



Магний и его препараты в психоневрологии

Д.м.н., проф. В.М. СТУДЕНИКИН, С.Ш. ТУРСУНХУЖАЕВА,
к.м.н. Н.Г. ЗВОНКОВА, к.м.н. Л.А. ПАК, к.м.н. В.И. ШЕЛКОВСКИЙ

Авторами проведен анализ литературы по фармакологии и клиническим исследованиям магния и препаратов на его основе. Терапия препаратами магния широко используется в неврологии и психиатрии.

Среди состояний, связанных с дефицитом магния, в практике психиатра фигурируют тревожность, агрессивное поведение, биполярные расстройства, депрессия, а также шизофрения. Среди неврологических нарушений, вызванных недостатком магния, можно выделить острые нарушения мозгового кровообращения, включая инсульт, мигрень, эпилепсию и др.

Магний (Mg^{++}) – эссенциальное минеральное вещество, относящееся к макроэлементам. Его роль как регулятора физиологических, метаболических и биохимических процессов в человеческом организме особенно значима для нервной и сердечно-сосудистой систем. Среди препаратов Mg^{++} , применяемых в современной медицине, особого внимания заслуживает Магнерот® (магния оротата дигидрат) [1, 2].

Препарат Магнерот® имеет ряд преимуществ перед другими препаратами. Во-первых, органическая соль магния способствует лучшему поступлению магния в клетки и его последующей утилизации, во-вторых, Mg^{++} в виде соли оротовой кислоты не вызывает кишечных расстройств при пероральном приеме препарата в рекомендованных дозах.

Подробное описание физиологических и терапевтических эф-

фектов применения оротата магния представлено в публикациях F.L. Rosenfeldt (1998) и H.G. Classen (2004) [3, 4].

Следует опровергнуть ошибочное мнение о том, что использование препаратов Mg^{++} в медицине преимущественно ограничивается областью кардиологии, хотя именно кардиологи наиболее активно применяют Магнерот® и другие препараты на основе этого эссенциального макроэлемента. В частности, в статьях О.Б. Талибова и В.В. Городецкого (2006), Е.И. Чукановой (2008), О.Д. Остроумовой и О.Б. Степуры (2010), А.Р. Cunha и соавт. (2012) обосновывается применение Mg^{++} при различных видах заболеваний сердца и артериальной гипертензии [5–8].

Терапия препаратами магния используется также в акушерстве и гинекологии, педиатрии, дерматологии, неврологии и психиатрии.

Одна из наших недавних публикаций была полностью посвящена применению препаратов Mg^{++} в детской неврологии и нейропедиатрии [9].

Терапия с использованием препаратов Mg^{++} является стандартом в лечении мышечных судорог, а также синдрома беспокойных ног. В докладе Подкомитета по оценке лекарственных препаратов и технологий Американской академии неврологии (The Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology), представленном S. Mahajan и W.K. Engel (2010), препараты Mg^{++} указаны в качестве важнейшего метода симптоматической терапии мышечных судорог (систематический обзор) [10].

М. Hornyak и соавт. (1998) опубликовали данные пилотного исследования применения препаратов Mg^{++} в терапии нарушений сна с периодическим движением нижних конечностей и синдрома беспокойных ног [11]. Систематический обзор методов лечения синдрома беспокойных ног, подготовленный С. Trenkwalder и соавт. (2008), также подтверждает роль терапии препаратами магния при этом состоянии [12].

Среди нозологических форм, связанных с дефицитом Mg^{++} , фигурирует немало болезней, имеющих прямое отношение к психоневрологической сфере. Так, классические Mg^{++} -ассоциированные нев-



рологические нарушения представлены острыми нарушениями мозгового кровообращения, включая инсульт; мигренью, эпилепсией и др.

