

# Pronalaženje dokaza o djelotvornosti i sigurnosti primjene magnezija u liječenju grčeva skeletnih mišića: sustavni pregled literature

---

**Begić, Bernarda**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2017**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Split, Faculty of Chemistry and Technology / Sveučilište u Splitu, Kemijsko-tehnološki fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:167:790510>

*Rights / Prava:* [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom](#).

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-11-05**

*Repository / Repozitorij:*

[Repository of the Faculty of chemistry and technology - University of Split](#)



**SVEUČILIŠTE U SPLITU**  
**KEMIJSKO-TEHNOLOŠKI FAKULTET**  
**I**  
**MEDICINSKI FAKULTET**

**Bernarda Begić**

**PRONALAZENJE DOKAZA O DJELOTVORNOSTI I SIGURNOSTI**  
**PRIMJENE MAGNEZIJA U LIJEČENJU GRČEVA SKELETNIH MIŠIĆA:**  
**„SUSTAVNI“ PREGLED LITERATURE**

**Diplomski rad**

**Akadska godina: 2016. / 2017.**

**Mentor:**

**prof. dr. sc. Darko Modun**

**Split, listopad 2017.**

**SVEUČILIŠTE U SPLITU**  
**KEMIJSKO-TEHNOLOŠKI FAKULTET**  
**I**  
**MEDICINSKI FAKULTET**

**Bernarda Begić**

**PRONALAZENJE DOKAZA O DJELOTVORNOSTI I SIGURNOSTI**  
**PRIMJENE MAGNEZIJA U LIJEČENJU GRČEVA SKELETNIH MIŠIĆA:**  
**„SUSTAVNI“ PREGLED LITERATURE**

**Diplomski rad**

**Akadska godina: 2016. / 2017.**

**Mentor:**

**prof. dr. sc. Darko Modun**

**Split, listopad 2017.**

## TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA

DIPLOMSKI RAD

**Kemijско-tehnološki fakultet i Medicinski fakultet  
Integrirani preddiplomski i diplomski studij FARMACIJA  
Sveučilište u Splitu, Republika Hrvatska**

**Znanstveno područje:** Biomedicinske znanosti

**Znanstveno polje:** Farmacija

**Nastavni predmet:**

**Tema rada** je prihvaćena na sjednici Vijeća studija Farmacija te potvrđena na sjednici Fakultetskog vijeća Kemijско-tehnološkog fakulteta i sjednici fakultetskog vijeća Medicinskog fakulteta

**Mentor:** prof. dr. sc. Darko Modun

**Pomoć pri izradi:**

### **PRONALAZENJE DOKAZA O DJELOTVORNOSTI I SIGURNOSTI PRIMJENE MAGNEZIJA U LIJEČENJU GRČEVA SKELETNIH MIŠIĆA: „SUSTAVNI“ PREGLED LITERATURE**

Bernarda Begić, broj indeksa: 89

**Sažetak:**

**Cilj istraživanja:** Pronaći najbolje dokaze o djelotvornosti i sigurnosti magnezija u svrhu liječenja grčeva skeletnih mišića.

**Materijal i metode:** Prvo je pronađen Cochrane sustavni pregled na stranici Cochrane knjižnice. Pretražene su ostale baze, DARE, CENTRAL i MEDLINE u svrhu pronalaska novih sustavnih pregleda i randomiziranih kontroliranih pokusa (RCTs). Nakon odabira sustavnog pregleda koji ima iste ulazne i izlazne kriterije kao i Cochrane sustavni pregled, provedena je procjena kvalitete sustavnih pregleda koristeći R-AMSTAR kriterije.

**Rezultati:** U Cochrane sustavnom pregledu uključene su četiri studije (N=322) koje su istraživale djelotvornost magnezija kod idiopatskih grčeva, a tri studije (N=202) su pratile djelotvornost magnezija kod grčeva povezanih s trudnoćom. Učinak magnezija u usporedbi sa placeboom kod idiopatskih grčeva (uglavnom kod starijih odraslih osoba), nije bio statistički značajan. Primarni ishod uključuje, postotnu promjenu u broju grčeva po tjednu u četiri tjedna (-3,93%, 95% CI -21,12 do 13,26, umjerena kvaliteta dokaza) i razlika u broju grčeva po tjednu u četiri tjedna (0,01 grčevi tjedno, 95% CI -0,52 do 0,55, umjerena kvaliteta dokaza). Postotna promjena u broju grčeva i razlika u broju grčeva, bila je mala i statistički neznčajna. Djelotvornosti magnezija kod grčeva skeletnih mišića u trudnica, bila je nejasna i proturječna. Učestalost nuspojava kod primjene oralnog magnezija je niska i minimalno različita od placeboa (s mogućom iznimkom proljeva). Intravenska primjena magnezija izazvala je osjećaj peckanja na mjestu primjene kod polovice pacijenata u usporedbi s placeboom, te mali broj pacijenata je imao asimptomatsku hipotenziju ili vrtoglavicu. Drugi sustavni pregled istražuje grčeve skeletnih mišića kod trudnica i prikladnu terapiju. Obradeno je 6 randomiziranih sustavnih pokusa, od kojih se četiri odnose na djelotvornost magnezija kod grčeva skeletnih mišića izazvanih trudnoćom. Dvije studije su pokazale terapijsku učinkovitost magnezija kod grčeva skeletnih mišića povezanih sa trudnoćom, dok dvije studije nisu pronašle nikakve razlike u usporedbi s placeboom ili bez liječenja. Napravljena je procjena kvalitete sustavnih pregleda pomoću R-AMSTAR kriterija. Cochrane sustavni pregled ima 42 od ukupno 44 boda, a drugi sustavni pregled dobio je 40 bodova. S obzirom na sličan broj bodova, sustavni pregledi dolaze do istog zaključka.

**Zaključak:** Dokazi o terapijskom korištenju magnezija kod idiopatskih grčeva skeletnih mišića ili sekundarnih grčeva, koji se javljaju u trudnoći, su ograničeni i proturječni. Na temelju ovog zaključka nije opravdano rutinsko korištenje magnezija kod grčeva skeletnih mišića.

**Ključne riječi:** magnesium, muscle cramp(s), muscle contraction(s), muscle spasm(s), charley horse(s), charlie horse(s) i EAMC

**Rad sadrži:** 78 stranica, 6 slika, 2 tablice, 0 priloga, 74 literaturnih referenci

**Jezik izvornika:** hrvatski

**Sastav Povjerenstva za obranu:**

1. prof. dr. sc. Zoran Valić
2. prof. dr. sc. Maja Valić
3. prof. dr. sc. Darko Modun - član-mentor

**Datum obrane:** ( listopada 2017.)

**Rad je u tiskanom i elektroničkom (pdf format) obliku pohranjen** u Knjižnici Kemijsko-tehnološkog fakulteta Split, Ruđera Boškovića 35 i Medicinskog fakulteta Split, Šoltanska 2.

## BASIC DOCUMENTATION CARD

GRADUATE THESIS

**Faculty of Chemistry and Technology and School of Medicine  
Integrated Undergraduate and Graduate Study of Pharmacy  
University of Splitu, Croatia**

**Scientific area:** Biomedical sciences

**Scientific field:** Pharmacy

**Course title:**

**Thesis subject** was approved by Council of Integrated Undergraduate and Graduate Study of Pharmacy, session no. as well as by Faculty Council of Faculty of Chemistry and Technology, session no. and Faculty Council of School of Medicine, session no.

**Mentor:** Darko Modun, MD, PhD, prof.

**Technical assistance:**

### FINDING EVIDENCE OF EFFICACY AND SAFETY OF MAGNESIUM FOR SKELETAL MUSCLE CRAMPS: SYSTEMATIC REVIEW APPROACH

Bernarda Begić, index number: 89

#### Summary:

**Objectives:** To find the best evidence of efficiency and safety of magnesium supplementation in correlation with treating muscular cramps.

**Material and methods:** At first it was found Cochrane systematic review on the Cochrane library web page. Other databases were researched: DARE, CENTRAL and MEDLINE to found new systematic reviews and randomised controlled trials (RCTs). After selection systematic review that has the same inclusion and exclusion criteria as Cochrane systematic review, it was conducted quality assessment of systematic reviews using R-AMSTAR checklist.

**Results:** In Cochrane systematic review are included four studies (N=322) that researched magnesium efficiency with idiopathic cramps, and three studies (N=202) were monitoring effectiveness of the magnesium with cramps related with pregnancy. Effect of the magnesium versus placebo on idiopathic cramps, was not statistically significant. The primary endpoint includes, percentage change in the number of cramps per week at four weeks (-3.93%, 95% CI -21.12 to 13.26, moderate quality evidence) and the difference in the number of cramps per week at four weeks (0.01 cramps/week, 95% CI -0.52 to 0.55, moderate quality evidence). Percentage change in the number of cramps and the difference in the number of cramps per week at four weeks, were small, not statistically significant. Effect of the magnesium on idiopathic muscle cramps in pregnancy-associated cramps is vague, and contradictory. Consistency of side effects of oral magnesium were low and minimally different then placebo (with the possible exception of diarrhoea). Intravenous application of magnesium cause burning sensation at the IV site in half of patients and a small number of patients had asymptomatic hypotension or dizziness. Other systematic review is researching pregnancy-associated cramps and appropriate therapy. It was conducted six randomised controlled trials, four of them are researching the magnesium effectiveness in pregnancy-associated muscle cramps. Two studies showed that therapy magnesium is efficiency in pregnancy-associated cramps with cramps during pregnancy, while other two studies didn't show any difference between treatment with magnesium, placebo or without any treatment. It was conducted quality assessment of systematic reviews using R-AMSTAR checklist. Cochrane systematic review had 42 of possible 44 points, and other systematic review had 40 points. Considering the similar number of points, systematic review lead to the same conclusion.

**Conclusion:** Evidence of magnesium supplementation therapy on idiopathic skeletal muscle cramps or pregnancy-associated cramps were limited and contradictory. Based on this conclusion it is not justified to use magnesium for muscular cramps.

**Key words:** magnesium, muscle cramp(s), muscle contraction(s), muscle spasm(s), charley horse(s), charlie horse(s) and EAMC

**Thesis contains:** 78 pages, 6 figures, 2 tables, 0 supplements, 74 references

**Original in:** Croatian

**Defence committee:**

1. Zoran Valić, MD, PhD, prof.
2. Maja Valić, MD, PhD, prof.
3. Darko Modun, MD, PhD, prof. mentor

**Defence date:** (October 2017.)

**Printed and electronic (pdf format) version of thesis is deposited in** Library of Faculty of Chemistry and Technology Split, Ruđera Boškovića 35 and Library of School of Medicine, Šoltanska 2.

## SADRŽAJ

<b>1. UVOD .....</b>	<b>1</b>
1.1. Magnezij .....	2
1.2. Uloga magnezija u organizmu .....	2
1.3. Magnezij u hrani i piću .....	2
1.4. Doziranje .....	3
1.5. Oblici magnezija.....	3
1.6. Raspodjela magnezija u organizmu .....	4
1.7. Apsorpcija magnezija .....	5
1.8. Uloga bubrega u izlučivanju magnezija .....	6
1.9. Upotreba magnezija .....	7
1.10. Hipermagnezija.....	10
1.11. Hipomagnezija.....	10
1.12.Grčevi skeletnih mišića .....	11
<b>2. CILJ ISTRAŽIVANJA .....</b>	<b>15</b>
<b>3. MATERIJALI I METODE .....</b>	<b>17</b>
3.1. Kriteriji odabira studija Cochrane sustavnog pregleda.....	19
3.2. Metode pretraživanja za identifikaciju studija.....	21
3.3. Analiza podataka.....	21
3.4. Kvaliteta sustavnih pregleda.....	24
<b>4. REZULTATI .....</b>	<b>32</b>
4.1. Rezultati Cochrane sustavnog pregleda.....	33
4.2. Pretraživanje literature objavljene nakon Cochrane sustavnog pregleda .....	52
4.3. R- AMSTAR procjena sustavnih pregleda .....	55
<b>5. RASPRAVA .....</b>	<b>56</b>
<b>6. ZAKLJUČCI .....</b>	<b>60</b>



<b>7. POPIS CITIRANE LITERATURE .....</b>	<b>62</b>
<b>8. SAŽETAK .....</b>	<b>69</b>
<b>9. SUMMARY .....</b>	<b>71</b>
<b>10. POPIS KRATICA.....</b>	<b>74</b>
<b>11. ŽIVOTOPIS.....</b>	<b>76</b>



## 1.1. Magnezij

Magnezij je osmi najčešći element Zemljine kore i najčešće je vezan unutar mineralnih taloga, na primjer kao magnezit (magnezijev karbonat  $[\text{MgCO}_3]$ ) i dolomit (mješavina kalcijevog i magnezijevog karbonata  $[\text{CaCO}_3 \times \text{MgCO}_3]$ ) (1). Drugi je najbogatiji element u hidrosferi (prvi je natrij) (2), te je ujedno i najbogatiji izvor biološki raspoloživog magnezija. U moru, koncentracija magnezija je  $\sim 55 \text{ mmol/L}$ , a u Mrtvom moru kao ekstremni primjer pokazalo se da je koncentracija magnezija  $198 \text{ mmol/L}$  (1).

