

Magnézium v pôrodnícťve

E. Dosedla, A. Grendelová

Súhrn

Magnézium (horčík) je štvrtým najčastejším katiónom v ľudskom tele zodpovedným za reguláciu množstva reakcií. Pôsobí ako kofaktor enzýmov metabolizmu glukózy a enzýmov podieľajúcich sa na degradácii nukleových kyselín, proteínov a mastných kyselín, reguluje trans-membránový tok iónov a ovplyvňuje činnosť viacerých enzýmov. V pôrodnícťve sa magnézium používa už celé desaťročia. Prvý raz bolo po-dané v roku 1906 v Nemecku ako prevencia eklamptického záchvatu. Odvtedy je ako antikonvulzívum liečivom prvej voľby v manažmente preeklampsie a eklampsie. Využíva sa aj jeho neuroprotektívny účinok na plod pri hroziacom predčasnóm pôrode (pred ukončeným 32. týždňom gravidity) a na krátkodobé predĺženie tehotenstva (do 48 hod) na podanie antenatálnych kortikosteroidov u tehotných žien medzi 24. – 34. týždňom gravidity, ktorým hrozí riziko predčasného pôrodu v priebehu 7 dní. Americká asociácia na kontrolu liečiv a potravín (US FDA) varuje pred intravenóznym podávaním síranu horečnatého (lat. magnesium sulfuricum, angl. magnesium sulfate) trvajúcim dlhšie než 5 – 7 dní z dôvodu zastavenia predčasného pôrodu. Zaznamenaných bolo 18 prípadov demineralizácie a fraktúr dlhých kostí u novoro-dencov práve po jeho dlhodobom intravenóznom používaní počas **tehotenstva**. Toto obmedzenie sa však nevzťahuje na perorálny príjem magnézia a naďalej sa odporúča jeho používanie v pôrodnícťve za podmienok správnej indikácie a primeranej dĺžky liečby.

Kľúčové slová

magnézium – preeklampsia – antikonvulzívum – tokolyza – neuroprotektívum

Summary

Magnesium in obstetrics. Magnesium is the fourth most common cation in the human body and regulates a number of reactions. It acts as a cofactor for the enzymes of glucose metabolism and for those involved in the degradation of nucleic acids, proteins and fatty acids; it moreover also regulates the transmembrane flow of ions as well as affects the activity of several enzymes. It has been used in obstetrics for decades. Magnesium was first administered to prevent eclamptic seizures in Germany, in 1906. Since then, it has been the first-choice anticonvulsant in the management of preeclampsia and eclampsia. It is also used on account of its neuroprotective effect on the fetus, insofar as there is a risk of preterm delivery (less than 32 weeks of gestation), and for the short-term prolongation of pregnancy (up to 48 hours), in order to allow for the administration of antenatal corticosteroids in pregnant women in week 24 to 34 of pregnancy, who are at risk of preterm delivery, within 7 days. The U.S. Food and Drug Administration warns against intravenous administration of magnesium sulfate, exceeding 5–7 days, to stop preterm labor. There are 18 reported cases of long bone demineralization and fractures in newborns, following a long-term intravenous administration of magnesium sulfate, in pregnancy. This restriction, however, does not apply to orally administered magnesium and its use remains recommended under the conditions of correct indication and appropriate duration of treatment.

Keywords

magnesium – preeclampsia – anticonvulsant – tocolysis – neuroprotection

Magnézium je štvrtým najčastejším katiónom v ľudskom tele a po draslíku druhým katiónom v intracelulárnom priestore [1]. Ako kofaktor ovplyvňuje viac než 300 známych reakcií. Je súčasťou väzby hormónov na receptory, usmerňuje transmembránový tok iónov, reguluje adenylkynázový systém, kontrakcie svalov, neuronálne aktivity, vazomotorický tonus, dráždivosť srdca, uvoľňovanie neurotransmiterov a väzbu vápnika na kalciové kanály [2]. Telo dospelého človeka obsahuje asi 0,043 % (535 – 730 mmol) magnézia, čo predstavuje 22 – 30 g (cca 60 % v skelete, 40 % intracelulárne vo svalovine a v mäkkých tkanivách a 1 % , t. j. 7,5 –