О роли Mg^{++} в патогенезе эпилепсии и судорожных состояний известно давно [13]. Роль Mg^{++} в патофизиологии эпилепсии подчеркивают О.О. Oladipo и соавт. (2007), указывая, что гипомagneмия вызывает гипервозбудимость нейронов и, следовательно, имеет прямое отношение к судорожной и эпилептической активности у пациентов различного возраста [14]. Исследователи обнаружили статистически значимое снижение содержания Mg^{++} в сыворотке крови у детей с эпилепсией по сравнению с детьми контрольной группы ($p < 0,0001$) [14].

A.W. Yuen и J.W. Sander (2012) считают, что терапия препаратами Mg^{++} приводит к снижению частоты приступов у пациентов, страдающих эпилепсией [15]. Это косвенно подтверждается более высокой эффективностью лечения эпилепсии с использованием адренокортикотропного гормона (АКТГ) в сочетании с препаратами Mg^{++} по сравнению с применением только АКТГ. Не исключено, что в ближайшем будущем препараты Mg^{++} войдут в арсенал терапевтических средств эпилептологов при всех фармакорезистентных формах болезни.

В работе N.A. Visser и соавт. (2011) описывается применение препаратов магния при рефрактерном эпилептическом статусе, вызванном мутациями POLG1 [16]. Этот мутационный фенотип митохондриальной ДНК-полимеразы гамма, описанный сравнительно недавно, сопровождается развитием синдрома Алперса с ювенильным дебютом, характеризующегося рефрактерной эпилепсией с рецидивирующим эпилептическим статусом и эпизодами непрерывной парциальной эпилепсии (epilepsia partialis continua). В обоих описанных авторах случаях применение препаратов Mg^{++} при эпилептическом статусе было эффективным, что указывает на новые возможнос-

ти терапии препаратами магния в эпилептологии [16].

В детской неврологии встречаются тяжелые неонатальные судороги при семейной гипомagneмией с вторичной гипокальциемией. Это редкое заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования (вызывается мутацией в гене TRPM6) характеризуется селективным дефектом всасывания Mg^{++} в кишечнике и требует назначения этого макроэлемента, которое позволяет полностью устранить судороги [17, 18].

На основании исследования содержания Mg^{++} в спинномозговой жидкости у пациентов с различными неврологическими нарушениями С.А. Haensch (2010) пришел к заключению, что даже умеренное снижение уровня данного макроэлемента может играть значимую роль в развитии судорог, особенно у детей [19].

Нередким пароксизмальным нарушением церебральных функций является мигрень. В лечении этой группы болезней, сопровождаемых выраженным цефалгическим синдромом, также применяются препараты Mg^{++} .

Е. Köseoglu и соавт. (2008) дают положительную оценку назначению Mg^{++} для профилактики мигрени без ауры [20]. Этой точки зрения придерживаются и М. Talebi и соавт. (2011), основываясь на данных оценки взаимосвязи между содержанием Mg^{++} в сыворотке крови и частотой/выраженностью мигренозных приступов [21]. Практика назначения Mg^{++} пациентам с мигренью нашла в последние годы столь широкое применение, что А. Pardutz и L. Vecsei (2012) задаются вопросом, не требуется ли назначение этого макроэлемента при всех случаях мигрени [22].

Наконец, S. Holland и соавт. (2012), представляющие доклад Подкомитета по стандартам качества Американской академии неврологии и Американского общества по диагностике и лечению головной боли (The Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Headache Society), пред-

лагают препараты Mg^{++} в качестве средств для лечения эпизодических приступов мигрени (у совершеннолетних пациентов) [23]. Ранее F. Wang и соавт. (2003), основываясь на результатах рандомизированного двойного слепого плацебоконтролируемого исследования, пришли к выводу о целесообразности перорального назначения препаратов Mg^{++} для профилактики мигренозных головных болей у детей [24]. Мигрень – не единственная разновидность головной боли, связанная с дефицитом Mg^{++} . В.К. Goksel

Магний – эссенциальное минеральное вещество, относящееся к макроэлементам. Роль магния как регулятора физиологических, метаболических и биохимических процессов в человеческом организме особенно значима для нервной и сердечно-сосудистой систем.