## 1.2. Uloga magnezija u organizmu

Magnezij je četvrti najzastupljeniji kation u ljudskom tijelu ( $\text{Ca} > \text{K} > \text{Na} > \text{Mg}$ ) (2), te drugi najzastupljeniji unutarstanični kation nakon kalija (3). Uključen je u brojne biološke procese uključujući stanični ciklus, regulaciju staničnih kanala, aktivnost ATPaze, metaboličku regulaciju, te se procjenjuje da sudjeluje u 350 enzimskih reakcija izravno ili neizravno (4). Potreban je za sintezu DNA, RNA i sintezu proteina. Štoviše, magnezij je neophodan za regulaciju mišićne kontrakcije, krvnog tlaka, metabolizma inzulina, vazomotornog tonusa, prijenosa živčanog impulsa i neuromuskularne provodljivosti. Neravnoteža magnezija kao što je hipomagnezemija ili hipermagnezemija može rezultirati neželjenim neuromuskularnim, srčanim ili živčanim poremećajima (5).

## 1.3. Magnezij u hrani i piću

Magnezij je široko rasprostranjen u biljnoj i životinjskoj hrani. Najbolji izvori magnezija su zeleno lisnato povrće (špinat, kelj) i mahunarke (6). Orašasti plodovi, sjemenke i neprerađene žitarice također su bogate magnezijem. Voće, meso i riba imaju srednju koncentraciju magnezija. Niska koncentracija magnezija se nalazi u mliječnim proizvodima (1).

Mineralna i flaširana voda također može biti izvor magnezija, ali količina magnezija u vodi varira o izvoru i marki (u rasponu od  $1 \text{ mg/L}$  do više od  $120 \text{ mg/L}$ ) (7). Voda je promjenjivi izvor unosa. Obično, voda s povećanom "tvrdoćom" ima veću koncentraciju magnezijevih soli (8).

#### 1.4. Doziranje

Promatranjem zdrave populacije u devet članica Europske Unije (Finska, Francuska, Njemačka, Italija, Nizozemska, Švedska, Ujedinjeno Kraljevstvo, Irska i Latvija) napravljen je preporučeni dnevni unos magnezija od strane EFSA-e (*European Food Safety Authority*).

Za odrasle, preporučeni dnevni unos (RDA) magnezija je postavljen na 350 mg/dan za muškarce i 300 mg/dan za žene. Za djecu od 1 do 3 godine preporučeni dnevni unos magnezija je 170 mg/dan za oba spola. Za djecu od 3 do 10 godina, RDA za magnezij iznosi 230 mg/dan za oba spola. Za djecu od 10 do 18 godina, RDA za magnezij iznosi 300 mg dnevno za dječake i 250 mg/dan za djevojčice. Za trudnice i dojilje EFSA smatra da nema dokaza za povećanu potrebu za magnezijem, a za njih je postavljen isti RDA kao i za žene koje nisu trudne i ne doje (9). (Slika 1.)

DOB / SPOL	PREPORUČENE DNEVNE DOZE MAGNEZIJA
Muškarci	350 mg
Žene	300 mg
Dječaci (od 10 do 18 godina)	300 mg
Djevojčice (od 10 do 18 godina)	250 mg
Djeca (od 3 do 10 godina)	230 mg
Djeca (od 1 do 3 godine)	170 mg

Slika 1. Preporučeni dnevni unos magnezija s obzirom na dob (9).

#### 1.5. Oblici magnezija

Magnezij je dostupan u obliku magnezijevog oksida, magnezijevog klorida, magnezijevog citrata, magnezijevog sulfata, magnezijevog taurata, magnezijevog orotata, magnezijevog aspartata, magnezijevog glicinata, magnezijevog glukonata i sl (10).

Magnezijev oksid je najčešće korištena magnezijeva sol zbog pristupačnosti i cijene. Iako magnezijev oksid sadrži oko 60% elementarnog magnezija, apsorbira se samo oko 4% (12

mg u tableti od 500 mg) (11). Magnezijev hidroksid je antacid. Djeluje neutralizirajući kiselinu u želucu i potiče rad probave. Bioraspoloživost magnezijevog hidroksida je 15% (12).

Visoku bioraspoloživost imaju organske magnezijeve soli, kao što su magnezijev citrat, glukonat, orotat ili aspartat (5). Jedna studija je dokazala najbolju biodostupnost magnezijevog aspartata u odnosu na druge magnezijeve soli, ali u studiji nisu bili uključeni magnezijev citrat i magnezijev glukonat (13).

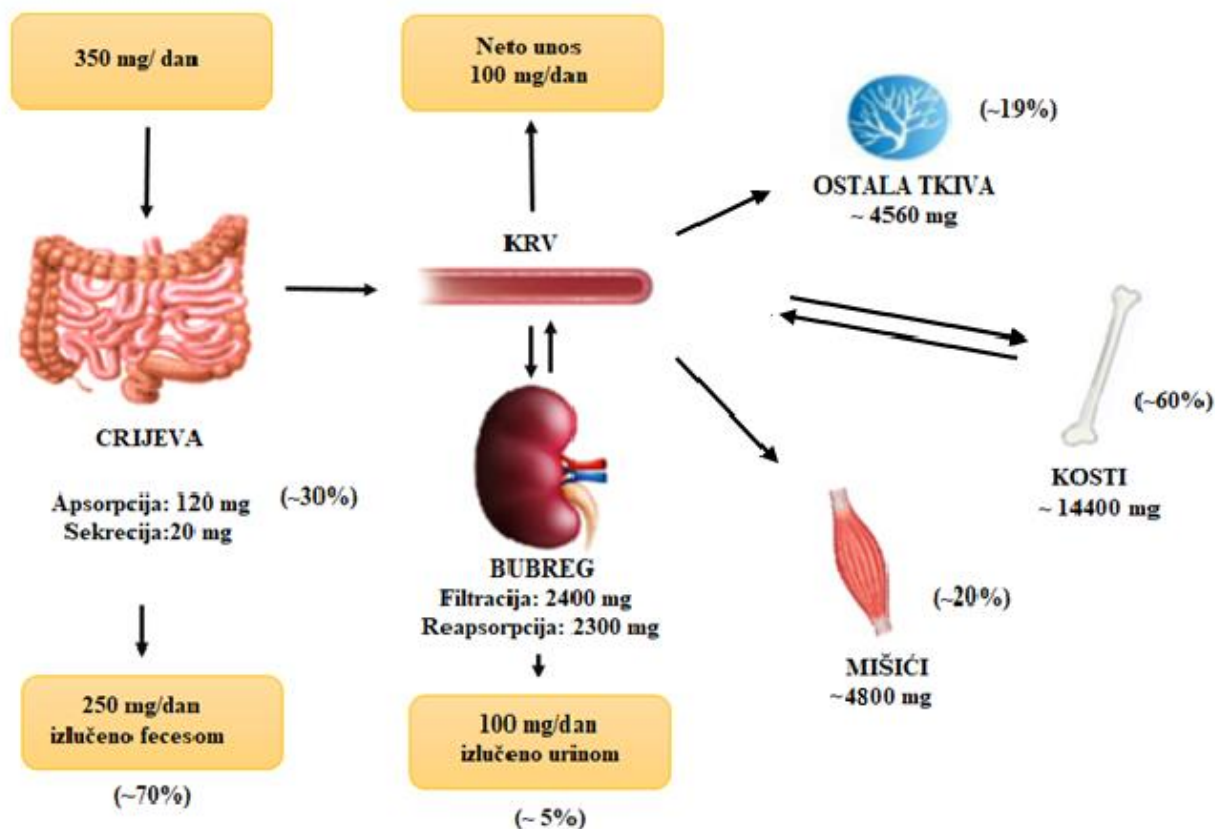
Magnezijev citrat ima laksativno djelovanje, smatra se da djeluje povećavanjem tekućine u tankom crijevu. Potaknuti će rad crijeva u roku od 30 minuta do 3 sata. Magnezijev citrat je topljiviji u vodi i ima bolju bioraspoloživost od magnezijevog oksida (11).

U studiji na štakorima dokazano je da magnezijev glukonat imao najveću biodostupnost u odnosu na druge oblike magnezijevih soli (14).

## **1.6. Raspodjela magnezija u organizmu**

Normalna odrasla osoba sadrži približno 1000 mmola magnezija (22-26 g). Koncentracija magnezija u serumu iznosi 0,65–1,05 mmol/L, a koncentracija unutarstaničnog magnezija iznosi od 5-20 mmol/L (1). Oko 60% magnezija prisutno je u kostima, od čega je 30% izmjenjivo i služi kao rezervoar za stabilizaciju koncentracije u serumu. U skeletnim mišićima se nalazi oko 20% magnezija, a 19% u ostalim tkivima te manje od 1% u izvanstaničnoj tekućini (15).

Homeostaza magnezija u tijelu regulirana je kroz tri glavna mehanizma. Crijeva omogućuju apsorpciju magnezija i olakšavaju njegov unos, kosti su glavni sustav za pohranu magnezija u tijelu i bubrezi, koji su odgovorni za izlučivanje magnezija (Slika 2) (16, 17).



Slika 2. Ključnu ulogu u homeostazi magnezija imaju bubreg, crijeva i kosti.

### 1.7. Apsorpcija magnezija

Od ukupnog unesenog magnezija u organizam oko 24%-76% apsorbira se u crijevima, a ostatak se eliminira fecesom (1). Brzina apsorpcije se povećava kada je unos hrane smanjen (16). Magnezij se apsorbira duž cijelog crijevnog trakta, ali primarno mjesto magnezijeve apsorpcije je jejunum i ileum (18).

Poznata su dva transportna sustava za magnezij u crijevima (17). Može se apsorbirati aktivnim transcelularnim putem ili pasivnim paracelularnim putem (19). Kod normalne količine unosa, apsorpcija je prvenstveno pasivna (20). Većina magnezija, čak oko 90% apsorbira se u tankom crijevu pasivnim paracelularnim mehanizmom (međustanični put).

Paracelularni transport magnezija se odvija kroz tijesne veze (*engl. tight junctions*) između epitelnih stanica. Pokretačka snaga pasivnog prijenosa magnezija dobivena je visokom lumenarnom koncentracijom magnezija, koja varira između 1,0–5,0 mmol/L i pomoću malog pozitivnog intralumenarnog napona (~ 15 mV). Točan mehanizam koji olakšava paracelularnu apsorpciju magnezija potrebno je dodatno istražiti (5).

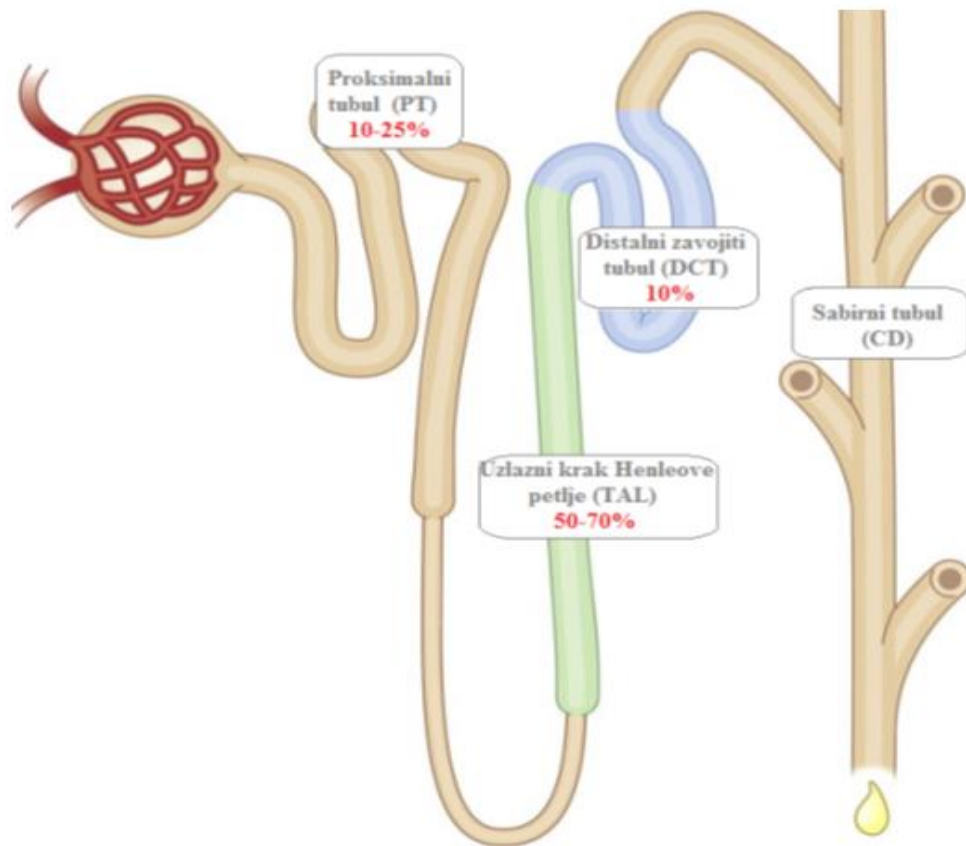
Pri niskim koncentracijama magnezija, apsorpcija se uglavnom odvija aktivnim transcelularnim transportom putem specifičnih transportera duž crijevnog trakta (21). Glavni magnezijevi transporteri su TRPM6 i TRPM7, koji pripadaju obitelji melastatin kationskih (ionskih) kanala, a imaju kinaznu domenu (22). TRPM7 je eksprimiran među različitim tkivima, dok je TRPM6 pretežno eksprimiran duž cijele duljine crijeva, distalnog zavijenog kanalića (DCTs), pluća i testisnog tkiva. TRPM6 i TRPM7 mogu oblikovati heterodimere i mogu utjecati na aktivnost TRPM6 magnezijevih kanala. Ipak, opseg i značaj interakcija između TRPM6 i TRPM7 ostaje u potpunosti nerazjašnjen (23). Kod nedostatka TRPM7 dolazi do razvoja hipomagnezemije kod miševa zbog defekta u apsorpciji magnezija (24). Oboljeli od obiteljske hipomagnezemije sa sekundarnom hipokalcijemijom imaju mutaciju funkcije TRPM6 (23). Stoga se smatra da TRPM6 ima važnu ulogu u epitelnom magnezijevom transportu, a TRPM7 je uključen u homeostazu staničnog magnezija (25).