10 mmol, sa nachádza v extracelulárnej tekutine) [1]. Odporúčaná denná dávka je 350 mg pre dospelého muža a 280 mg pre ženu. **Potreba dennej dávky magnézia sa počas tehotenstva a laktácie zvyšuje na 360 – 400 mg.** Ľudské mlieko obsahuje 30 – 40 mg/l magnézia a predpokladá sa, že poskytuje jeho adekvátne množstvo potrebné pre rastúce dojča [3]. Hlavným zdrojom magnézia v potrave sú zelené potraviny ako napríklad špenát, či niektoré strukoviny ako hrach a fazuľa, ďalej orechy, semenka [1]. Voda môže byť cenným zdrojom magnézia, ale veľmi záleží na miestnych pomeroch a zdroji vody [4].

METABOLIZMUS MAGNÉZIA

Magnézium sa vstrebáva v celej dĺžke tenkého a hrubého čreva (11 – 65 %), pričom **najväčšia časť sa vstrebáva práve v jejunu a ileu. Zvyšok nevstrebáneho magnézia sa vylučuje stolicou** [1]. **Na regulácii magneziémie sa podieľajú predovšetkým obličky.** Exkrečná kapacita obličiek sa pohybuje v širokých medziach [3]. Hlavný vplyv na reguláciu hladiny magnézia v obličkách má samotná koncentrácia Mg^{2+} v tubulárnych bunkách, ale mechanizmus tejto regulácie nie je celkom jasný. Reguláciu magnézieho metabolizmu zrejme ovplyvňuje i rad hormónov, avšak prvoradý nie je ich vplyv na

magnézium. Parathormón znižuje vylučovanie Mg^{2+} a aldosterón naopak zvyšuje jeho vylučovanie močom [1]. Koncentrácia magnézia v organizme sa udržiava na konštantnej úrovni. **Stanovenie množstva magnézia v organizme však zostáva naďalej problematické vzhľadom na to, že ide o intracelulárny kation a jeho koncentrácia v sére predstavuje len zlomok celkového množstva a je predmetom striktnej homeostatickej regulácie. V praxi to znamená, že hladina magnézia v sére je len veľmi necitlivým ukazovateľom skutočného množstva magnézia v organizme.** Pre nedostatok jednoduchých a spoľahlivých metód na stanovenie celkového množstva bol navrhnutý **magnéziový záťažový test**. Podstatou testu je intravenózne podanie 5 – 30 mmol magnézia v infúzii počas niekoľkých hodín, pričom sa meria jeho obsah v moči v priebehu nasledujúcich 24 hod. Z rozdielu medzi prijatým a vylúčeným magnéziom sa vypočítava množstvo zadržaného magnézia a deficit sa prejaví jeho vyššou retenciou. Vylučovanie magnézia však ovplyvňuje aj jeho príjem v strave a bazálna exkrécia v moči a stolici. Záťažový test je taktiež časovo náročný a vyžaduje hospitalizáciu. Väčšiu výpovednú hodnotu ako celková koncentrácia magnézia v plazme má stanovenie koncentrácie ionizovaného magnézia v sére [5].

Stavy nedostatku magnézia môžeme rozdeliť na základe dvoch prístupov:

I. Obmedzený príjem, zvýšené straty a spotreba

- Nedostatočný príjem* – podvýživa, nevyvážená strava, voda a pôda s nedostatkom minerálov, parenterálna výživa s nedostatočnou suplementáciou magnézia.
- Zvýšené straty* – hnačky, vracanie, diabetes mellitus, zvýšené potenie, alkoholizmus, znížená resorpcia, lieky (diuretiká, gentamicín, amphotericín B, cisplatina, kortikosteroidy, cyklosporín, acidóza, hyperaldosteronizmus).
- Zvýšená spotreba* – chronický stres, trauma, vrcholové športovanie,

Tab. 1. Interakcia liekov s metabolizmom magnézia.

