

О.А. Подплетня, д.фарм.н., професор, завідувачка кафедри загальної та клінічної фармації
Дніпровського державного медичного університету

Парадигма вибору форми доставки магнію в організм із профілактичною та лікувальною метою

Порушення магнієвого гомеостазу зумовлює розвиток магній-дефіцитних станів, що виявляються за багатьох поширених захворювань (цукровий діабет, серцево-судинні захворювання, синдром хронічної втоми, алкоголізм, психічні та неврологічні захворювання тощо), в разі стресу, при впливі деяких зовнішніх чинників або лікарських засобів.



О.А. Подплетня

Магній надходить до організму людини з їжею; за даними низки авторів, щоденна потреба в ньому становить 265 і 350 мг для дорослих жінок і чоловіків відповідно [1]. Звичайна дієта середньостатистичного північноамериканця або європейця може підтримувати нормальний рівень магнію в організмі [2], хоча за швидкого росту в грудному віці, пубертатному періоді, а також під час вагітності та лактації, за низки захворювань потреба в магнії збільшується [3, 4].

Труднощі визначення запасу магнію в організмі

Понад 99% усього магнію в організмі перебуває в внутрішньоклітинному просторі; здебільшого він зберігається в кістках (50-65%), де разом із кальцієм і фосфором бере участь у побудові скелета, а також у м'язах, м'яких тканинах та органах (34-39%), тоді як у крові й позаклітинній рідині наявні <1-2% [5, 6]. Концентрація магнію в еритроцитах є втричі вищою, ніж у плазмі [7], де нормальна його концентрація становить від 0,75 до 0,95 ммоль/л [8]. Близько 70% усього плазматичного магнію існує в іонізованій (вільній) активній формі [9], кількість якого може змінитися, наприклад, у разі збільшеного споживання білкової їжі або за її відсутності, а також існує щоденна та годинна мінливість кількості абсорбованого й виведеного через нирки магнію [10]. Цікаво, що навіть виражений внутрішньоклітинний дефіцит магнію може спостерігатися без супутніх змін рівня магнію в сироватці [11].

Дефіцит магнію не має унікальних та ідентифікованих клінічних проявів. Окрім того, навіть якщо клінічні ознаки й симптоми наявні, вони вважаються результатом загальних супутніх захворювань, як-от цукровий діабет і серцево-судинні захворювання.

Отже, найінформативнішим може бути вимірювання концентрації магнію в тканинах, лейкоцитах і тромбоцитах. Оскільки така процедура є дуже кропіткою, поширена модель для вимірювання внутрішньоклітинного магнію – еритроцити [11]. Із численних методів визначення іонізованого магнію найінформативнішими є ядерно-магнітний резонанс і спектрофотометрія. Крім того, для оцінки прихованого дефіциту магнію використовуються різноманітні навантажувальні тести з магнієм ($MgSO_4$), які ґрунтуються на визначенні кількості магнію, що виділився із сечею. Проте все-таки в клінічних умовах єдиною доступною можливістю моніторувати вміст магнію в організмі є спектрофотометричне

визначення сироваткового рівня елемента в іонізованій формі, що дає можливість контролювати рівень лише 0,8% магнію та не враховує 99,2% в інших тканинах [12]. Відсутність стандартизованого (простого, швидкого й точного) лабораторного тесту, який описує статус магнію [13], залишається однією з найнеприємніших проблем, пов'язаних із магнієм, що, своєю чергою, спричиняє подальше поширення магнієво-дефіцитних станів та їхніх наслідків.

Під час діагностики магнієво-дефіцитних станів також варто звертати увагу на вміст інших іонів. Зокрема, гіпокаліємія та гіпокальціємія спостерігаються в пацієнтів із гіпомагніємією, що пов'язано з порушенням транспортних мембранних систем, синтезу паратгормона тощо [14].

Низка авторів вважає, що в пацієнтів із гіперальдостеронізмом, алкоголізмом, солезалежною формою артеріальної гіпертензії, тригліцеридемією, інсуліно-резистентністю та діабетом лабораторна оцінка дефіциту магнію має містити його визначення в лімфоцитах, оскільки серед формених елементів крові лімфоцити найвираженіше реагують на стимуляцію альдостероном, інсуліном і тригліцеридами, котрі впливають на концентрацію магнію [12, 15-17].

Наведені факти доводять необхідність застосування біологічних добавок до харчування, котрі містять солі магнію, що підтверджується величезним інтересом дослідників. Натепер у світі проведено понад 50 рандомізованих контрольованих досліджень добавок магнію [18].

Вибір раціональної саплементації магнію

У світі існує величезна кількість препаратів магнію, що є солями, комплексами з різними органічними сполуками (лактат, цитрат, гліцинат, підолат, аспарагінат тощо), а також неорганічних сполук магнію, які зазвичай не використовуються у зв'язку з їхньою недостатньою біодоступністю та відсутністю безпеки. Якому з них віддати перевагу?