### **1.8. Uloga bubrega u izlučivanju magnezija**

Bubrezi su ključni u homeostazi magnezija (26). Oni mogu smanjiti ili povećati izlučivanje magnezija i ponovnu apsorpciju unutar velikog raspona: renalno izlučivanje magnezija može varirati od 0,5 do 70%. S jedne strane, bubrezi su u stanju očuvati magnezij tijekom nedostatka magnezija smanjujući njegovo izlučivanje; S druge strane, magnezij se može brzo izlučiti u slučajevima prekomjernog unosa (1).

U bubrezima se dnevno filtrira oko 2400 mg magnezija pomoću glomerula. Reapsorpcija magnezija odvija se duž nefrona (Slika 3). Glomerul filtrira krv i olakšava ulaz magnezija u ostali dio nefrona, gdje dolazi do reapsorpcije magnezija (oko 90-95%) (17), a samo 3-5% izlučuje se urinom, tj. ~ 100 mg. Koncentracija magnezija u plazmi određuje koliko će se magnezija izlučiti u urin. Količina magnezija u mokraći je relativno dobar pokazatelj unosa magnezija, a smanjeno izlučivanje (manje od 80 mg/dan) magnezija urinom ukazuje na rizik od nedostatka magnezija (15, 16). Transport magnezija razlikuje se od većine ostalih iona, budući da glavno mjesto apsorpcije nije proksimalni tubul (apsorbira se od 10-25% magnezija), već debeli uzlazni krak Henleove petlje. Tamo se 60-70% magnezija ponovno apsorbira (1).

Konačna koncentracija magnezija u urinu određena je u distalnom zavojnom kanaliću (DCT) gdje se samo 10% magnezija ponovno apsorbira (17).



Slika 3. Reapsorpcija magnezija odvija se duž nefrona (17).

## 1.9. Upotreba magnezija

Postoji sve veći interes za ulogu magnezija u kliničkoj medicini. Nadomjestak magnezija može biti koristan u različitim bolesnim stanjima. Od posebnog interesa je status magnezija u alkoholizmu, preeklampsiji, hipertenziji, aterosklerozi, kardiovaskularnim bolestima, dijabetesu i astmi (27) .

### 1.9.1. Preeklampsija i eklampsija

Nedavno ispitivanje (MAGPIE) pokazalo je da magnezijev sulfat smanjuje rizik od razvoja eklampsije za 50% kod žena koje imaju preeklampsiju (20). Također, koristeći



magnezijev sulfat smanjen je rizik od razvoja eklampsije za 50% u usporedbi s placebom, te je bolji od ostalih antikonvulziva (diazepam, fenitoin) u liječenju eklampsije (27).

### **1.9.2. Infarkt miokarda**

Ranije studije pokazale su da primjena magnezija smanjuje smrtnost nakon akutnog infarkta miokarda zbog svog antiaritmijskog učinka. Novije studije nisu mogle potvrditi ove rezultate. Posljednje studije ISIS-4 i MAGIC nisu pokazale korist terapije magnezijem (20).

### **1.9.3. Aritmije**

Terapijska uloga magnezija u srčanim aritmijama detaljno je proučavana (20). Magnezij treba dati pacijentima s ventrikularnom aritmijom uključujući torsade de pointes koja je prisutna kod dugog QT intervala, kao i za liječenje bolesnika s aritmijom induciranom intoksikacijom digoksina. Međutim, njegova uloga u drugim aritmijama nije jasna (20, 27).

### **1.9.4. Astma**

Intravenski magnezijev sulfat može predstavljati korisnu pomoćnu terapiju kod bolesnika s umjerenom do teškom astmom koji pokazuju malo poboljšanja s  $\beta_2$  agonistima (28). Dokazana je korist u liječenju umjerene do teške astme kod djece. Buduće studije trebale bi se usredotočiti na utvrđivanje optimalne doze za maksimalne prednosti i najbolji put primjene. Magnezij treba smatrati profilaktičkom terapijom (29).

### **1.9.5. Alzheimerova bolest**

Dokazana je smanjenja razina magnezija u mozgu i serumu kod bolesnika s Alzheimerovom bolešću (5). Povećanje koncentracije magnezija u mozgu ima značajne neuroprotektivne učinke u mišjem modelu Alzheimerove bolesti, pa stoga može imati terapijski potencijal za liječenje Alzheimerove bolesti (30). Primjena intraperitonealne injekcije magnezijevog sulfata značajno poboljšava razinu magnezija u mozgu, poboljšava sinaptičku povezanost i sprječava oštećenje pamćenja kod štakora. Liječenje magnezijem u ranoj fazi može smanjiti rizik kognitivnog oštećenje u Alzheimerovoj bolesti (31).

### **1.9.6. Glavobolja**

Istraživanja su pokazala da bolesnici s cluster glavoboljama i klasičnom migrenom imaju nisku razinu magnezija. Za akutno liječenje migrene intravenski magnezijev sulfat (1000 mg) pokazao je statistički značajno poboljšanje u liječenju simptoma kod bolesnika s migrenom s aurom (32).

Dokazano je da je magnezijev sulfat jednako učinkovit u usporedbi s kombinacijom deksametazona/ metoklopramida za liječenje akutnih migrena (33).

### **1.9.7. Hipertenzija**

Postoji inverzna korelacija između koncentracije magnezija u serumu i krvnog tlaka. Većina pacijenata s visokim krvnim tlakom pati od hipomagnezije. Primjenom magnezija kod bolesnika s hipertenzijom došlo je do smanjenja sistoličkog krvnog tlaka od 3 do 4 mm Hg i smanjenja dijastoličkog krvnog tlaka od 2 do 3 mm Hg. Na temelju rezultata ove jedinstvene meta-analize čini se da nadomjestak magnezija postiže malu, klinički značajnu redukciju krvnog tlaka (34).

### **1.9.8. Ateroskleroza i kardiovaskularni rizik**

Nedostatak magnezija može imati ulogu u patogenezi ateroskleroze. Smanjena razina magnezija u organizmu može uzrokovati povećanje triglicerida, VLDL-a, LDL-a i smanjenje HDL-a (20), te može doći do pogoršanja ateroskleroze i do oštećenja krvožilnog sustava. Uzimanje oralnog magnezijevog klorida (do 26,3 mmol/dan) rezultira značajnim povećanjem HDL-C frakcije (27).

Kardiovaskularne bolesti uzrokuju visoku stopu smrtnosti u populaciji (35). Rizik od kardiovaskularnih bolesti predstavljaju dislipidemija, diabetes mellitus, hipertenzija, upotreba duhana i metabolički sindrom (36). Smanjena razina magnezija u serumu također može povećava rizik od kardiovaskularnih bolesti (37).

### **1.9.9. Dijabetes tipa 2**

Hipomagnezija je uobičajena kod bolesnika s dijabetesom tipa 2. Inzulinska rezistencija povezana je s nižom koncentracijom magnezija u serumu. Pokazalo se da

nadomjestak magnezija smanjuje potrebu za inzulinom i poboljšava razinu glukoze u krvi kod bolesnika s dijabetesom (20).

Iako nikada nije dokazano da nadomjesna terapija magnezijem ima zaštitnu ulogu u prevenciji kroničnih dijabetičkih komplikacija, intervencija je opravdana jer je hipomagnezija povezana s mnogim nepovoljnim kliničkim ishodima. Ipak, magnezij se treba uzimati s oprezom kod bolesnika s bubrežnom insuficijencijom (38).

### **1.10. Hipermagnezija**

Hipermagnezija nije često, ali je potencijalno opasno kliničko stanje. Može se javiti zbog prekomjernog unosa lijekova koji sadrže magnezij kao što su laksativi, antacidi i rektalne klizme (20). Iako je općenito dobro podnošljiv kod bolesnika s normalnom funkcijom bubrega, njegova uporaba bez nadzora kod starijih osoba može dovesti do ozbiljne simptomatske hipermagnezije (39). Uobičajeno se javlja kod bolesnika s bubrežnom bolesti, kod bolesnika podvrgnutih dijalizi i akutnim zatajenjem bubrega (20).

Blagi oblik hipermagnezije (0,96–1,6 mmol/L) često je asimptomatski. Umjereno povećanje koncentracije (2-3 mmol/L) magnezija u serumu može uzrokovati nespecifične simptome kao što mučnina i povraćanje (1). Teški oblik hipermagnezije (> 3 mmol/L) može uzrokovati produljenje QT intervala, hipotenziju, bradikardiju, a srčani zastoje se može pojaviti pri koncentraciji većoj od 7 mmol/L (20).

Liječenje hipermagnezije sastoji se od prekida uzimanja magnezija, uzimanje kalcija koji ima antagonističko djelovanje, te liječenja diureticima i hemodijalizom (40).

### **1.11. Hipomagnezija**

Hipomagnezija je definirana kao koncentracija magnezija u serumu ispod 0,66 mmol/L, te je često asimptomatska sve dok razina magnezija u serumu ne padne ispod 0,5 mmol/L (23). Rani znakovi nedostatka magnezija nisu specifični i uključuju gubitak apetita, letargiju, mučninu, povraćanje, umor i slabost. Izraženiji nedostatak magnezija ima simptome povećane neuromuskularne ekscitacije kao što su tremor, grčevi mišića, tetanus i generalizirani napadaji. Hipomagnezija može uzrokovati srčane aritmije, uključujući atrijsku i ventrikularnu tahikardiju (5). Može se javiti kao posljedica neadekvatnog unosa magnezija, povećanih gastrointestinalnih ili bubrežnih gubitaka, ili redistribucije izvanstaničnog ili

unutarstaničnog prostora (41). Često je povezana s drugim abnormalnostima elektrolita kao što su hipokalemija i hipokalcijemija.

Stanja koja mogu dovesti do hipomagnezemije uključuju alkoholizam, slabo kontrolirani dijabetes, malapsorpcija (npr. Crohnova bolest, ulcerativni kolitis, celijakija), endokrini uzroci (npr. aldosteronizam, hipertireoza), kronično zatajenje bubrega, dijaliza i uporaba lijekova. Različiti lijekovi, uključujući antibiotike (gentamicin, tobramicin, amikacin), kemoterapijske agense (cetuksimab), diuretike (tiazidni diuretici i diuretici Henleove petlje) i inhibitore protonske pumpe mogu uzrokovati gubitak magnezija (5, 25). Kronično stanje niskog magnezija povezano je s brojnim kroničnim bolestima, uključujući dijabetes, hipertenziju, koronarnu bolest srca i osteoporozu (20).

Može se liječiti blaži oblik hipomagnezemije s oralnim magnezijevim solima. Proljev se može pojaviti s većim dozama. Kod bubrežnih bolesnika potrebna je procjena bubrežne funkcije prije terapije. Težu hipomagnezemiju treba tretirati parenteralno, poželjno s magnezijevim kloridom, koji se može sigurno davati kroz kontinuiranu infuziju ako je funkcija bubrega normalna (15).

<b>HIPOMAGNEZEMIJA</b>	<b>HIPERMAGNEZEMIJA</b>
Tiazidni diuretici (hidroklortiazid)	Antacidi
Diuretici Henleove petlje (furosemid, torasemid)	Laksativi
Citostatici (cetuksimab)	
Inhibitori protonske pumpe	
Antimikrobni lijekovi (gentamicin, tobramicin, amikacin)	

Slika 4. Lijekovi koji djeluju na status magnezija u organizmu.

### **1.12. Grčevi skeletnih mišića**

Grčeve skeletnih mišića karakterizira iznenadna, bolna kontrakcija mišića. Grčevi mogu biti prekinuti pasivnim istezanjem mišića. Kod teških grčeva, mišići mogu biti bolni danima (42).

Njihova patofiziologija je slabo poznata (43). Dvije mogućnosti su pretpostavljene: (1) grčevi se generiraju i održavaju perifernim podražajem motoričkih živaca; ili (2) spinalni motorički mehanizmi imaju glavnu ulogu u nastanku grčeva (44).