Liek	Možná interakcia
thiazidové diuretiká onkologické lieky (cisplatina) antibiotiká (gentamicín, cyklosporín, amphotericín)	zvyšovanie straty magnézia močom dlhodobé užívanie môže viesť k deplécii magnézia
tetracyklínové antibiotiká	magnézium sa v čreve viaže na tetracyklín a znižuje jeho absorpciu
antacidá a laxatíva obsahujúce magnézium	mnohé antacidá a laxatíva obsahujú magnézium, nadužívanie môže viesť k hypermagneziémii

nadmerný rast, hypertyreóza, tehotenstvo, dojčenie.

II. Prejav orgánového ochorenia

- Gastrointestinálne ochorenie* – enteritída, kolitída, malabsorpcia.
- Renálne ochorenie* – polyúria, akútne a chronické obličkové zlyhanie.
- Endokrinné ochorenie* – hyperaldosteronizmus, tyreotoxikóza, hyperparatyroidizmus.
- Ochorenia pečene a pankreasu* – cirhóza, pankreatitída.

Deplécia je porucha regulácie metabolizmu magnézia. Deficit je porucha spojená buď s nedostatočným príjmom magnézia, jeho zvýšenou potrebou, či zvýšenou exkréciou obličkami (napríklad ako prejav orgánového ochorenia) [1]. Hypomagneziémia iba konštatuje zníženú koncentráciu magnézia v plazme (v sére) $< 0,70$ mmol/l [2]. Deplécia ani deficit nemusia byť spojené s hypomagneziémiou [1].

Nedostatok magnézia sa pozoruje u 10 – 20 % pacientov hospitalizovaných na oddelení internej medicíny (ICU) a u 60 % pacientov na jednotkách intenzívnej starostlivosti (JIS). Pritom u 7 % pacientov sa pozoruje ketoacidóza, 30 % je prijatých na neonatálnu ICU a až 70 % pacientov je po koronárnej revaskularizácii. Prítomnosť hypomagneziémie u pacientov na chirurgickej ICU sa spája so zvýšenou mortalitou. Klinické známky sú nešpecifické, ale často sú spojené s arytmiou, redukciami kardiálneho indexu, redukciami neu-

romuskulárnej excitability, zmätenosťou, záchvatmi a psychózami. Je zároveň hlavnou príčinou refraktérnej hypokaliémie. **U kriticky chorých pacientov sa prejavuje tendencia rozvoja hypomagneziémie z viacerých dôvodov, a to nedostatočný príjem, zvýšené straty a redistribúcia v tele. Hlavnou príčinou je užívanie diuretik a hypomagneziémia je prítomná až u 50 % pacientov, ktorí chronicky užívajú furosemid.** Medzi ďalšie možné príčiny patrí totálna parenterálna výživa, pankreatitída, popáleniny, extrakorporálna cirkulácia, lieky, akútna tubulárna nekróza a hypoparatyroidizmus (tab. 1).

Súčasťou liečby je správna diagnostika príčiny a intravenózna suplementácia magnézia. Odporúča sa podanie 6 g magnézia v priebehu 24 hod [2].

Stres sa považuje za významnú zložku nedostatku magnézia, pretože vyplavovanie catecholamínov v dôsledku stresu stimuluje enzýmové systémy závislé od magnézia.

Akútne pôsobenie alkoholu zvyšuje diurézu a renálnu exkréciu magnézia. Pri **chronickom alkoholizme** dominuje znížený prívod magnézia a sekundárny hyperaldosteronizmus vedúci k magnéziovej deplécii.

Symptómy magnéziového deficitu pri **diabete** sa líšia podľa klinickej formy diabete. Nedostatok magnézia u diabetikov je typickým príkladom deficitu vzniknutého depléciou. V porovnaní s jednoduchým nedostatkom magnézia nemôže byť táto strata vyrovnaná zvýšením jeho

prívodu. Diabetes mellitus často spre-
vádza hypermagneziúria. Čím vyššia je
potrebná dávka inzulínu, tým výraznej-
šia je hypomagneziémia a magneziúria.
**Hypomagneziémia je tým horšia, čím
horšie je kompenzovaný diabetes.**
Ďalej prichádza do úvahy nedostatok
kalčia a fosfátov, ktoré sú samy osebe
príčinou nedostatku magnézia [1].