Вміст елементарного магнію в різних сполуках

Ефективність препаратів із магнієм залежить здебільшого від двох чинників: кількості елементарного магнію в сполуці та біологічної доступності (здатності бути засвоєним в організмі). Наприклад, вміст магнію в (%): хлориди магнію – 12; оксиди магнію – 60,3; глюконати магнію – 5,8; цитрати магнію – 16,2; гліцинати магнію – 8-18% [20].

Механізми абсорбції магнію

Відомо, що в абсорбції магнію в кишечнику беруть участь активний трансцелюлярний і пасивний парацелюлярний транспорт. За низьких концентрацій магнію в кишечнику переважає трансцелюлярний і транспортний механізми, що насичуються [22], через двовалентні катіон-селективні канали TRPM6 і TRPM7, які активуються при зниженні цитозольних рівнів Mg^{2+} і Mg -АТФ [23]. Цей активний транспорт відбувається переважно в дистальних відділах тонкої та товстої кишки й через насиченість відповідає лише за 10-20% загального абсорбованого магнію. TRPM6 і TRPM7 мають високу чутливість до внутрішньоклітинних рівнів магнію, спричиняючи інгібування та насичення трансцелюлярного транспорту за вищих концентрацій магнію, а це зумовлює переважання абсорбції магнію за рахунок параклітинного транспорту [24].

Пасивна параклітинна дифузія здійснюється в тонкому кишечнику й, оскільки він не насичується, відповідає за 80-90% загального всмоктування магнію [25]. Рушійною силою цього пасивного транспорту є висока концентрація в просвіті – від 1 до 5 ммоль/л, яка сприяє електрохімічному градієнту та збільшенню абсорбції магнію через щільні контакти між кишковими ентероцитами.

Отже, тоді як за відносно низьких фізіологічних внутрішньопросвітних (просвіт кишечника) концентрацій магній здебільшого поглинається активним трансцелюлярним шляхом, пасивне параклітинне всмоктування магнію лінійно збільшується зі збільшенням внутрішньопросвітних концентрацій. Разом два транспортні процеси значно збільшують всмоктування магнію в кишечнику [26].

Головним регулятором магнієвого гомеостазу є нирки. Зниження надходження магнію до організму в пацієнтів із нормальною нирковою функцією спричиняє зменшення екскреції магнію нирками [11], тоді як збільшення надходження магнію з їжею зумовлює збільшення екскреції магнію із сечею без зміни його концентрації в сироватці. Отже, дуже складно отримати тривалу насичуваність організму магнієм: що швидше та вище підвищується рівень магнію, то швидшим буде виведення із сечею, що підтверджує раціональність дробового прийому.

У здорової людини середня концентрація магнію в сироватці дуже стабільна, тоді як концентрація загального магнію, ймовірно, має невелику циркадну мінливість, у якій найнижчі значення спостерігаються між 6-ю та 10-ю годинами ранку [11].

Ці факти підтверджують раціональність дробового вживання магнію середніми дозами протягом дня, а не одноразового прийому з таким самим добовим дозуванням елементарного магнію.

Хелатний комплекс – висока біодоступність магнію

Активний хелат α -амінокислоти гліцину з магнієм підвищує абсорбцію й толерантність кишечника до магнію [19]. Ще 1966 року професор Graff з Університету Юти продемонстрував на щурах, що абсорбція магнію значно зростає при введенні його в хелатні комплекси з молочними протеїнами [20]. Вважається, що, крім двох можливих шляхів усмоктування (трансцелюлярний і парацелюлярний), існує ще третій варіант – для хелатних сполук через дипептидний канал в інтактній формі [20, 27]. Це значно збільшує здатність бісгліцинату магнію швидко та повно абсорбуватися в кишечнику.

До речі, в рослинній і тваринній їжі всі мікро- й макроелементи перебувають саме в хелатній сполуці з амінокислотами, а також мають високу біодоступність і безпеку. Хелатна сполука магнію – це наближений до природного (харчового) спосіб доставки магнію до організму людини.

Цікава хімічна особливість: іони металів завжди мають 6 сайтів зв'язування. У магнії бісгліцинаті блокуються лише 4 із 6 сайтів зв'язування гліцином і ще 2 сайти є вільними для молекул води чи ферментів, що надає комплексу стабільності у водному середовищі (поліпшується біодоступність) і здатності до подальшого вивільнення елементарного магнію в крові (для реалізації подальших етапів фармакокінетики, а також фармакологічного ефекту). Органічні та неорганічні солі магнію у водному середовищі дисоціюють і набувають гідратної оболонки (за цими 6 сайтами), яка перед абсорбцією видаляється за допомогою системи спеціальних білків сімейства клаудинів (тобто використовуються додаткові резерви організму) [25].