Grčevi mogu biti idiopatski ili sekundarni (izazvani lijekovima, metaboličkim poremećajima ili drugim medicinskim stanjima) (45). Mogu se svrstati u četiri kategorije. Grčevi u mirovanju (noćni grčevi, poslije vježbanja, trudnoća), grčevi izazvani naporom, sekundarni grčevi izazvani bolešću (tetanus, periferna vaskularna bolest, poremećaja metabolizma glikogena) i grčevi izazvani različitom terapijom (diuretici, kronična hemodijaliza, fenotiazin, morfin) (46).

### **1.12.1. Grčevi u mirovanju**

Grčevi su uobičajeni kod zdravih ljudi, kao što su mladi ljudi (trudnice, sportaši), te se javljaju često i kod starijih osoba (u 50% slučajeva nakon 65 godina) (45). U starijoj populaciji grčevi skeletnih mišića češće se javljaju kod žena (56%) (47). Iako se javljaju u bilo koje doba dana, grčevi su najčešći tijekom noći (62%) (47). Noćne grčeve ima 1 od 3 odrasle osobe, te često uzrokuju buđenje bolesnika iz sna zbog neugodne boli (48). Nerijetko pojedinac može biti svjestan kontrakcija mišića prije početka grča, a dobrovoljnim opuštanjem mišića može spriječiti njegovo pojavljivanje. Unatoč visokoj učestalosti noćnih grčeva, nije dobro poznato zašto neki ljudi imaju grčeve, a drugi ne (46). Tijekom trudnoće do 30% žena ima grčeva u nogama, ali trenutačno nema standardnog tretmana za grčeve nogu induciranih trudnoćom (49).

### **1.12.2. Grčevi izazvani naporom**

Grčevi mišića povezani s tjelovježbom (EAMC) su uobičajena pojava kod rekreativnih i natjecateljskih sportaša. Unatoč visokoj prevalenciji ovog stanja, etiologija EAMC-a kod sportaša još uvijek nije dobro poznata (50). Teorije o uzroku EAMC-a prvenstveno se temelje na anegdotama, a ne na eksperimentalnim dokazima. Tretmani i strategije prevencije za EAMC često su neuspješne. Smatra se da su neravnoteža elektrolita i dehidracija odgovorni za etiologiju EAMC-a. Međutim, rezultati iz četiri studije ne podržavaju ove teorije, jer ne nude vjerodostojne patofiziološke mehanizme s potpunim znanstvenim dokazima koji bi mogli adekvatno objasniti kliničku etiologiju EAMC-a. Konačno, istezanje mišića pokazalo se učinkovito kod grčeva mišića povezanih s tjelovježbom (51).

### 1.12.3. Sekundarni grčevi izazvani bolestima i lijekovima

Grčeve mogu uzrokovati različite bolesti ili mogu nastati primjenom određenih lijekova. Tetanus je akutna infektivna bolest koju uzrokuje anaerobna bakterija *Clostridium tetani*, karakterizirana grčevima voljne muskulature, najčešće ruku i nogu, te grčenje mišića lica. U nekoliko nasljednih poremećaja metabolizma glikogena, kao što je nedostatak miofosforilaze ili fosfofruktokinaze, bolesnici imaju mialgije i bolne grčeve mišića samo tijekom snažne vježbe. Dokazano je također, da su grčevi u nogama povezani s perifernom vaskularnom bolesti i artritisom (47). Noćni grčevi koji se javljaju kod starijih osoba mogu biti povezani s progresivnim gubitkom gornjih motoričkih neurona s godinama (parkinsonizam) (45). Pacijenti na kroničnoj hemodijalizi mogu imati vrlo teške grčeve, obično u listovima ili bedrima i povremeno u stopalima (46).

Lijekovi koji su snažno povezani s grčevima nogu uključuju konjugirane estrogene, raloksifen, naproksen i teriparatid. Smatra se da diuretici, kao što je hidroklorotiazid uzrokuju sekundarne grčeve u nogama zbog neravnoteže elektrolita (52). Kao rezultat primjene morfina, mogući su teški grčevi abdomena. Davanje fenotiazina može uzrokovati dramatične i alarmantne generalizirane mišićne grčeve, može izazvati grčenje jezika i okluzivne krize. Kada se pojave grčevi izazvani lijekovima, potrebno je smanjiti dozu ili prestati uzimati lijek (46).

### 1.12.4. Liječenje grčeva skeletnih mišića

Prvi cilj u liječenju grčeva je utvrditi postoji li temeljni uzrok (45). Uvid u povijest bolesti i fizikalni pregled obično su dovoljni za razlikovanje noćnih grčeva u nogama od ostalih stanja, kao što su sindrom nemirnih nogu, miozitis i periferna neuropatija. Laboratorijska evaluacija i specijalizirana ispitivanja obično nisu potrebni za potvrdu dijagnoze (52).

Za smanjenje grčeva koriste se fizičke mjere (istezanje). Farmakoterapija ima umjeren interes zbog nedovoljnih ili slabih dokaza o djelotvornosti određenih lijekova (ili dodataka prehrani). Malu učinkovitosti pokazali su blokatori kalcijevih kanala kao što je diltiazem (45). Postoje dokazi slabe kvalitete da kinin (200 do 500 mg dnevno) značajno smanjuje broj grčeva i dokazi srednje kvalitete da smanjuje njihovu jačinu (53), međutim kinin se smatra potencijalno toksičan i ne preporuča se njegovo korištenje (46). Natrij može smanjiti broj grčeva u trudnica, ali može dovesti do povišenog krvnog tlaka (45).

#### **1.12.5. Djelotvornost magnezija kod grčeva skeletnih mišića**

Primjena magnezijevog citrata ima dokazani terapijski učinak kod grčeva skeletnih mišića, ali potrebna su dodatna istraživanja (54). Oralna nadomjesna terapija magnezija kod grčeva skeletnih mišića u trudnoći, pokazala je povoljan učinak u smanjenju broja grčeva (55). Prema navedenom, smatra se da magnezij može biti učinkovit u liječenju noćnih grčeva nogu, ali potrebna su daljnja istraživanja (54).

## **2. CILJ ISTRAŽIVANJA**



Cilj ovog istraživanja je pronaći najbolje dostupne dokaze o sigurnosti i djelotvornosti magnezija u liječenju grčeva skeletnih mišića kod primarnih grčeva, grčeva kod sportaša ili grčeva skeletnih mišića u trudnoći, te moguće nuspojave. Na temelju Medicine utemeljene na dokazima, cilj je pronaći sustavne preglede randomiziranih kontroliranih pokusa (razina dokaza 1a) i pojedinačne kontrolirane pokuse (razina dokaza 1b), kao najpouzdanije izvore dokaza.

### **3. MATERIJALI I METODE**

Na stranici Cochrane knjižnice pronađen je sustavni pregled: „*Magnesium for skeletal muscle cramps (Review)*“ (56), koji predstavlja osnovu diplomskog rada i daljnjeg pretraživanje. Nakon analize Cochrane sustavnog pregleda pretraženi su drugi izvori podataka kao što su baze DARE, CENTRAL I MEDLINE (PubMed). Cilj je bio pronaći sustavne preglede i klinička ispitivanja objavljena nakon Cochrane sustavnog pregleda (objavljen 11.10.2011.) prema istim ulaznim i izlaznim kriterijima.

Baza MEDLINE pretraživana je na stranici PubMed sa ključnim riječima u formi (Magnesium OR Mg2) AND (muscle cramp(s) OR muscle contraction(s) OR muscle spasm(s) OR charley horse(s) OR charlie horse(s) OR EAMC). Korišten je filter „*Clinical Trial*“, a uz pomoć „*Publication date*“ sužena je pretraga na studije novije od 2011 godine. Sljedeći korak bilo je eliminacija publikacija koje naočigled iz naslova nisu odgovarale temi primjerice, studija koja je istraživala utjecaj magnezija na poboljšanje stanja glikemije u ispitanika s predijabetesom i hipomagnezemijom i sl. Idući korak je čitanje sažetaka preostalih studija. Odbačene su studije koje nisu bile RCT (eng. randomized controled trial, randomizirani kontrolirani pokus); u kojima nije bilo intervencije (davanje magnezija u obliku tablete/kapsule ili nekom drugom farmaceutskom obliku); u kojima nije bilo placeba i sl. Nakon pročitanih sažetaka, preostali radovi su detaljnije proučeni te je odlučeno da li odgovaraju kriterijima Cochrane sustavnog pregleda (56). Pretraga drugih randomiziranih kontroliranih studija nastavila se na stranici Cochrane knjižnice. Korištenjem baze CENTRAL (baza Cochrane knjižnice koja indeksira kliničke pokuse) i oznake „Trials“ može se vidjeti koliko je kliničkih pokusa na zadanu temu indeksirano i kad su objavljeni.

Za pretraživanje sustavnog pregleda korištena je MEDLINE baza podataka koristeći filter „*Systematic Reviews*“. Pretraživanje se nastavilo na mrežnoj stranici Cochrane knjižnice upisivanjem istih ključne riječi. Oznaka „*Cochrane Reviews*“ pokazuje koliko je sustavnih pregleda objavljeno s tim ključnim riječima. Korištenjem oznake „*Other Reviews*“ pretražena je baza DARE (engl. Database of Reviews of Effect) koja pokazuje koliko je drugih sustavnih pregleda i meta-analiza objavljeno na tu temu – to je jedna od baza Cochrane knjižnice koja indeksira druge sustavne preglede i pritom se daje procjena njihove kvalitete.

Nakon pretrage literature, uz pomoć R-AMSTAR obrasca (57), napravljena je procjena kvalitete Cochrane sustavnog pregleda kao i drugih pronađenih sustavnih pregleda.

### **3.1. Kriteriji odabira studija Cochrane sustavnog pregleda**

#### **Vrste studija**

Otvorena, jednostruko slijepa ili dvostruko slijepa randomizirana kontrolirana studija (uključujući paralelne studije ili ukrižene studije) (56).

#### **Vrste sudionika**

Ljudi svih dobnih skupini sa svim oblicima grčeva skeletnih mišića, bili to idiopatski grčevi ili grčevi izazvani drugim zdravstvenim problemom, te u bilo kojem dijelu tijela. Potencijalni sudionici su imali (ali nisu ograničeni samo na njih) noćne grčeve u nogama, grčeve u nogama za vrijeme trudnoće, grčeve povezane s vježbanjem i grčeve kao posljedica bolesti, kao što su amiotrofična lateralna skleroza (ALS/MND), hemodijaliza ili zatajenje jetre (56) .

#### **Vrste intervencija**

Magnezijske soli i kombinacije soli (na primjer magnezijev citrat, laktat, glukonat, malat, klorid, oksid, karbonat, hidroksid ili sulfat), oralno ili parenteralno ( im. ili iv.) u bilo kojoj dozi. Isključene su studije u kojima je intervencija kombinacija magnezija s drugim aktivnim sastojcima, osim ako su iste intervencije za obje skupine. Uspoređuje se sa placebo, bez liječenja ili nekim drugim načinom liječenja grčeva (npr. liječenje profilaktičkim istezanjem, kininom, blokatorima kalcijevih kanala, blokatorima natrijevih kanala, dodacima prehrane s elektrolitima ili dodatna hidratacija) (56).

#### **Vrste mjerenih ishoda**

##### ***Primarni ishodi***

Postotak smanjenja broja grčeva po tjednu kroz četiri tjedna i razlika u broju grčeva po tjednu, u četiri tjedna.

## ***Sekundarni ishodi***

- 1) Postotak sudionika s najmanje 25% smanjenja broja grčeva koji se javljaju u mirovanju po tjednu u četiri tjedna i u dvanaest tjedana
- 2) Broj grčeva tjedno unutar četiri tjedna i dvanaest tjedana.
- 3) Intenzitet boli grča raspodijeljen je na skali intenziteta koja se sastoji od tri točke, te se intenzitet boli promatrao unutar četiri tjedna i dvanaest tjedana. Skala boli grča se sastoji od tri točke: 1 = blaga, 2 = umjerena, 3 = teška. Analizirana je skala intenziteta grča (gledanjem srednje vrijednosti) i promatra se da li su grčevi umjereni ili teški (tj. rezultat mora obuhvatiti najmanje dvije od tri točke na skali intenziteta).
- 4) Trajanje grča na skali koja se sastoji od 3 točke, prati se tijekom četiri tjedna i tijekom dvanaest tjedana. Skala se sastoji od 3 točke: 1= trajanje manje od jedne minute, 2= od jedne do pet minuta, 3= više od pet minuta. Analiziraju se grčevi koji traju više od jedne minute kod ispitanika (tj. rezultat mora obuhvatit najmanje dvije od tri točke na skali trajanja grčeva).
- 5) Isplativost liječenja zbog nuspojava.
- 6) Broj ispitanika koji izvještavaju o manje štetnim događajima (manje nuspojave koje ne zahtijevaju liječenje npr. proljev).
- 7) Broj ispitanika koji izvještavaju o velikim štetnim događajima (glavni štetni događaji su smrt, hospitalizacija i/ili simptomi koji zahtijevaju liječenje) (56).