и соавт. (2006) считают недостаточность Mg^{++} одним из определяющих факторов головных болей у пациентов на гемодиализе [25]. По данным этих исследователей, гемодиализная головная боль отмечается примерно у 30% пациентов (основные признаки: продолжительность $5,17 \pm 5$ ч, теменная локализация, двухсторонность, тупой характер цефалгии, умеренная выраженность). На основании обнаружения снижения в крови уровня Mg^{++} (при одновременном увеличении содержания Na) В.К. Goksel и соавт. (2006) приходят к выводу о целесообразности терапии препаратами Mg^{++} у больных с гемодиализной головной болью [25].

С 2000-х гг. Mg^{++} широко применяется в лечении инсульта, особенно ишемического [26]. Применению препаратов Mg^{++} при остром ишемическом инсульте посвящены публикации К.В. Muir (2002), Р.В. Gorelick и S. Ruland (2004), I.M. Cojocaru и соавт. (2007, 2009) [26–29].



Терапия препаратами магния широко используется в лечении субарахноидальных кровоизлияний. Этому вопросу, в частности, посвящены работы W.M. van den Bergh и соавт. (2005, 2009) [30, 31]. В публикациях S.M. Dorhout Mees и соавт. (2007, 2010), S. Ortega-Gutierrez и соавт. (2010), а также J.I. Suarez (2011) рассматриваются проблемы применения Mg^{++} при субарахноидальных кровоизлияниях вследствие разрыва аневризмы [32–35]. В настоящее время применение препаратов Mg^{++} , в частности магния оротата, рассматривается в качестве метода обеспечения нейропротекции. Об этом сообщается в работах C. Zeana (1999), X. Sun и соавт. (2000), G. Gathwala и со-

мином D), было отмечено снижение числа обострений заболевания (по сравнению с ожидаемым – по данным имеющегося анамнеза) [44]. При изучении содержания Mg^{++} в головном мозге и висцеральных органах группы больных с верифицированным рассеянным склерозом японские исследователи M. Yasui и соавт. (1990) обнаружили значительное снижение уровня Mg^{++} по сравнению с контрольной группой [45]. В.Т. Altura и соавт. (1994) выявили признаки внеклеточного дефицита свободного ионизированного Mg^{++} у пациентов с рассеянным склерозом, а Z. Stelmasiak и соавт. (1995) выявили у таких больных снижение содержания Mg^{++} в клетках крови [46, 47]. P. Rossier и соавт. (2000) показали существенное уменьшение выраженности ряда симптомов рассеянного склероза (например, спастичности) при применении пероральных форм препарата Mg^{++} [48].

Метаболические и физиологические свойства Mg^{++} обуславливают его включение в терапию пациентов различного возраста при детском церебральном параличе с целью оптимизации комплексной реабилитации этих больных [49]. Основываясь на данных трех крупных рандомизированных плацебоконтролируемых исследований антенатального применения препаратов Mg^{++} (с целью обеспечения нейропротекции у плода), D.J. Rouse (2009) пришел к выводу о том, что такое профилактическое назначение является одним из действенных методов предупреждения детского церебрального паралича (у недоношенных детей) [50].

Дефицит и/или нарушения баланса Mg^{++} в организме способны вызывать нарушения поведения и настроения. Среди состояний, связанных с дефицитом магния в практике психиатра, следует указать тревожность, агрессивное поведение, биполярные расстройства, депрессию, а также шизофрению. L. Galland (1991–1992) отмечает роль Mg^{++} при нейропсихических нарушениях [51]. J. Linder и соавт. (1989) также указывают на значимую роль содержания Mg^{++} в плаз-

ме и сыворотке крови в манифестации симптомов аффективных нарушений [52].

Психические нарушения, сопряженные с магниевой недостаточностью, преимущественно относятся к таким состояниям, как депрессия и деменция. Применению Mg^{++} в лечении пациентов с деменцией посвящена работа S. Ozturk и A.E. Cilliler (2006) [53]. По мнению турецких авторов, концентрация Mg^{++} в физиологических жидкостях и тканях человеческого организма оказывает влияние на многочисленные биохимические механизмы, включая реакцию рецепторов N-метил-D-аспартата (NMDA) на возбуждающие аминокислоты, стабильность и вязкость клеточной мембраны, а также на токсические эффекты Ca [53].

