипоксически-ишемического поражения ЦНС. Акушерство, гинекология и репродукция. 2011; 2: 5-12.
4. Блинов Д.В., Сандуковская С.И. Статистико-эпидемиологическое исследование заболеваемости неврологического профиля на примере детского стационара. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2010; 4: 12-22.

5. Громова О.А. Магний и пиридоксин: основы знаний. М. 2003.

6. Громова О.А. Дефицит магния как проблема современного питания у детей и подростков. Педиатрическая Фармакология. 2014; 1: 20-30.

7. Громова О.А. с соавт. Недостаточность магния – достоверный фактор риска коморбидных состояний: результаты крупномасштабного скрининга магниевое статуса в регионах России. Фарматека. 2013; 6: 116-129.

8. Дадак К. Дефицит магния в акушерстве и гинекологии. Акушерство, гинекология и репродукция. 2013; 2: 6-14.

9. Дадак К., Макацария А.Д., Блинов Д.В., Зимовина У.В. Клинические и биохимические аспекты применения препаратов магния в акушерстве, гинекологии и перинатологии. Акушерство, гинекология и репродукция. 2014; 2: 69-78.

10. Игнатко И.В., Давыдов А.И. Профилактика репродуктивных потерь при привычном невынашивании беременности. Вопросы гинекологии, акушерства и гинекологии. 2008; 7 (1): 77-82.

11. Макацария А.Д., Бицадзе В.О., Хизроева Д.Х., Джобава Э.М. Распространенность дефицита магния у беременных женщин, наблюдающихся в условиях амбулаторной практики. Вопросы гинекологии акушерства и перинатологии. 2012; 11 (5): 25-35.

12. Ребров В.Г., Громова О.Ф. Витамины и микроэлементы. М. 2003; 670 с.

13. Роль дефицита магния в акушерстве и гинекологии (позиция экспертов). Коллектив авторов. Акушерство и Гинекология. 2014; 1.

14. Сидорова И.С., Макаров И.О., Унанян А.Л. Патогенез и патогенетически обоснованная терапия хронического эндометрита (клиническая лекция). Акушерство, гинекология и репродукция. 2010; 3: 21-24.

15. Стрижаков А.Н., Давыдов А.И., Лебедев В.А., Игнатко И.В., Макацария А.Д., Межевитинова Е.А. и др. Биологическая роль магния в акушерстве и гинекологии: научные данные и клиническое исследование. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2009; 8 (3): 5-18.

16. Almonte R.A., Heath D.L., Whitehall J., Russell M.J., Patole S., Vink R. Gestational magnesium deficiency is deleterious to fetal outcome. Biol Neonate. 1999 Jul; 76 (1): 26-32.

17. Altura B.M. Basic biochemistry and physiology of magnesium: a brief review. Magnesium & Trace Elements 1991; 10: 167-71.

18. Amighi J., Sabeti S. et al. Low Serum Magnesium Predicts Neurological Events in Patients with Advanced Atherosclerosis. Stroke. 2004; 35: 22.

19. Durlach G. et al. A new data of the importance of gestational Mg deficiency. Magnes Res. 2004; 17 (2): 116-25.

20. Qina J., Chaia G., Brewerb J.M., Lovelacea L.L., Lebiadaa L. Structures of asymmetric complexes of human neuron specific enolase with resolved substrate and product and an analogous complex with two inhibitors indicate subunits interaction and inhibitors cooperativity. J Inorg Biochem. 2012 June; 111: 187-194.

21. Ogoma Y., Kobayashi H., Fujii T., Kondo Y., Hachimori A., Shimizu T., Hatano M. Binding study of metal ions to S100 protein: 43Ca, 25Mg, 67Zn and 39K n.m.r. Int J Biol Macromol. 1992; 14 (5): 279-286.

22. Schreier B., Hocker B. Engineering the enolase magnesium II binding site: implications for its evolution. Biochemistry. 2010; 49: 7582-7589.

23. Slagle P. Magnificent Magnesium. The Way Up Newsletter. Vol. 30, 08-15-01.

24. Spätling L., Disch G., Classen H.G. Magnesium in pregnant women and the newborn. Magnes Res. 1989 Dec; 2 (4): 271-80. Review.

25. Wynn A., Wynn M. Magnesium and other nutrient deficiencies as possible causes of hypertension and low birthweight. Nutr Health. 1988; 6 (2): 69-88. Review.

References:

1. Akarachkova E.S. *Trudnyi patsient*. 2007; 5: 36-42.
2. Blinov D.V. *Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya*. 2011; 2: 28-33.
3. Blinov D.V. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya*. 2011; 2: 5-12.
4. Blinov D.V., Sandukovskaya S.I. *Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya*. 2010; 4: 12-22.
5. Gromova O.A. Magnesium and pyridoxine: basic knowledge [*Magnii i piridoksin: osnovy znaniy*]. Moscow. 2003.
6. Gromova O.A. *Pediatricheskaya Farmakologiya*. 2014; 1: 20-30.
7. Gromova O.A. s soavt. *Farmateka*. 2013; 6: 116-129.
8. Dadak K. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya*. 2013; 2: 6-14.
9. Dadak K., Makatsariya A.D., Blinov D.V., Zimovina U.V. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya*. 2014; 2: 69-78.
10. Ignatko I.V., Davydov A.I. *Voprosy ginekologii, akusherstva i ginekologii*. 2008; 7 (1): 77-82.
11. Makatsariya A.D., Bitsadze V.O., Khizroeva D.Kh., Dzhobava E.M. *Voprosy ginekologii akusherstva i perinatologii*. 2012; 11 (5): 25-35.
12. Rebrov V.G., Gromova O.F. *Vitamins and trace elements [Vitaminy i mikroelementy]*. Moscow. 2003; 670 s.
13. The role of magnesium deficiency in obstetrics and gynecology (key experts). Group of authors. *Akusherstvo i Ginekologiya*. 2014; 1.
14. Sidorova I.S., Makarov I.O., Unanyan A.L. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya*. 2010; 3: 21-24.
15. Strizhakov A.N., Davydov A.I., Lebedev V.A., Ignatko I.V., Makatsariya A.D., Mezhevitinova E.A. i dr. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii*. 2009; 8 (3): 5-18.
16. Almonte R.A., Heath D.L., Whitehall J., Russell M.J., Patole S.,

Vink R. Gestational magnesium deficiency is deleterious to fetal outcome. *Biol Neonate*. 1999 Jul; 76 (1): 26-32.