## **Glavni ishodi za "sažetak prikaza" u tablici**

Uključen je "sažetak prikaza" koji prezentira procjenu kvalitete dokaza za slijedeće rezultate

1. Postotak promjene u učestalosti grča od početne vrijednosti.
2. Postotak sudionika sa smanjenjem  $\geq 25\%$  u učestalosti grčeva u četiri tjedna.
3. Broj grčeva tjedno unutar 4 tjedna.
4. Postotak sudionika ocjenjujući svoje grčeve kao umjerene ili teške (tj. srednji intenzitet grča  $\geq 2$  na skali intenziteta od 3 točke) u 4 tjedna.
5. Postotak sudionika s većinom grčeva koji traju duže od  $\geq 1$  minuta u 4 tjedna.
6. Broj sudionika s velikim nuspojavama.
7. Broj sudionika s malim nuspojavama (56).

## 3.2. Metode pretraživanja za identifikaciju studija

### Elektronsko pretraživanje

Pretražen je Cochrane Neuromuscular Disease Registar (11. listopada 2011.), Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) (TheCochrane Library 2011, Issue 3), MEDLINE (siječanj 1966. - rujna 2011.), EMBASE (siječanj 1980. - rujna 2011.), LILACS (siječanj 1982. - rujna 2011.), CINAHL Plus (siječanj 1937.- rujna 2011.), AMED (siječanj 1985. - listopad 2011.) i SPORTDiscus (siječanj 1975. - rujna 2011.).

Traženi su sljedeći pojmovi: *magnesium*, *Mg2*, *muscle cramp(s)*, *muscle contraction(s)*, *muscle spasm(s)*, *charley horse(s)*, *charlie horse(s)* i *EAMC*. EAMC je uobičajeni sportski medicinski akronim za "grčeve mišića povezanih s vježbom" i charlie (ili charley) horse je laički naziv za pojavu grčeva mišića.

### Pretraživanje drugi izvora

Provjerene su sve reference u indentifikacijskim studijama, identificirani su dodatni objavljeni ili neobjavljeni podatci. Kontaktirani su odgovarajući farmaceutski proizvođači i zatražena je bilo koja neobjavljena studija koja bi mogla biti u njihovom posjedu. Također je pretražen International Clinical Trials Registry Platform (WHO-ICTRP) u pokušaju otkrivanja neobjavljenih studija i pretraženi su radovi koji su uključeni u ovoj studiji na ISI Web of Science i kontaktiran je FDA kako bi se došlo do povezanih informacija o kliničkom ispitivanju u njihovom vlasništvu.

## 3.3. Analiza podataka

### Odabir studija

Pregledani su naslovi i sažetci svih članaka identificiranih algoritmom pretraživanja, dobiven je potpuni tekst svih potencijalno relevantnih studija i određeno je koje su studije ispunile kriterije za uključivanje.

## **Vađenje i upravljanje podacima**

Nezavisno je ocijenjen rizik od pristranosti u svakoj studij i izvučeni su podatci na posebno oblikovane obrasce. Upisani su podatci u RevMan i provjereni su uneseni podatci.

## **Procjena rizika pristranosti u uključenim studijama**

Procijenjen je rizik pristranosti u uključenim studijama koristeći The Cochrane Collaboration's recommended tool (Higgins 2008). Dokumentiran je rizik pristranosti u okviru svake studije na sedam domena: generiranje slijeda, prikrivanje dodjele, zasljepljivanje, nepotpuni podaci o ishodu, selektivni ishod izvješćivanja, korištenje dnevnika za grčeve i „drugi izvori pristranosti“. Svaka domena ocjenjena je kao visok, nizak ili nejasan rizik od pristranosti. Korištenje dnevnika grčeva je uključeno kao dimenzija pristranosti u ovom pregledu budući da je pacijentovo sjećanje u vrijeme izlaznog intervjua otvoreno za više pristranosti, pogotovo ako je zasljepljivanje loše.

## **Mjere učinka liječenja**

Dnevno bilježenje pojedinih grčeva, zajedno s njihovim intenzitetom i trajanje, bila je željena mjera grčeva, ali je prihvaćen bilo koji način bilježenja podataka o grčevima (npr. Sjećanje sudionika u vrijeme ponovnog procjenjivanja) uz pomoć kojih je moguće izračunati broj grčeva po tjednu. Da bi se kombinirali rezultati, broj grčeva tjedno treba biti prijavljen i izračunat na kontinuiranoj skali. Nisu korišteni podatci o učestalosti grčeva za meta-analizu ako je prijavljen broj grčeva u rasponu kao što je „manje od dva grča tjedno“ ili „više od sedam grčeva tjedno“.

## **Suočavanje s nedostatkom podataka**

Traženi su podatci koji nedostaju u studijama. Gdje su studije mjerile brzinu, intenzitet ili trajanje grčeva u kategorijama koje nisu dopuštale smisleno pretvaranje stope grčeva u kontinuirani broj grčeva tjedno (ili intenzitet i trajanje u naše trofazne ljestvice). Opisano je i raspravljano o takvim studijama, ali nisu uključene u meta-analizu.

## **Procjena heterogenosti**

Procijenjena je heterogenost pomoću Hi-kvadrat testa i korišteno je izračunavanje  $I^2$  statističkih podataka.

## **Sinteza podataka**

Kriteriji uključivanja obuhvaćali su širok spektar dijagnoza (npr. grčevi povezani s vježbanjem, trudnoćom, starenjem ili stanjem bolesti poput ALS/MND) za koje je bila moguća varijacija u liječenju. Međutim, kombiniranje takvih razlika populacije moglo je dovesti do zablude, a ne pravilnog odogovaranja na kliničko pitanje. U skladu s tim, uvedena je analiza s jasno definiranih podacima koji su se proučavali. To su trudnoća i grčevi nogu povezanih s godinama, ali nisu pružili meta-analizu u svim skupinama bolesnika. Podatci iz studija koji se nalaze u Cochrane sustavnom pregledu uneseni su u Cochrane statistički program, Review Manager 5.1 (RevMan).

Kombinirani su ishodi pomoću metode generičke inverzne varijancije (GIV) koja je omogućila kombiniranje ukrižene studije (u kojima sudionici služe kao vlastita kontrola) i dvije grupe paralelnih studija. Dobivene su procjene standardnih pogrešaka za uključene studije iz intervencije i standardne devijacije (odstupanja) kada su primijenjeni nesporeni t-testovi (paralelne grupne studije), i srednja razlika između skupina i P vrijednost kada su korišteni upareni t-testovi (ukrižene studije).

## **Analiza podskupine i istraživanje heterogenosti**

Bio je nedovoljan broj studija kako bi se omogućila značajna analiza podskupine u ovom trenutku. Planirano je, ako se nađe dovoljan broj studija da se koriste analize podskupina kako bi se pronašle razlike u učinku liječenja i kako bi se istražio mogući izvor heterogenosti. Podskupine vezane uz metode liječenja trebale su uključivati put primjene (oralni ili parenteralni), formulacije (grupirane prema specifičnoj magnezijevoj soli) i trajanje terapije (četiri tjedna ili manje, četiri do osam tjedana, više od osam tjedana) kako bi se rezultati tih podskupina mogli vidjeti samo kao stvarna hipoteza.



## Analiza osjetljivosti

Heterogenost je postojala samo u studijama gdje se uspoređivao magnezija s placebom kod grčeva nogu povezanih s trudnoćom (dvije studije). Nijedna od ovih ispitivanja nije izvijestila o ishodima na dopušten način prikupljanja podataka.

### 3.4. Kvaliteta sustavnih pregleda

Sustavni pregled predstavlja glavni alat medicine utemeljene na dokazima jer može pružiti najvišu razinu dokaza (58). Dobro osmišljen sustavni pregled predstavlja najnovije i najpotpunije informacije dostupne na određenu temu ili intervenciji (59). Dobro provedeno sustavno ispitivanje bavi se pažljivo formuliranim pitanjem svih dostupnih istraživanja (60). Pitanje je izrađeno tako da jasno i nedvosmisleno definira problematiku pacijenta, razmatranu intervenciju i klinički ishod od interesa, te je na temelju toga razvijen model P.I.C.O (engl. *Patient, Intervention, Comparison, Outcome*, P.I.C.O.). P.I.C.O je u suštini alat koji pomaže u sumiranju kliničkih pitanja koja se odnose na učinak terapije (57). Sustavni pregled upotrebljava objektivnu pretragu literature, primjenjujući unaprijed određene kriterije uključivanja i isključivanja, kritički procijenivši ono što se smatra relevantnim. Zatim izdvaja i sintetizira podatke iz dostupne baze utemeljene na dokazima kako bi se formulirali rezultati i zaključci (60).

U sustavnom pregledu je prisutan objektivni i transparentan pristup, koji se temelji na sintezi istraživanja sa specifičnom namjerom i ciljem da se minimiziraju pristranosti. Unatoč tim zajedničkim naporima, postoje određene prijetnje pristranosti. Kako bi se suočio s tim važnim problemom, razvili su se validirani instrumenti kako bi se ocijenila kvaliteta sustavnih pregleda, počevši od jednostavnog kontrolnog popisa prije 15 godina, pa do procjene višestrukih sustavnih pregleda – AMSTAR (engl. *a measurement tool for the assessment of multiple systematic reviews*). Alat se sastoji od 11 točaka koje služe za procjenu kvalitete sustavnog pregleda. AMSTAR, iako je bio prikladan i jednostavan za korištenje, nije omogućavao kvantitativnu procjenu kvalitete sustavnog pregleda. Zbog toga AMSTAR je revidiran, te se kao takav zove R-AMSTAR. Njegov sadržaj je ostao nepromijenjen, te su korišteni isti kriteriji za procjenu sustavnog pregleda. Nakon što su dodane kvantitativne mjere nastao je revidirani AMSTAR. Tako su AMSTAR ljestvici od 11 točaka pridodani bodovi u rasponu od 1 do 4. Maksimalan broj ostvarenih bodova je 44 i ukazuje da su svi kriteriji sustavnog pregleda zadovoljeni, a minimalnih 11 bodova pokazuje da nije zadovoljen niti jedan kriterij (57).

## REVIDIRANI AMSTAR (R-AMSTAR)

### 1. Jesu li autori definirali protokol prije („a priori“) početka provedbe istraživanja?

Ako zadovoljava 3 kriterija → 4

Ako zadovoljava 2 kriterija → 3

Ako zadovoljava 1 kriterij → 2

Ako zadovoljava 0 kriterija → 1

Kriteriji:

(A) „a priori“ dizajn je spomenut
(B) Navedeni su kriteriji uključenja.
(C) Istraživačko pitanje je navedeno prema PICO/PIPO modelu (engl. <i>population, intervention, comparison/prediction, outcome</i> ).

### 2. Jesu li dva autora neovisno birali studije i vadili podatke?

Ako zadovoljava 3 kriterija → 4

Ako zadovoljava 2 kriterija → 3

Ako zadovoljava 1 kriterij → 2

Ako zadovoljava 0 kriterija → 1

Kriteriji:

(A) Trebalo bi u radu biti spomenuto, izravno ili posredno, da su <u>najmanje dvije</u> nezavisne osobe vadile podatke.
(B) U radu je opisano kako je postignut konsenzus (suglasje) ako se dva autora nisu slagala u procjeni.
(C) Neslaganje među autorima koji su birali studije ili vadili podatke je prikladno riješeno, izravno ili posredno

### 3. Je li provedena opsežna pretraga literature?

Ako zadovoljava 4 ili 5 kriterija → 4

Ako zadovoljava 3 kriterija → 3

Ako zadovoljava 2 kriterija → 2

Ako zadovoljava 1 ili 0 kriterija → 1

Kriteriji:

(A) Trebala bi biti pretražena barem dva elektronička izvora.
(B) U radu moraju biti navedene godine za koje je napravljeno pretraživanje i pretražene baze podataka (primjerice, CENTRAL, EMBASE i MEDLINE).
(C) Ključne riječi i/ili MeSH termini trebaju biti navedeni i gdje je moguće treba navesti strategiju pretraživanja tako da se može pratiti proces filtriranja uključenih članaka.
(D) Kao dodatak elektroničkim bazama podataka (PubMed, EMBASE, MEDLINE), svaka pretraga bi trebala biti nadopunjena konzultiranjem Current Contents, pregleda literature, knjiga, specijaliziranih registara ili eksperata u određenom području istraživanja, i pregledavanjem referencija u pronađenim studijama.
(E) Časopisi su ručno pretraženi (primjerice, definiranje značajnih časopisa u nekom području i provođenje ručne pretrage (stranica po stranica), pretraga njihova cjelokupnog sadržaja tražeći potencijalno prihvatljive studije.

#### **4. Je li status publikacije (npr. „siva literatura“) korišten kao kriterij uključenja?**

(„Siva literatura“ je literatura proizvedena na svim razinama uprave, akademske zajednice, poduzeća i industrije u tiskanom ili elektroničkom obliku, ali bez kontrole komercijalnih izdavača. Primjeri mogu biti, ali nisu ograničeni na disertacije i zbornike sa znanstvenih sastanaka.)

Ako zadovoljava 3 kriterija → 4

Ako zadovoljava 2 kriterija → 3

Ako zadovoljava 1 kriterij → 2

Ako zadovoljava 0 kriterija → 1

Kriteriji:

(A) Autori bi trebali navesti da su pretražili radove bez obzira na vrstu publikacije.
(B) Autori bi trebali navesti jesu li ili nisu isključili bilo kakva izvješća (iz sustavnog pregleda) temeljem njihova publikacijskog statusa, jezika i slično.
(C) Radovi koji nisu na engleskom jeziku su prevedeni ili su osobe koje su ih pročitale dovoljno obrazovane za taj strani jezik.
(D) Nisu navedena ograničenja u smislu jezika na kojem je rad objavljen ili priznavanja i članaka koji nisu na engleskom jeziku.