HYPOMAGNEZIÉMIA V TEHOTENSTVE

**Hladina magnézia počas tehotenstva
klesá približne o 10 %, pričom najniž-
šie hodnoty dosahuje medzi 24. – 30.
týždňom gravidity v dôsledku par-
ciálnej dilúcie a expanzie extrace-
lulárneho priestoru a parciálne pre-
absolútny deficit magnézia** [3]. V teho-
tenstve je zvýšená spotreba magnézia,
s rastom plodu stúpajú nároky na jeho
spotrebu na stavbu orgánov, tvorbu
kostí a vývoj CNS. Súčasne sa zvyšuje vy-
lučovanie magnézia obličkami matky, čo
môže deficit ešte prehĺbiť.

Dôsledkom manifestného nedostatku
magnézia môže byť:

1. zvýšené riziko potratu – predčasný
pôrod (inkompetencia kľčka mater-
nice, predčasný odtok plodovej vody)
2. placentárna insuficiencia a hypotrofi-
zácia plodu,
3. rozvoj gestózy u matky,
4. zvýšené riziko astmy a ekzémov
u novorodencov [1].

ÚČINKY MAGNÉZIA Placentárna insuficiencia a fetálna hypotrofia

**Deficit magnézia môže prispievať
k placentárnej insuficiencii a k vývoju
preeklampsie**, keďže prispieva k vzniku
spazmu uterínnej artérie a rastovej re-
tardácie plodu a zároveň zohráva rozho-
dujúcu regulačnú úlohu pri syntéze pro-
staglandínov. **Nedostatok magnézia
sa tiež spája s predčasným pôrodom
a zvýšenou incidenciou kŕčov v no-
hách počas tehotenstva.** Môže viesť aj
k permanentnému poškodeniu nenaro-
deného dieťaťa vzhľadom na to, že pri
jeho nedostatku evidujeme rastovú retar-

dáciu zvierat, ako aj zvýšenú incidenciu
abnormálneho metabolizmu tuku, inzu-
línovej rezistencie a diabetu na zvieracích
modeloch. **Objavili sa aj štúdie asociu-
júce nedostatok magnézia so syndró-
mom náhleho úmrtia dojčiat** [3].

Gestóza a preeklampsia

Možná úloha deficitu magnézia v ge-
néze vzniku preeklampsie je predme-
tom mnohých debát. Príčina tehotenskej
gestózy nie je doposiaľ známa. Nedosta-
tok magnézia by mohol byť súčasťou jej
patogenézy. **Gestózu zvyčajne spre-
vádza fetoplacentárna insuficiencia
a následná hypotrofia plodu** [1]. Tento
stav možno pozitívne ovplyvniť apliká-
ciou magnézia. **Vysoké dávky magné-
zia vedú k relaxácii maternice, dilatá-
cii ciev a k zlepšeniu perfúzie.** Rovnako
bolo potvrdené, že vysoké dávky mag-
nézia **nepriamo zabraňujú agregá-
cii trombocytov**, čo môže pozitívne
ovplyvniť rozvoj diseminovanej intra-
vaskulárnej koagulácie. Štúdie na ov-
ciach s hypertenziou indukovanou te-
hotenstvom preukázali vyšší arteriálny
tlak a nižšiu pôrodnú hmotnosť než boli
dané hodnoty pri ovciach kŕmených po-
travou s deficitom magnézia [3].

Bullarbo et al v prospektívnej rando-
mizovanej zaslepenej štúdií podávali
300 mg magnézia tehotným ženám od
25. gestačného týždňa. Priemerný diasto-
lický tlak v 37. gestačnom týždni bol sig-
nifikantne nižší, rovnako ako aj vzostup
tlaku o 15 mmHg v porovnaní so skupi-
nou tehotných žien s placebom. Došli
k záveru, že magnézium sa podieľa na
regulácii krvného tlaku a jeho nedosta-
tok môže viesť k vzostupu diastolického
tlaku [6]. Naopak, autori Seydoux et al zis-
tili, že nedostatok magnézia nemá žiaden
vplyv na preeklampsiu a nezohráva kau-
zálnu úlohu v genéze jej vzniku [7].