17. Altura B.M. Basic biochemistry and physiology of magnesium: a brief review. *Magnesium & Trace Elements*. 1991; 10: 167-71.

18. Amighi J., Sabeti S. et al. Low Serum Magnesium Predicts Neurological Events in Patients with Advanced Atherosclerosis. *Stroke*. 2004; 35: 22.

19. Durlach G. et al. A new data of the importance of gestational Mg deficiency. *Magnes Res*. 2004; 17 (2): 116-25

20. Qina J., Chaia G., Brewerb J.M., Lovelacea L.L., Lebioodaa L. Structures of asymmetric complexes of human neuron specific enolase with resolved substrate and product and an analogous complex with two inhibitors indicate subunits interaction and inhibitors cooperativity. *J Inorg Biochem*. 2012 June; 111: 187-194.

21. Ogoma Y., Kobayashi H., Fujii T., Kondo Y., Hachimori A., Shimizu T., Hatano M. Binding study of metal ions to S100 protein: 43Ca, 25Mg, 67Zn and 39K n.m.r. *Int J Biol Macromol*. 1992; 14 (5): 279-286.

22. Schreier B., Hocker B. Engineering the enolase magnesium II binding site: implications for its evolution. *Biochemistry*. 2010; 49: 7582-7589.

23. Slagle P. Magnificent Magnesium. The Way Up Newsletter. Vol. 30, 08-15-01.

24. Spätling L., Disch G., Classen H.G. Magnesium in pregnant women and the newborn. *Magnes Res*. 1989 Dec; 2 (4): 271-80. Review.

25. Wynn A., Wynn M. Magnesium and other nutrient deficiencies as possible causes of hypertension and low birthweight. *Nutr Health*. 1988; 6 (2): 69-88. Review.

MANAGEMENT OF MAGNESIUM DEFICIENCY IN PREGNANT WOMEN: PHARMACOEPIDEMIOLOGIC STUDY

Blinov D.V.¹, Zimovina U.V.², Dzhobava E.M.¹

¹ The Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow

² State Federal-Funded Educational Institution of Higher Vocational Training I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation

Abstract. **Background:** no multicenter studies to assess the prevalence of Magnesium (Mg) deficiency in the general population, particularly among pregnant women have been previously conducted in Russia. **Objectives:** to evaluate Mg deficiency incidence and management in a pregnant population monitored in Russian polyclinics. **Materials and Methods:** pregnant women (at any trimester) aged over 18 years were included. Mg deficiencies due to any other concomitant condition were exclusion criteria. Data coming from medical records were collected at Visit 1 and visit 2 (1 month +/- 1 week): complete medical history; diagnosis of Mg deficiency confirmed by serum Mg level (<0.7 mmol/l) routine laboratory tests performed in the course of current practice (blood count, Mg plasma determination and urinalysis) and evaluation of total score (superior ≥ 30) using a structured 28 questions self-administrated Magnesium Deficiency Questionnaire (MDQ). Spontaneous reports of adverse reactions were collected. The statistical tests were applied according to type of variable distribution (the Shapiro-Wilke test) and the estimation of equality of variances (Levene's test of Homogeneity of Variance). If two terms were true the Student's t-test was used, alternatively the Wilcoxon-Mann-Whitney-Test was used. Paired samples t-test or Wilcoxon test were run for the comparison of changes in study continuous variables. Chi-square (χ^2) and Fischer's exact tests were used for comparisons of categorical data. **Results:** 1130 pregnant women, mean age 28.95 \pm 5 years were included. Estimated combining prevalence of Mg deficiency according to the blood plasma levels (<0.7 mmol) and MDQ was 81.2%. It was observed that physicians commonly prescribe different organic Mg salts to pregnant women with Mg deficiency as a routine practice. Thus, Mg was prescribed to 1110 pregnant women: 84.1% received Mg Citrate (933/1110) and 21.3% (177/1110) Mg lactate. At the 1 visit the Mg deficiency according to MDQ score analysis was observed in 80.3% (870/1083) and at the end of the program only 5.75% (62/1083; p<0,001) presented Mg deficiency. An improvement of Mg deficiency signs evaluated using a MDQ was observed. Thus, the mean MDQ score significantly decreased by 22.6 \pm 11.9 points (Baseline: 15.8 \pm 7.9; Final visit 38.3 \pm 13.4 points; p<0,001). During the observational registry period one ADR was reported as an allergic dermatitis in a woman receiving Mg Citrate. **Conclusions:** the study identified a high prevalence of Mg deficiency in pregnant women population. The prevalence of Mg deficiency was 81.2%. It was observed that organic Mg salts are commonly prescribed by physicians to pregnant women with established Mg deficiency and statistically significant improvement in Mg deficiency signs in pregnant women receiving organic Mg salts was observed. To confirm these findings in other populations leaving across the Russian Federation, it is necessary to conduct an additional study with increased sample size, especially considering the age distribution of the population (women of childbearing age) and the life style.

Key words: magnesium deficiency, pregnancy, magnesium lactate, magnesium citrate.