В качестве отдельной проблемы рассматривается болезнь Альцгеймера или тяжелая деменция альцгеймеровского типа, в профилактике и замедлении прогрессирования которой Mg^{++} и его препаратам принадлежит немаловажная роль. Об этом сообщают M.R. Lemke (1995), а также A.E. Cilliler и соавт. (2007) [54, 55]. По их данным, применение препаратов Mg^{++} оказывает положительное воздействие на когнитивные функции и ряд других симптомов при умеренной и/или тяжелой формах болезни Альцгеймера, а также при сосудистой деменции; симптоматический и нейропротекторный эффекты Mg^{++} связаны с его влиянием на рецепторы NMDA [55].

Хотя болезнь Альцгеймера относится к геронтологическим заболеваниям, есть данные о том, что эффективная профилактика этого тяжелого состояния с прогрессирующим ухудшением когнитивных и интеллектуальных функций возможна еще в раннем детстве [56]. Для психиатров значительный интерес представляет применение препаратов Mg^{++} при депрессивных состояниях. В работах G.M. Hasey и соавт. (1993), R.T. Joffe и соавт. (1996) описывается роль Mg^{++} в патогенезе большой депрессии (depressia major), а A. Barra и соавт.

Магний стабилизирует ДНК и способствует процессам ее нормальной репликации и транскрипции, а дефицит описываемого макроэлемента, наоборот, может усиливать старение клеток за счет уменьшения стабильности ДНК, снижения белкового синтеза и функций митохондрий.

авт. (2006, 2010), K.W. Muir (2011), S. Wiwanitkit и V. Wiwanitkit (2011), S. Costa Fda и соавт. (2011), а также T.J. Stevenson и соавт. (2012) [36–43]. При этом следует обратить внимание на то, что нейропротекторные свойства препаратов магния могут реализовываться как при родовой асфиксии или перинатальной церебральной ишемии, так и раньше – еще внутриутробно. Последнее обстоятельство особо подчеркивают S. Costa Fda и соавт. (2011), указывая на независимый от возраста нейропротекторный эффект препаратов Mg^{++} [42].

Представляют интерес данные о связи гипомagneмии с рассеянным склерозом. В наблюдениях P. Goldberg и соавт. (1986) у группы молодых пациентов с рассеянным склерозом, получавших пищевые добавки с Mg^{++} (а также Ca и вита-



(2007) отметили взаимосвязь между обеспеченностью Mg^{++} (уровень содержания в плазме крови) и выраженностью психомоторной задержки у больных при этом состоянии [57–59].

Пограничное положение между неврологической и психической патологией занимают синдром дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ), нарушения сна и некоторые расстройства поведения. М. Huss и соавт. (2010) считают целесообразным применение препаратов магния при СДВГ (вместе с полиненасыщенными жирными кислотами и препаратами цинка), а G. Irmisch и соавт. (2011) подчеркивают необходимость модификации магниевого статуса у детей с СДВГ [60, 61].

ний электроэнцефалографических (ЭЭГ) показателей сна [65].

P.S. Mangan и J. Karur (2004) считают дефицит Mg^{++} важнейшим фактором, определяющим импульсацию (bursting behaviour) нейронов гиппокампа, что может иметь значение при многих патологических состояниях, затрагивающих психоневрологическую сферу [66].

S.W. Golf и соавт. (1998) пишут о роли препаратов Mg^{++} при выраженном физическом стрессе [67]. Применение немецкими авторами магния оротата (в двойном слепом рандомизированном исследовании) при обследовании троеборцев (плавание, велосипедная гонка, бег) позволило выявить у спортсменов положительные изменения утилизации глюкозы и уменьшение стрессовой реакции (без снижения так называемого «соревновательного потенциала») после применения препаратов магния [67]. Физический стресс возможен как у взрослых, так и у детей.