##### 5. Je li naveden popis studija (uključenih i isključenih) ?

Ako zadovoljava 4 kriterija → 4

Ako zadovoljava 3 kriterija → 3

Ako zadovoljava 2 kriterija → 2

Ako zadovoljava 1 ili 0 kriterija → 1

Kriteriji:

(A) U radu treba biti tablica/lista/ ili broj <b>uključenih</b> studija; samo popis referencija nije dovoljan.
(B) U redu je ako se tablica/lista/ili broj <b>isključenih</b> studija nalazi bilo u članku bilo u dodatnom izvoru (primjerice, na mrežnim stranicama). (Isključene studije se odnose na one studije koje su ozbiljno razmatrane na temelju naslova i/ili sažetka, ali isključene nakon čitanja cijelog teksta).
(C) Autor je zadovoljavajuće/dovoljno obrazložio <b>razlog za isključenje</b> ozbiljno razmatranih studija.

(D) Osoba koja čita članke može **ući u trag** uključenim i isključenim studijama bilo gdje u bibliografiji članka, referencama ili dodatnim izvorima.

## 6. Jesu li navedena obilježja uključenih studija?

Ako zadovoljava 3 kriterija → 4

Ako zadovoljava 2 kriterija → 3

Ako zadovoljava 1 kriterij → 2

Ako zadovoljava 0 kriterija → 1

Kriteriji:

(A) U skupnom obliku kao što je tablica, trebali bi biti navedeni podatci iz izvornih studija o sudionicima, intervencijama i ishodima.

(B) Navesti raspone **relevantnih** obilježja iz analiziranih studija (primjerice, trebali bi biti navedeni dob, rasa, spol, važni socioekonomski podatci, status bolesti, trajanje, težina ili druge bolesti.)

(C) Navedene informacije izgledaju potpune i precizne (ovo se može smatrati subjektivnom procjenom. Tijekom čitanja rada, ima li što upitno vezano za obilježja uključenih studija? Ako da, navesti potrebne informacije i obrazloženje).

## 7. Je znanstvena kvaliteta uključenih studija procijenjena i dokumentirana?

Ako zadovoljava 4 kriterija → 4

Ako zadovoljava 3 kriterija → 3

Ako zadovoljava 2 kriterija → 2

Ako zadovoljava 1 ili 0 kriterija → 1

Kriteriji:

(A) Trebala bi biti navedena „a priori“ metoda procjene (primjerice, za studije o djelotvornosti, jesu li autori odlučili uključiti samo randomizirane, dvostruko-slijepo, placebom kontrolirane studije, ili one koje su opisale prikrivanje razvrstavanja ispitanika kao kriterij uključenja); za druge vrste studija alternativne stavke će biti relevantne.
(B) Čini se da je znanstvena kvaliteta uključenih studija smisljena.
(C) Rasprava/priznavanje/svijest o razini dokaza.
(D) Kvaliteta dokaza bi trebala biti rangirana temeljem definiranih instrumenata. (Definirani instrument je ljestvica koja rangira razinu dokaza, npr. GRADE [Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation]).

**8. Je li znanstvena kvaliteta uključenih studija prikladno korištena pri formiranju zaključka?**

Ako zadovoljava 4 kriterija → 4

Ako zadovoljava 3 kriterija → 3

Ako zadovoljava 2 kriterija → 2

Ako zadovoljava 1 ili 0 kriterija → 1

Kriteriji:

(A) Rezultati provjere metodološke strogosti i znanstvene kvalitete bi trebali biti razmotreni u analizi i zaključku sustavnog pregleda.
(B) Rezultati provjere metodološke strogosti i znanstvene kvalitete su eksplicitno navedeni u formuliranju preporuka.
(C) Postoje zaključci koji su integrirani/vode prema konsenzusnoj kliničkoj tvrdnji.

(D) Ova konsenzusna klinička tvrdnja vodi prema reviziji ili potvrdi praktičnih kliničkih smjernica.

### 9. Jesu li metode korištene za kombiniranje rezultata studija prikladne?

Ako zadovoljava 4 kriterija → 4

Ako zadovoljava 3 kriterija → 3

Ako zadovoljava 2 kriterija → 2

Ako zadovoljava 1 ili 0 kriterija → 1

Kriteriji:

(A) Navođenje kriterija koji su korišteni za procjenu jesu li analizirane studije dovoljno slične da se skupno analiziraju (spoje u jednu analizu)?

(B) Za spojene rezultate, treba se napraviti test koji osigurava da su se studije mogle kombinirati, da se ocijeni njihova homogenost (hi-kvadrat test za homogenost, I<sup>2</sup>).

(C) Postoji li informacija o heterogenosti studija ili ta informacija nedostaje?

(D) Ako postoji heterogenost, trebao bi se koristiti „random effects“ model meta-analize i/ili bi se trebao uzeti u obzir razlog (klinička prikladnost) zašto su studije kombinirane (je li razumno kombinirati te studije?), ili je to izričito navedeno.

(E) Ako postoji homogenost, treba navesti razlog ili statistički test.

### 10. Je li ocijenjena mogućnost pristranosti u objavljivanju (engl. publication bias), odnosno jesu li uključene studije dale pretežno pozitivne rezultate (tzv „file drawer“ učinak – znači da autori studija koje daju negativne rezultate „gurnu u ladicu“ i ne objave ih)?

Ako zadovoljava 3 kriterija → 4

Ako zadovoljava 2 kriterija → 3

Ako zadovoljava 1 kriterij → 2

Ako zadovoljava 0 kriterija → 1

Kriteriji:

(A) Autori spominju mogućnost pristranosti u objavljivanju ili učinka „ladice“.
(B) Procjena pristranosti u objavljivanju trebala bi uključivati grafički prikaz (npr. <i>funnel plot</i> i druge dostupne testove).
(C) Korišteni su odgovarajući statistički testovi za procjenu pristranosti u objavljivanju (npr. <i>Egger regression test</i> ).

### 11. Je li naveden sukob interesa?

Ako zadovoljava 3 kriterija →4

Ako zadovoljava 2 kriterija →3

Ako zadovoljava 1 kriterij →2

Ako zadovoljava 0 kriterija →1

Kriteriji:

(A) Naveden je izvor potpore.
(B) Nema sukoba interesa. Ovo je subjektivno i može zahtijevati zaključivanje iz drugih informacija ili traženje odgovarajućih informacija.
(C) Ispitano je postoji li sukob interesa u uključenim <b>primarnim</b> studijama.



#### **4. REZULTATI**

#### 4.1. Rezultati Cochrane sustavnog pregleda (57)

##### Karakteristike studija uključenih u sustavni pregled:

##### Dahle 1995 (55)

Metode	Randomizirano kontrolirano, dvostruko slijepo ispitivanje	
Sudionici	73 trudnice (22-36 tjedna trudnoće) koje imaju grčeve tijekom odmaranja i bez prethodnog liječenja grčeva iz Švedske klinika prenatalne skrbi	
Intervencije	Tableta za žvakanje koja sadrži 122 mg elementarnog magnezija (prvenstveno magnezijev laktat ili magnezijev citrat) ili odgovarajuća placebo tableta, uzima se jedanput ujutro i dva puta navečer 3 tjedna	
Ishodi	<p>Primarni ishod nejasan.</p> <p>Promjena učestalosti grča na skali od 5 točaka.</p> <p>Vrijeme javljanja grčeva u danu na skali od 4 točke.</p> <p>Prisutnost simptoma dan poslije noćnih grčeva na skali od 3 točke.</p> <p>Ukupna procjena liječenja pacijenata na skali od 5 točaka.</p> <p>Intenzitet grča na vizualnoj analognoj skali (VAS).</p> <p>Serumska koncentracija magnezija i kalcija i 24-satno izlučivanje magnezija i kalcija urinom.</p>	
Bilješke	Objavljena. Proizvođač pod pokroviteljstvom.	
<b><i>Rizik pristranosti</i></b>		
Pristranost	Autorova procjena	Opis
Pristranost u odabiru?	Nejasan rizik	Nije opisana metoda randomizacije („Pacijentima je zatim nasumično dodijeljen ili magnezij ili placebo“)
Prikrivanje raspodjele?	Nejasan rizik	Nije opisano. Vidi gore citat
Zaslijepljenost?	Nizak rizik	Citat: „Magnezij i placebo čine skup
Svi ishodi		od 90 numeriranih tableta

		<p>pripremljenih od AC0 Lakemedel (Stockholm)... "</p> <p>Komentar: Vjerojatno zadovoljavajuće</p>
<p>Nepotpuni podatci o ishodu?</p> <p>Svi ishodi</p>	Nizak rizik	<p>4/73 žene su odustale od studije i bile su isključene iz analize. Razlozi odustajanja su dobro opisani.</p> <p>Komentar: Vjerojatno je ukupan broj odustajanja bio mali</p>
Pristranost pri izvještavanju?	Visok rizik	<p>Ne postoji opis primarnih i sekundarnih ishoda i rezultati su nepotpuno opisani, tj samo u rezultatima je vidljiva usporedba prije i poslije.</p> <p>Ova studija izvijestila je o smanjenju učestalosti grčeva „od početnog prosječnog javljanja grča svaki drugi dan, na svaki treći dan u placebo grupi i jedan do dva puta tjedno u magnezijevoj grupi (P &lt;0,05). Međutim, „svaka 3 dana” i „jednom do dva puta tjedno” ne spada u 5 točaka na skali koja se koristi za mjerenje takvog ishoda (dnevno, svaki drugi dan, dva puta tjedno, jednom tjedno, nikad)</p>
Dnevnik grčeva (opoziv pristranosti)?	Visok rizik	Nije korišten dnevnik
Ostale pristranosti?	Nejasan rizik	Sudionici su tretirani različito na svakom mjestu (jedni koriste laboratorijska ispitivanja, a drugi nije)

## Frusso 1999 (61)

Metode	Randomizirana dvostruko slijepa, ukrižena studija	
Sudionici	45 sudionika (nisu trudni) s prekomjernim grčevima stariji od 18 godina (srednja životna dob 61,6 godina) s normalnim neurološkim stanjem. Pronalaženje sudionika od strane velike sveučilišne klinike u Argentini.	
Intervencije	Tableta manganjevog citrata od 900 mg (otprilike 100 mg elementarnog magnezija) dva puta dnevno 4 tjedna, nakon čega slijedi primanje placebo 4 tjedna, ili dobivanje prvo placebo tableta pa magnezija. Obje skupine imale su razdoblje ispiranja od 4 tjedna s placebo između svakog mjeseca liječenja.	
Ishodi	<p>Primarni: Broj grčeva nogu u razdoblju liječenja.</p> <p>Sekundarni:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Trajanje grčenja razvrstano u četiri kategorije (&lt;5 minuta, 5 do 10 minuta, 10 do 30 minuta, &gt; 30 minuta).</li> <li>- Intenzitet grčeva pomoću "analogne skale".</li> <li>- Poremećaj spavanja uzrokovan grčevima na skali od 0 do 10 (0 = "nema poremećaja spavanja" i 10 = "nije mogao spavati zbog grčeva").</li> </ul> <p>Nuspojave</p>	
Bilješke	Objavljene. Neovisno financiranje. Nejasna je analogna skala intenziteta grčeva (pretpostavljeno od 0 do 10). Trajanje grčeva zabilježeno je srednjom i standardnom devijacijom u minutama.	
<b><i>Rizik pristranosti</i></b>		
Pristranost	Autorova procjena	Opis
Pristranost u odabiru?	Nejasan rizik	<p>Citat: "Pacijenti su nasumično primali magnezij ili placebo ..."</p> <p>Komentar: nejasno je kako je izvedena randomizacija</p>

Prikrivanje raspodjele?	Nejasan rizik	Citat: "Šifre su bile unutar zapečaćene omotnice koja je otvorena na kraju analize. " Komentar: Nejasno tko je dodijelio subjekte i zadržao studiju zasljepljujućom
Zasljepljenost? Svi ishodi	Nizak rizik	Citat: "Svaka tableta sadržavala je 900 mg magnezijeva citrata ili odgovarajući placebo (isti izgled i okus). " Komentar: zadovoljavajuće zasljepljivanje
Nepotpuni podatci o ishodu? Svi ishodi	Nizak rizik	3/45 ispitanika povukli su se sa danim razlogom. Komentar: Vjerojatno zadovoljavajuće jer je broj odustajanja bio mali
Pristranost pri izvještavanju?	Nejasan rizik	Nema naznaka selektivnog izvješćivanja za kliničke podatke o krajnjim učincima (urin za magnezij je prikupljen i nije prijavljen).
Dnevnik grčeva (opoziv prostranosti)?	Nizak rizik	Koristio se dnevnik
Ostale pristranosti?	Nizak rizik	Nema očite pristranosti

### Garrison 2011 (62)

Metode	Randomizirana paralelna, dvostruko slijepa studija
Sudionici	46 ispitanika ( nisu trudni) s grčevima koji se javljaju tijekom odmora (srednja dob 69,3 godine) s najmanje 8 grčeva u 30 dana. Odabir sudionika uz pomoć postera i brošura u 21 kanadskoj ordinaciji obiteljske medicine i uz pomoć novina.