Професор С. Зібрехт на підставі аналізу численних досліджень візуалізував ранги сполук магнію за їхньою біодоступністю; найвищу мають хелатні комплекси магнію, що показано на рисунку.

На підставі власних досліджень на тваринах автори [28] ранжували препарати магнію за здатністю до абсорбції в такому порядку: Mg L-аспарагінат у комбінації з вітаміном B_6 > Mg лактат із вітаміном B_6 = Mg L-аспарагінат > Mg тауринат > Mg L-аспарагінат, таб. > Mg DL-аспарагінат

Зростання біодоступності

Нерозчинні неорганічні солі

Оксиди – MgO
Карбонати – MgCO₃
Гідроксиди – Mg(OH)₂

Розчинні неорганічні солі

Хлориди – MgCl₂
Сульфати – MgSO₄

Розчинні органічні солі

Лактати – Mg лактат
Цитрати – Mg цитрат
Глюконати – Mg глюконат
Оротати – Mg оротат

Розчинні органічні комплекси

Гліцинати – Mg гліцинат
Гістидини – Zn гістидин

Рис. Схематичне зображення біодоступності сполук магнію (Зібрект С., 2013)

> аспаркам (K, Mg DL-аспарагінат) > Mg DL-глутамат >> Mg DL-піроглутамат > Mg гліцинат > Mg D-аспарагінат > Mg цитрат > Mg L-глутамат > Mg оротат > Mg лактат > Mg сукцинат. Однак цей ряд демонструє інший цікавий аспект: краще всмоктуються ті, що містять у своєму складі вітамін B₆ та є DL-ізомерами.

Рандомізовані дослідження біодоступності різних сполук магнію в порівняльному аспекті є нечисленними; результати не можна вважати зіставними, оскільки дизайн досліджень суттєво відрізнявся [29].

Слід зазначити: незважаючи на те що магній є кофактором ≈350 ферментів і легко вступає у взаємодію з іншими молекулами, його хелатний комплекс стабільний, особливо в сухому вигляді, не має конкуренції за всмоктування з кальцієм, не впливає на засвоєння компонентів їжі [20].

Mg гліцинат – це хелатна сполука; її можна вважати прогресивною та перспективною формою для доставки магнію до тканин організму.

Піридоксаль-5-фосфат

Піридоксин (вітамін B₆) належить до групи, яка включає піридоксин, піридоксаль, піридоксамін та їхні відповідні фосфорильовані форми. Метаболічно активні форми діють як кофактори ферментів, що беруть участь у метаболізмі амінокислот, одновуглецевих реакціях, глікогенолізі та глюконеогенезі, синтезі гемі й утворенні ніацину з триптофану, а також у метаболізмі ліпідів і дії гормонів.

Окрім того, існує думка [28, 32, 33], що вітамін B₆ відіграє фундаментальну роль в активному перенесенні мінералів через клітинні мембрани, прискорює проникнення магнію всередину клітини та є необхідним для його внутрішньоклітинної кумуляції. Навіть за монотерапії препаратами піридоксину виявляється збільшення не лише кількості еритроцитів, а й умісту магнію в них [34].

У дослідженнях на гризунах високі дози вітаміну B₆ були здатні корегувати низькі концентрації магнію в сироватці та тканинах, зумовлені виснаженням запасів магнію в їжі, а також запобігати виразкам шлунка, спричиненим стресом [35]. Один із запропонованих механізмів полягає в тому, що вітамін B₆ сприяє засвоєнню магнію клітинами, обмежує виведення та збільшує його ефективність (оскільки мінерал насамперед є внутрішньоклітинним катіоном) [34, 36].

Піридоксаль-5-фосфат – єдина активна коферментна форма вітаміну, що переважає кількісно в плазмі крові (за рахунок альдегідної групи).

Крім участі в понад 100 ферментативних реакціях [37], піридоксаль-5-фосфат має й неферментативну активність – антиоксидантну (за деякими параметрами вона є зіставною з вітамінами С та Е), імунотропну, вплив на експресію рецепторів стероїдних гормонів, протиепілептичну (пов'язана з антагонізмом з АТФ на пуриноцепторі P27) [38-41].

Незважаючи на те що саме нефосфорильовані форми вітаміну B₆ здатні всмоктуватися в кишечнику [42, 43], а потім фосфорильоватися в печінці до піридоксаль-5-фосфату, є думка, що саме піридоксаль краще засвоюється організмом, а не піридоксин [44]. Те саме спостерігається з проникненням до клітин мозку: туди проникає дефосфорильований піридоксаль, де він рефосфорильовується [45].