Применение солей Mg^{++} рекомендовано детям при некоторых видах пищевой непереносимости, связанной с кишечной мальабсорбцией (при целиакии, недостаточности лактазы, непереносимости белков коровьего молока) и метаболическими церебральными нарушениями (при классической галактоземии и вариантных формах болезни), а также при необходимости соблюдения элиминационных диет, дефицитарных по ряду макро- и микронутриентов [68].

Если при рождении в человеческом организме присутствует всего около 760 мг Mg^{++} , то к 4–5-месячному возрасту содержание Mg^{++} увеличивается до 5 г, а к 18 годам достигает 25 г. При этом до 30–40% магния обнаруживается в мышцах и мягких тканях, 1% – во внеклеточной жидкости, а остальной (50–60%) Mg^{++} находится в скелетно-мышечной системе [69].

Mg^{++} – уникальный макроэлемент, применяемый во многих областях клинической медицины. Как известно, Mg^{++} стабилизирует ДНК и способствует процессам ее нормальной репликации и транскрипции, а дефицит описываемого

макроэлемента, наоборот, может усилить старение клеток за счет уменьшения стабильности ДНК, снижения белкового синтеза и функций митохондрий [70, 71].

В этой связи не лишне процитировать данные W.J. Rowe (2012), в соответствии с которыми коррекция магниевой недостаточности может способствовать увеличению продолжительности жизни [72]. Эти уникальные данные основаны на данных американской космической медицины (выраженное снижение содержания магния в сыворотке крови у космонавтов и астронавтов во время полета – $p < 0,0001$). Сам процесс старения организма, ускоряющийся в условиях невесомости, запускается за счет значительного снижения в тканях ионов Mg^{++} , что, в свою очередь, сопровождается повышенной выработкой катехоламинов и созданием порочного круга между этими субстанциями. Дефицит Mg^{++} , являющегося антиоксидантом и антагонистом кальция, не позволяет противостоять действию окислительного стресса и других патологических феноменов, приводящих к существенному повреждению эндотелия и митохондрий. Сам процесс старения, по мнению W.J. Rowe (2012), связан с прогрессивным укорочением теломер, повторяющихся последовательностей ДНК, а также белковых субстанций, защищающих концы хромосом. Процесс связывания теломеразы с короткими ДНК является Mg^{++} -зависимым, а снижение активности теломеразы запускает повышенную выработку катехоламинов. Теломераза способна к элонгации теломер, поддерживая их длину и стабильность хромосом [72].

Интерес неврологов и психиатров на протяжении последних лет к Mg^{++} и Mg^{++} -содержащим препаратам вполне закономерен и отражает современные представления о нейронауке как о мультидисциплинарном направлении, объединяющем классическую неврологию и психиатрию с такими областями знаний, как нейрофармакология, нейроиммунология, нейродиетология, нейродерматология, соматоневрология и т.д. ✨

Препарат Магнерот® имеет ряд преимуществ перед другими препаратами.

Органическая соль магния способствует лучшему поступлению магния в клетки и его последующей утилизации, магний в виде соли оротовой кислоты не вызывает кишечных расстройств при пероральном приеме в рекомендованных дозах.

О.А. Громова и соавт. (2012) причисляют Mg^{++} к так называемым «умным микронутриентам» [62]. Принадлежность Mg^{++} к незаменимым питательным веществам (микронутриентам) позволяет рассматривать данный элемент в рамках концепций нейродиетологии [63].

На роль Mg^{++} в формировании нормального паттерна сна указывают D. Chollet и соавт. (2001) [64]. По их мнению, несмотря на генетическую предрасположенность процессов сна, его качество может успешно корректироваться назначением препаратов Mg^{++} [64]. В исследованиях, выполненных K. Held и соавт. (2002), убедительно продемонстрировано, что пероральный прием Mg^{++} сопровождается обратным развитием нейроэндокринных нарушений и патологических измене-