Intervencije	5 uzastopnih dana su primali 4 sata intravensku infuziju od 250 ml 5%-tne dekstroze u vodi zajedno s (liječena grupa) ili bez (kontrolna grupa) 20 mmol magnezijevog sulfata (20 mmol = 486 mg elementarnog magnezija).	
Ishodi	<p>Primarni: promjena broja grčeva tjedno od početne vrijednosti u 30 dana.</p> <p>Sekundarni:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Promjena broja grčeva tjedno od početne vrijednosti u 90 dana.</li> <li>- Postotak promjene u grčevima po tjednu.</li> <li>- Bol u grčevima (skala od 1 do 10 )</li> <li>- Trajanje grčeva na skali od 3 točke (1) &lt;1 minuta, 2) 1-5 minuta, 3) &gt; 5 minuta).</li> <li>- 24-satni urinarni magnezij 1. i 5. dana kako bi se odredio % zadržavanja infuzijskog magnezija</li> </ul>	
Bilješke	Objavljeno. Neovisno financiranje	
<b><i>Rizik pristranosti</i></b>		
Priistranost	Autorova procjena	Opis
Priistranost u odabiru?	Nizak rizik	<p>Citat: "Randomizacija, računalo je slučajnim odabirom odredilo slijed, te ga je izvršio bolnički farmaceut koji daje studijske lijekove u neprozirnoj koverti. "</p> <p>Komentar: zadovoljavajuća randomizacija</p>
Prikrivanje raspodjele?	Nizak rizik	<p>Citat: "Svi istražitelji, koji su proučavali medicinske sestre i sudionike bili su zaslijepljeni. "</p> <p>Komentar: prikrivanje zadovoljavajuće</p>

Zasljepljenost? Svi ishodi	Nejasan rizik	Citat: 1) "Otopina magnezija i placebo otopina su bistre i bezbojne. "2)" Sudionicima je rečeno da je jednako nelagodna intravenska primjena placeba i magnezija. Općenito smatra se da je zasljepljivanje bilo razumno. Osjećaj gorenja na mjestu intravenske primjene, povezano je s dodatnim razrjeđivanjem slane otopine kod nekih ispitanika koji su primali magnezij, time su mogli ugroziti zasljepljenost u određenoj mjeri."
Nepotpuni podaci o ishodu? Svi ishodi	Nizak rizik	Nema odustajanja ili gubitka podataka
Priistranost pri izvještavanju?	Nizak rizik	Nisu obrađeni uzorci urina od placebo skupine (iako su razumno prikupljali uzorke urina od svih pacijenata da bi bili sigurni da zasljepljivanje nije narušeno). Ozbiljnost i trajanje grčeva opisano je samo kao "nije bilo razlike". (nije prikazano brojevima), međutim, ti su podaci bili dostupni.
Dnevnik grčeva (opoziv priistranosti)?	Nizak rizik	Koristio se dnevnik
Ostale priistranosti?	Nizak rizik	Nema očite priistranosti

## Nygaard 2008 (63)

Metode	Randomizirana paralelna, dvostruko slijepa studija	
Sudionici	45 trudnica s grčevima u nogama i bez prethodnog liječenja grčeva. Odabir sudionika uz pomoć brošura pod uvjetom da su trudne norveške žene obavile 18-tjedni ultrazvuk.	
Intervencije	Tableta za žvakanje koja sadrži 122 mg elementarnog magnezija ("prvenstveno u obliku magnezijevog laktata i magnezijevog citrata"), ili odgovarajuće placebo tablete, uzete svakog jutra jedna i svake večeri dvije kroz dva tjedna.	
Ishodi	Broj dana ili noći u kojima su se grčevi pojavili tijekom 2 tjedna. Stupanj bolova grčeva na skali od 5 točaka. Nuspojave. Magnezij i kalcij u serumu i 24-satni urinarni magnezij 1. i 15.-tog dana.	
Bilješke	Objavljeno. Izvor financiranja nije predviđen.	
<b><i>Rizik pristranosti</i></b>		
Pristranost	Autorova procjena	Opis
Pristranost u odabiru?	Nizak rizik	Citat: "Program randomizacije bio je osiguran od strane Medstat Research AS. " Komentar: Vjerojatno primjeren
Prikrivanje raspodjele?	Nejasan rizik	Nema opisa načina dodjeljivanja
Zasljepljenost? Svi ishodi	Nizak rizik	Citat: "Obje skupine dobile su plastični spremnik s 42 tablete za žvakanje ...", koji sadrži ili magnezij ili placebo. Komentar: Vjerojatno primjeren
Nepotpuni podatci o ishodu? Svi ishodi	Nejasan rizik	7/45 žena (15,6%) izostavljeno je (2 iz liječene grupe i 5 iz kontrole). Dani su



		razlozi i većina nije bila povezana s potencijalnim lijekom. Niti jedna od njih nije uključen u analizu zbog nedostatka podataka.
Priistranost pri izvještavanju?	Nizak rizik	Primarni ishod pretpostavlja se kao broj dana i noći s grčevima, ali ne i izričito navedeno. Svi su rezultati prijavljeni.
Dnevnik grčeva (opoziv pristranosti)?	Nizak rizik	Korišten je dnevnik
Ostale pristranosti?	Nejasan rizik	Učestalost grčenja na početku nije ocijenjena, pa je nemoguće reći je li grupa neuravnotežena u ovoj važnoj osnovnoj karakteristici.

### Roffe 2002 (54)

Metode	Randomizirana dvostruko slijepa, ukrižena studija
Sudionici	73 sudionika koja imaju (nisu trudna) grčeve u mirovanju (srednja dob 63 godine), te imaju najmanje 2 grča po tjednu. Odabir sudionika preko oglašavanja u zajednici u Ujedinjenom Kraljevstvu.
Intervencije	1830 mg praška magnezijevog citrata (300 mg elementarnog magnezija). Istrese se vrećica u čašu vode i popije . Uzima se oralno navečer tijekom 6 tjedana ( ili se dobiva odgovarajući placebo) . 2 tjedna se daje magnezij, te nakon toga slijedi ispiranje od 2 tjedna, te se nastavlja s primjenom magnezija . Samo posljednja 4 tjedna terapije (od ukupno 6 tjedana) korištena su za procjenu ishoda.

Ishodi	Broj grčeva tijekom posljednja 4 tjedna svakog razdoblja liječenja. Ozbiljnost grčeva (blaga, umjerena, teška). Trajanje grčeva (kratko, srednje, dugo). Vlastita procjena. Učinkovitosti liječenja (da, ne).	
Bilješke	Objavljeno. Istraživanje je sponzorirano. Samo podaci iz prvog razdoblja su korišteni jer su vidljive velike razlike u učinku liječenja ovisno o periodu u kojem se lijek daje. Podatke o razini liječenja pacijenata daje glavni istraživač.	
<b><i>Rizik pristranosti</i></b>		
<b>Pristranost</b>	Autorova procjena	Opis
Pristranost u odabiru?	Nejasan rizik	Proizvođač je osigurao centraliziranu randomizaciju za studiju u velikim skupinama od 10. Raspodjela je bila nejednaka, bilo je više uključenih sudionika koji su primali magnezij (29 vs 17).
Prikrivanje raspodjele?	Nizak rizik	Citat: "Način randomizacije nije bio poznat istražiteljima koji su davali vrećice. Samo je ljekarnik bio upoznat s načinom randomizacije... " Komentar: Zadovoljavajuće prikrivanje.
Zasljepljenost? Svi ishodi	Nejasan rizik	Nema opisa da li se suspenzija magnezija i placebo razlikuju .
Nepotpuni podatci ishoda? Svi ishodi	Visok rizik	Razlozi za odustajanje su bili poznati, ali 27 od 73 (37%) sudionika nisu završili ispitivanje.
Pristranost pri izvještavanju?	Nizak rizik	Jačina i trajanje grčeva opisani su kao "nije bilo promjene" (nisu dati

		brojevi), međutim, ovi podaci su bili dostupni.
Dnevnik grčeva (opoziv pristranosti) ?	Nizak rizik	Koristio se dnevnik
Ostale pristranosti?	Nejasan rizik	Došlo je do velike razlike u liječenju ovisno o slijedu liječenja ( veća korist ako je primljena terapija redoslijedom placebo - magnezij). Ova razlika u terapiji proizlazi zbog neuravnotežene randomizacije ( puno više sudionika primilo je terapiju slijedom placebo - magnezij)

### Rosenbaum 2011 (64)

Metode	Randomizirana paralelna, dvostruko slijepa studija
Sudionici	40 sudionika (nisu trudni) s grčevima u mirovanju (od 45 do 80 godina) s normalnom bubrežnom funkcijom, koji imaju najmanje 2 grča tjedno te su grčevi ocijenjeni s 5 ili više na skali od 0-10. Odabir pacijenata je bio preko radio oglasa u Americi (Michigan).
Intervencije	Tablete magnezijevog laktata s polaganim otpuštanjem koje sadrže 168 mg elementarnog magnezija ili odgovarajuće placebo tablete uzete oralno 2 puta dnevno tijekom 30 dana .
Ishodi	Praćenje učestalosti, trajanje i ozbiljnost grčeva nogu prije intervencije jedan put tjedno, te praćenje jedan put dnevno tijekom 30 dana tokom intervencije (putem dnevnika grčeva i praćenje poremećaja spavanja). Pittsburg Sleep Quality (upitnik za samoprocjenu koji procjenjuje kvalitetu sna tijekom razdoblja od 1 mjeseca) također se provodilo prije i nakon intervencije.

Bilješke	Neobjavljeno. Financiranje nije predviđeno. Nepotpuni rezultati izvješća. Podatci o razini učestalosti grčeva kod pacijenata su dati od strane statističara.	
<b>Rizik pristranosti</b>		
Priistranost	Autorova procjena	Opis
Priistranost u odabiru	Nejasan rizik	Navedeno kao randomizirano, ali pojedinosti nisu predviđene.
Prikrivanje raspodjele	Nejasan rizik	Nisu date pojedinosti
Zaslijepljenost Svi ishodi	Nizak rizik	Citat: "Maskiranje: dvostruko slijepo ". Nisu dane pojedinosti. Vjerojatno primjeren.
Nepotpuni podaci ishoda? Svi ishodi	Nizak rizik	Mali broj odustajanja sudionika, dva od magnezija i jedan od placeba. Razlozi nisu navedeni.
Priistranost pri izvještavanju?	Visok rizik	Podaci o pacijentima su nam bili dostavljeni, ali su bili dostupni ishodi samo za podskupine.
Dnevnik grčeva ( opoziv pristranosti) ?	Nizak rizik	Korišten je dnevnik
Ostale pristranosti?	Nizak rizik	Nema očite pristranosti

### **Sohrabvand 2006 (65)**

Metode	Otvorena randomizirana studija sa 4 paralelne grupe liječenja.
Sudionici	84 trudnice. Metoda odabira sudionika (Iranske žene) nije navedena.
Intervencije	Skupina 1: tableta 500 mg kalcijevog karbonata jednom dnevno

	<p>Skupina 2: 7.5 mmol magnezijevog aspartata (182 mg elementarnog magnezija) dva puta dnevno</p> <p>Skupina 3: 100 mg tiamina (vitamin B1) i 40 mg piridoksina (vitamin B6) jednom dnevno</p> <p>Skupina 4: Nema terapije</p>	
Ishodi	„Promjene u mišićnom spazmu" na skali od tri točke ( „bez promjene, „relativno poboljšanje" ili „apsolutno poboljšanje")	
Bilješke	Svako liječenje provodilo se tijekom dva tjedna, ali učinkovitost je procijenjena na 4 tjedna. Izvor financiranja nije predviđen.	
<b>Rizik pristranosti</b>		
Priistranost	Autorova procjena	Opis
Priistranost u odabiru	Nejasan rizik	Nije opisano
Prikrivanje raspodjele	Nejasan rizik	Nije opisano
Zasljepljenost? Svi ishodi	Visok rizik	Otvorena studija
Nepotpuni podatci ishoda? Svi ishodi	Nizak rizik	Nema detalja o protokolu pacijenata, ali smatra se da nema odustajanja
Priistranost pri izvještavanju?	Nejasan rizik	Primarni ishod nije identificiran (prijavljen je samo jedan ishod)
Dnevnik grčeva?	Visok rizik	Specifikacije nisu dane, ali čini se da je dana samo kvalitativna procjena o promjeni u javljanju grčeva tek nakon završetka studije
Ostale pristranosti?	Visok rizik	Nije jasno tko je ocijenio stupanj poboljšanja (pacijent ili liječnik). Ishodi su grupirani na nepraktičan način.

## Uključene studije

Magnezij je uspoređen s placebom u šest studija, a jedna studija (65) uspoređivala je četiri načina liječenja: ne liječenje, liječenje s magnezijem, liječenje s kalcijevim karbonatom i liječenje s vitaminima B1 i B6. Koristio se oralni magnezij u svim, osim u jednoj studiji (62), gdje je primijenjen kao intravenska infuzija.