Отже, під час дослідження особливостей фармакокінетики різних вітамінів B₆ можна дійти висновку про «зацікавленість» організму саме в альдегідній формі – хороша біодоступність і прямий шлях утворення єдиного активного коферменту – піридоксаль-5-фосфату.

Разова та добова дози

Для підтримки балансу магнію в людей у типових фізіологічних умовах потрібна добова доза 3,6 мг/кг. FDA рекомендує щоденне пероральне споживання магнію ≈400 мг для чоловіків і 310 мг для жінок віком від 19 до 30 років [1, 46]. Однак доза, що одноразово приймається на добу, не має бути високою, адже, хоча загальне всмоктування магнію збільшується, відносно всмоктування магнію зменшується поступово від 65% за найнижчої дози до 11% за найвищої [47]. Поясненням цього можуть бути вищезазначені особливості всмоктування сполук магнію.

Деякі автори взагалі вважають, що саме дозування та спосіб застосування (невеликі дози протягом дня) визначають біодоступність магнію, а не особливості аніону в солях магнію [29].

Учені Німецького інституту охорони здоров'я з управління ризиками (BfR) виявили, що пероральні добавки розчинних солей магнію >360 мг/добу можуть спричинити діарею [20]; сьогодні в європейських країнах рекомендується приймати не більш як 250 мг магнію на день із розподілом на 2-3 прийоми по 80-100 мг.

Безпека

Бісгліцинати є безпечними; вони вже не одне десятиліття використовуються як форма доставки мінералів до організму в складі дієтичних добавок. Бісгліцинат магнію має відмінний профіль безпеки, тому його можна використовувати також у дітей і вагітних. Бісгліцинат магнію має значення LD50 за перорального прийому 5220 мг/кг маси тіла в щурів, що відповідає 522 мг магнію/кг маси тіла [20].

Гліцин і його солі мають ADI (Acceptable Daily Intake) та дозволені як безпечні харчові добавки [48, 49].

Відсутність негативних наслідків застосування препаратів, що містять магнію гліцинат, підтверджується тривалою присутністю на фармацевтичному ринку та достатньою кількістю клінічних спостережень й експериментальних досліджень.

Що маємо з аптечного асортименту?

З одного боку, перелік широкий. З іншого – вкрай мало доступних пероральних форм бісгліцинату магнію, враховуючи критерії репутації виробників. Саме тому, аналізуючи пропозиції для призначення саплементів магнію, звернули увагу на засіб «МАГНЕЛЬ», який об'єднує в собі гліцинат магнію та піридоксаль-5-фосфат (активну форму вітаміну B₆).

Кожна капсула засобу «МАГНЕЛЬ» містить 75 мг елементарного магнію, що дозволяє ефективно застосовувати дробове вживання (3 рази на добу) для усунення нестачі магнію.

Приймання метаболічно активної форми вітаміну B₆ – піридоксаль-5-фосфату – дає кращий результат, який однозначно важливий тоді, коли застосування звичайного вітаміну B₆ не ефективне.

Висновки

- 1 Пероральні форми магнію гліцинату мають науково обґрунтовану та клінічно підтверджену ефективність завдяки зрозумілим механізмам засвоєння магнію в кишечнику.
- 2 Для пероральних форм магнію раціональним є режим дробового уживання протягом дня середніх доз, що підтверджується теоретичними та експериментальними даними про фармакокінетику солей магнію.
- 3 Безпека препаратів магнію бісгліцинату розширює сферу їхнього застосування.
- 4 Аналізуючи пропозиції для призначення магнію, зверніть увагу на «МАГНЕЛЬ», який містить гліцинат магнію та активну форму вітаміну B₆.

«МАГНЕЛЬ»: більше магнію – менше стресу!

Список літератури знаходиться в редакції.

3

OMNIFARMA

Магнель[®] БІЛЬШЕ МАГНІЮ - МЕНШЕ СТРЕСУ!



**СУЧАСНА КОМБІНАЦІЯ
МАГНІЮ ГЛІЦИНАТУ
ТА АКТИВНОЇ ФОРМИ
ВІТАМІНУ B6
(ПІРИДОКСАЛЬ-5-ФОСФАТ)**

Mg B₆

Гліцинат магнію має вищу засвоюваність у порівнянні з більшістю звичайних сполук магнію, завдяки чому відновлення нестачі (дефіциту) магнію відбувається швидше

Вироблено з німецької субстанції гліцинату магнію
Dr. Paul Lohmann



Дієтна добавка. Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників.
Перед застосуванням необхідно ознайомитися з інструкцією до використання.
Виробник: ТОВ «ОМНІФАРМА», вул. О. Мисюк, буд. 10, приміщення 212, м. Київ, 02141, Україна, тел.: +38 (044) 377-61-14