Neuroprotektívne účinky

Niekoľko randomizovaných kontrolova-
ných štúdií s placebom preukázalo **účín-
nosť magnézia ako súčasti profylaxie
u tehotných žien s hroziacim predčas-
ným pôrodom.** Síran horečnatý znižuje
riziko detskej mozgovej obrny u prežívaj-

úcich novorodencov [8]. Odporúčani je
viacero, ale zhodujú sa v týchto bodoch:

Profylaxia by sa mala vykonávať:

1. medzi 23. + 0. až 30. + 0. týždňom
tehotenstva,
2. u žien s pravidelnou kontrakčnou čin-
nosťou s predpokladaným pôrodom
do nasledujúcich 12 hod,
3. po predčasnom odtoku plodovej vody,
4. pri preukázanej cervikálnej insuficien-
cii s pravdepodobnosťou pôrodu do
12 hodín,
5. pri plánovanom ukončení veľmi nezre-
lého tehotenstva z inej indikácie [1,9].

Tokolytický účinok

Prvý zápis o použití magnézia v pôro-
dníctve siaha do roku 1925, keď sa použilo
na prevenciu záchvatov pri eklampsii.
Pritchard ho neskôr popularizoval v roku
1955. Následne sa úspešne používalo
ako tokolytikum [3].

**V roku 2013 US FDA zmenila kla-
sifikáciu intravenózneho magné-
zium sulfátu z bezpečnostnej kate-
górie A do kategórie D** (kategorizácia
podľa Americkej liekovej agentúry FDA).
Zmena bola vykonaná **na základe obáv
zo vzniku fetálnej a neonatálnej de-
mineralizácie a fraktúr, ktoré sa spá-
jali s dlhodobou intrauterinnou ex-
pozíciou plodu síranom horečnatým.**

V systéme hlásenia nežiaducich udalostí
bolo zaznamenaných 18 prípadov fetál-
nej a neonatálnej demineralizácie a frak-
túr dlhých kostí, pričom dĺžka prenatal-
nej expozície síranom horečnatým bola
v priemere 9,6 týždňa s priemernou dáv-
kou 3 700 g, čo je v súčasnosti omnoho
viac a dlhšie, ako sa odporúča. Magné-
zium sa používa už po celé desaťročia
a tisíce žien sa zúčastnilo rôznych štúdií,
pričom žiadna z nich neprišla s podob-
ným zistením. Napriek týmto záverom
Americké kolégium pôrodníkov a gynecológov
(The American College of Ob-
stetricians and Gynecologists) a Spoloč-
nosť pre materno-fetálnu medicínu (The
Society for Maternal-Fetal Medicine) na-
ďalej **odporúča krátkodobé podáva-
nie (zvyčajne menej ako 48 hod) sí-
ranu horečnatého v odôvodnených
prípadoch**, ako sú:

- a) prevencia a liečba záchvatov u žien s preeklampsiou a eklampsiou
- b) fetálna neuroprotektia pri hroziacom predčasnom pôrode (pred ukončením 32. gestačného týždňa)
- c) krátkodobé predĺženie tehotenstva na podanie antenatálnych kortikosteroidov u tehotných žien medzi 24. – 34. týždňom gravidity, ktorým hrozí riziko predčasného pôrodu v priebehu siedmich dní [10].

Toto obmedzenie sa však nijako nevzťahuje na perorálne užívanie magnézia.

V dnešnej dobe je tendencia vykonávať tokolýzu pomocou látok ovplyvňujúcich receptory oxytocínu. Pre ich vysokú cenu sa však v praxi častejšie používajú beta-2-mimetiká. Betamimetiká majú výrazné nežiaduce účinky predovšetkým na srdce. **Pomocou magnézia je však možné pri tokolýze betamimetikami dosiahnuť lepšiu toleranciu tokolytickej liečby a myokard je chránený pred zvýšeným prívodom kalcia.** Magnézium môže mať vplyv na zníženie potreby betamimetík, rovnako ako môže zabrániť vzniku tolerancie pri dlhodobej tokolýze betamimetikami. Dĺžka podávania magnéziu sulfátu i.v. by ani v tejto indikácii nemala prekročiť 5 – 7 dní [1,11].

Prevencia vzniku astmy a ekzému

Faktory zodpovedné za vznik alergií v ranom detstve neboli nikdy celkom objasnené. Mnohé štúdie sa preto zamerali na ich identifikáciu na vypracova-

nie odporúčaní pre prevenciu senzibilizácie u vysokorizikových a atopických detí. Štúdia Nwaru et al sa zamerala na vplyv užívania antioxidantov počas tehotenstva za predpokladu, že sa ich znížený príjem podieľa na vzniku alergií. Ich pozitívny účinok sa však nepotvrdil rovnako ako nízkoalergénová diéta, či zlé stravovacie návyky počas tehotenstva a dojčenia. Naopak, prekvapujúco sa **potvrdil pozitívny efekt užívania magnézia počas tehotenstva v rámci prevencie vzniku atopického ekzému u detí** [12].

ZÁVER

Magnézium je esenciálny minerál nevyhnutný pre život. Podieľa sa na množstve metabolických pochodov. Deficit magnézia môže viesť k vzniku mnohých patologických procesov a patrí medzi najčastejšie nediagnostikované elektrolytové poruchy, pretože prejavy jeho nedostatku sú nešpecifické. **V tehotenstve je jeho potreba zvýšená a jeho nedostatok môže mať vážne dôsledky. Je preto dôležité zvážiť suplementáciu na prevenciu vzniku deficitu u rizikových pacientok a liečiť deficit, ak už k nemu došlo. Perorálna suplementácia sa považuje za bezpečnú, kým intravenózne podávanie má významné obmedzenia a dĺžka takejto liečby by nemala prekročiť 5 – 7 dní.**

Literatúra

1. Calda P. Suplementácia magnézia v pôrodníctve a gynekológii. Actual Gyn 2013; 5: 81–90.
2. Barbosa FT, Barbosa LT, Jucá MJ et al. Application of magnesium sulfate in obstetrics and anesthesia. Rev Bras Anesthesiol 2010; 60(1): 104–110.

3. James MF. Magnesium in obstetrics. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2010; 24(3): 327–337.
4. Anne K. Magnesium and Calcium in Drinking water and heart diseases. In: Nriagu JO (ed.) Encyclopedia of Environmental Health. Amsterdam: Elsevier 2011: 535–544.
5. Wälti MK, Walczyk T, Zimmermann MB et al. Urinary excretion of an intravenous 26Mg dose as an indicator of marginal magnesium deficiency in adults. Eur J Clin Nutr 2006; 60(2): 147–154.
6. Bullarbo M, Ödman N, Nestler A et al. Magnesium supplementation to prevent high blood pressure in pregnancy: a randomised placebo control trial. Ach Gynecol Obstet 2013; 288(6): 1269–1274.
7. Seydoux J, Girardin E, Paunier L et al. Serum and intracellular magnesium during normal pregnancy and in patients with pre-eclampsia. Br J Obstet Gynaecol 1992; 99(3): 207–211.
8. Rouse DJ, Gibbins KJ. Magnesium sulfate for cerebral palsy prevention. Semin Perinathol 2013; 37(6): 414–416.
9. Doyle LW, Crowther CA, Middleton P et al. Magnesium sulphate for women at risk of preterm birth for neuroprotection of the fetus. Cochrane Database Syst Rev 2009; (1): CD004661.
10. The American college of obstetricians and Gynecologists Committee on Obstetrics Practise Society for Maternal-Fetal Medicine. Committee Opinion No. 573. Magnesium sulfate use in obstetrics. Obstet Gynecol 2013; 122(3): 727–728.
11. Haas DM, Benjamin T, Sawyer R et al. Short-term tocolytics for preterm delivery – current perspectives. Int J Womens Health 2014; 6: 343–349.
12. Nwaru BI, Erkkola M, Ahonen S et al. Intake of antioxidants during pregnancy and the risk of allergies and asthma in the offspring. Eur J Clin Nutr 2011; 65(8): 937–943.

MUDr. Erik Dosedla
MUDr. Andrea Grendelová
 Gynekologicko-pôrodnická klinika,
 Nemocnica Košice-Šaca a.s.
 edosedla@nemocnicasaca.sk