Oralni magnezij se davao jednom navečer (54) ili dva puta dnevno (55, 61, 63-65) ili u većim dozama navečer u dvije studije (55, 63). Količina dnevno primljenog oralnog magnezija u šest studija uključuje: 366 mg iz magnezijevog laktata i magnezijevog citrata u obliku tableta (55, 63), 200 mg magnezijevog citrata u obliku tableta (61), 300 mg magnezijevog citrata u obliku prašaka topljivog u vodi (54), 336 mg iz magnezija laktata kao tableta s produljenim oslobađanjem (64) i 364 mg magnezijevog aspartata (65) (nejasno je li tableta ili prašak).

Trajanje liječenja s oralnim magnezijem varira od 14 do 42 dana, s ukupnim oralnim dozama elementarnog magnezija kroz cijelo razdoblje liječenja u rasponu od 5096 mg do 12600 mg. Studija (62) koja je primjenjivala magnezij intravenski dala je 20 mmol magnezijevog sulfata (486 mg elementarnog magnezija) kao infuziju tijekom četiri sata, pet uzastopnih dana. Ova studija primjenila je ukupnu dozu od 2430 mg elementarnog magnezija, iako vjerojatno veće bioraspoloživosti. Ovo ispitivanje bilježi grčeve 90 dana nakon infuzije, a sve ostale studije zabilježile su grčeve tijekom dva do četiri tjedna. Pet studija bile su paralelne studije, a dvije su bile ukrižene. Uključene su tri studije koje se bave liječenjem grčeva nogu povezanih s trudnoćom (55, 63, 65), a preostale četiri uključene su u liječenje idiopatskih grčeva kod starijih odraslih osoba. Jedna od studija bila je neobjavljena (64), ali neki podatci o pacijentima bili su dostupni. Dvije druge studije (54, 62) imale su dostupne podatke o pacijentima, iako podaci iz Roffea nisu uključivali pacijente koji su odustali. Nije pronađena ni jedna studija koja istražuje grčeve povezane s tjelovježbom.

Ukupno je sudjelovalo 406 sudionika, od kojih 118 je sudjelovalo u ukriženim studijama kao vlastita kontrola. Svi pokusi bili su mali, od 40 do 84 sudionika. Većina ih je bila angažirana u ambulanti od strane primarne zdravstvene zaštite ili rodilišta, iako neki su se javili na oglas u novinama ili radio reklamama. Sudionici idiopatskih grčeva bili su prosječno stari 64,8 godina i bilo je 62,8% žena. Samo je jedna studija od tri navela podatke o srednjoj dobi (30,9 godina). Ukrižene studije mogu predstavljati poteškoće u meta-analizi. Jedna od ukriženih studija (61) uključivala je 28-dnevno razdoblje ispiranja (nisu primali magnezij). Druga (54) nije imala formalno razdoblje ispiranja, ali ocjenjuju ishode samo u posljednja četiri tjedna od ukupnog šestotjednog liječenja. To je dovelo do propusta kod pacijenata koji su terapiju magnezija

primali dodatna dva tjedana prije razdoblje ocjenjivanja. Dati su podatci o razini bolesnika kako bi se omogućilo grupiranje podataka. Zbog velikog broja ispitanika u placebo-magnezij grupi došlo je do velike razlike u liječenju u odnosu na manju grupu ispitanika magnezij-placebo. Od 17 ispitanika koji su primali magnezij nakon čega slijedi placebo, osam ispitanika favorizira magnezij, sedam favorizira placebo i dvoje smatra da nema razlike. U suprotnom, od 29 sudionika koji su primali slijed placebo pa magnezij, 21 je preferiralo magnezij, pet je favorizirao placebo i troje je smatralo da je isti učinak. Zbog ovakvog rezultata odlučeno je smanjiti potencijalni izvor pristranosti korištenjem samo podataka iz prvog razdoblja ove studije.

**Tablica 1. Karakteristike uključenih studija (56)**

Studija	Broj/Dizajn/ klinička obilježja	Srednja dob (godine)	% Žena	Doza magnezija i način upotrebe	Učestalost davanja	Liječenje/ procjena razdoblja	Razdoblje ispiranja	Usporedba
<i>Dahle 1995 (55)</i>	N=73 Paralelna studija Trudnoća	Nije poznato	100	5 mmol kombinacije Mg laktat + Mg citrat (122 mg elementarnog Mg)	Jedna ujutro i dvije navečer	Liječenje 21 Procjena 21	Nije primijenjeno	Placebo tablete
<i>Frusso 1999 (61)</i>	N=45 Ukrižena studija Idiopatski	61.6	73.3%	Mg citrat 900 mg tableta (100 mg elementarnog Mg)	Dva puta dnevno	Liječenje 28 Procjena 28	28	Placebo tablete
<i>Garrison 2011(62)</i>	N=46 Paralelna studija Idiopatski	69.3	69.6%	20 mmol Mg sulfat (486 mg elementarnog Mg)	Jednom dnevno 4 sata pet uzastopnih dana	Liječenje 5 Procjena 90	Nije primijenjeno	Placebo tablete
<i>Nygaard 2008 (63)</i>	N=45 Paralelna studija Trudnoća	30.9%	100%	Mg laktat i Mg citrat žvakače tablete (122 mg elementarnog Mg)	Jednom ujutro i dva puta navečer	Liječenje 14 Procjena 14	Nije primijenjeno	Placebo tablete
<i>Roffe 2002 (54)</i>	N=73 Ukrižena studija	62.9	54.3%	Oralna primjena 1830 mg praška Mg citrata (300 mg)	Jedan prašak svako jutro	Liječenje 42 Procjena 28	Prvih 14 dana drugog	Placebo prašak



	Idiopatski			elementarnog Mg) otopljenog u čaši vode		zadnjih dana liječenja	perioda liječenja	
<b>Rosenbaum 2011 (64)</b>	N=40 Paralelna studija Idiopatski	66.6	57.5%	Oralna primjena sporo otpuštajuće tablete Mg laktata (84 mg elementarnog Mg)	Dvije tablete dva puta dnevno	Liječenje 30 Procjena 30	Nije primijenjeno	Placebo tablete
<b>Sohrabvand 2006 (65)</b>	N=84 Paralelna studija Trudnoća	Nije poznato	100%	Oralna primjena 7.5 mmol magnezijevog aspartata (182 elementarnog Mg), nejasno je jesu su tablete ili prašak	Dva puta dnevno	Liječenje 14 Procjena 28	Nije primijenjeno	Različite usporedbe 1) Nema liječenja 2) Tableta 500 mg kalcijevog karbonata 3) 100 mg tiamina i 40 mg piridoksina jednom dnevno

## Isključene studije

Isključene studije su bile nekontrolirane, nisu koristile magnezij u liječenju grčeva skeletnih mišića ili nisu mjerile ishode relevantne za grčevi.

Studija	Razlog za isključenje
Agaard 2005 (66)	Ovaj RCT je istraživao snagu mišića, mišićnu masu i sadržaj magnezija u mišićima. Nije istraživao grčenje mišića.
Bachem 1986 (67)	Nema kontrolne skupine. Članak na njemačkom jeziku s engleskim sažetkom. Metode prevedene.
Bartl 1982 (68)	Čini se da nije randomizirana studija. Procjenjuje se razina magnezija u serumu, kod trudnica s grčevima, prije i nakon dodavanja magnezija. Nisu procijenjene promjene u grčenju mišića. Članak na njemačkom jeziku s engleskim sažetak. Metode prevedene.
Hammar 1987 (69)	Ne koristi se magnezij za liječenje grčeva.
Häringer 1981 (70)	Nema kontrolne skupine. Članak na njemačkom jeziku. Sažetak i metode prevedene.
Riss 1983 (71)	Nekontrolirano. Članak na njemačkom jeziku s engleskim sažetkom.
Weller 1998 (72)	Ova studija proučava učinkovitost vježbanja i koncentraciju magnezija u različitim tkivima. U ovoj studiji se ne proučava utjecaj magnezija na grčeve mišića.

## Rizik od pristranosti u uključenim studijama

Provedena je procjena rizika od pristranosti, te napisana u metodama. Bila je značajna varijabilnost u kvaliteti uključenih ispitivanja.

## Raspodjela

Rizik od pristranosti u odabiru (randomizacija ili raspodjela) bio je nejasan (iako vjerojatno prikladno) u šest od sedam studija, uglavnom zbog neadekvatnog opisa metoda i nemogućnosti dobivanja odgovora. U jednoj ukriženoj studiji (54) osigurana je randomizacija u velikim skupinama koje su bile neuravnotežene (17 ispitanika randomizacijom je primalo prvo placebo pa magnezija, a 29 ih je prvo primalo magnezij pa placebo). Budući da je učinak

liječenja u navedenoj studiji različit ovisno o redoslijedu liječenja, ova neravnoteža u raspodjeli bila je važan potencijalni izvor pristranosti i prikupljeni su podatci samo za prvo razdoblje liječenja.

### **Zaslijepljenost**

Rizik od zaslijepljenosti je bio mali u četiri od sedam ispitivanja. U jednoj studiji (62) bio je nejasan zbog veće vjerojatnosti da primatelji imaju osjećaj žarenja na mjestu primjene intravenskog magnezija. U jednoj ukriženoj studiji (54) bilo je nejasno da li se magnezij i placebo mogu razlikovati u okusu. Rizik od pristranost je visoka u jednom istraživanju (65) jer zaslijepljivanje nije bilo moguće (otvorena studija).

### **Nepotpuni ishodi**

Rizik pristranost kod odustajanja bio je nizak u pet od sedam studija. Nije bio jasan rizik u jednoj studiji (63) sa stopom odustajanja od 15,6%, te je bio visok rizik pristranosti kod odustajanja u jednoj studiji (54) sa stopom odustajanja od 37%.

### **Pristranost pri izvještavanju**

U tri od sedam studija bio je nizak rizik od pristranosti. Dvije studije (54, 62) su selektivno prijavile pristranost (to jest, u obje su izvijestili o sekundarnim ishodima koji nisu bili statistički značajni bez pružanja stvarnih brojeva), ali bili su dostupni podatci o pacijentima kako bi se omogućio izračun tih ishoda. Dvije studije su imale veći rizik (61, 65) zbog nedosljednosti u izvještavanju. Studija koja nije objavljena (64) imala je visok rizik, jer je bio dostupan samo podskup ishoda. Jedna studija (55) je imala visok rizik jer nije bilo jasno koliko je dobro ishod bio unaprijed definiran (nije bilo opisa primarnog i sekundarnog ishoda, a rezultati su nepotpuno opisani u metodama).

### **Ostali potencijalni izvori pristranosti**

Dvije od tri studije na trudnicama (55, 65) imale su visok rizik pristranosti jer nisu koristile dnevnik grčeva, a druga studija je imala visok rizik pristranosti zbog iznošenja podataka (65). Većina studija također je imala jedan ili više dodatnih izvora pristranosti, ali ništa što bi se smatralo kao značajan nedostatak.

## Učinci intervencija

### Magnezij za grčeve skeletnih mišića

Pacijenti: Pacijenti koji nisu trudni i imaju grčeve skeletnih mišića (uglavnom starije odrasle osobe)

Odabir sudionika: Ambulantno prikupljanje sudionika u klinikama primarne skrbi ili oglašavanjem

Intervencija: Dodatak magnezija (oralni ili intravenski)

Usporedba: Placebo

**Tablica 2. Sažetak glavne usporedbe uključenih studija (56)**

Ishodi	Usporedni rizici (95% CI)		Relativni učinak (95% CI)	Broj sudionika (studije)	Kvaliteta dokaza (RAZRED)	komentari
	Pretpostavljeni rizik	Odgovarajući rizik				
	Placebo	Magnezij				
Postotak promjene u učestalosti grčeva u odnosu na početno stanje i nakon 4 tjedna	Smanjenje od 27,8% u placebo grupi	Postotak promjene je niži za 3,9% u magnezijevoj grupi	-3.9% (-21.1 do 13.3)	83 (2 studije)	Umjerena	Ova razlika nije klinički ili statistički značajna

Postotak sudionika sa smanjenjem učestalosti grčeva od $\geq 25\%$ u 4 tjedna	65,9% u placebo grupi	Postotak u magnezijevoj bio je za 9% manji	-8% (-28% do 12%)	83 (2 studije)	Umjerena	Ova razlika nije klinički ili statistički značajna.
Broj grčeva u 4 tjedna	Srednji broj grčeva tjedno dok je trajao tretman je 4,35 u placebo grupi	Srednji broj grčeva tjedno u magnezijevoj grupi bilo je 0,01 viši	0.01 grčeva tjedno (-0,52 do 0,55)	213 (4 studije)	Umjerena	Ova razlika nije klinički ili statistički značajna. 95%-tni Interval pouzdanosti isključuje smanjenje jednog grča po tjednu.
Postotak sudionika koji su ocijenili svoje grčeve kao umjerene ili teške (tj. srednji intenzitet grča $\geq 2$ na skali intenziteta od 3 točke) u 4 tjedna	30% u placebo grupi	Postotak umjerenih ili teških grčeva bio je za 9% viši kod magnezijeve grupe	9% (-7% do 25%)	91 (2 studije)	Umjerena	Ova razlika nije klinički ili statistički značajna
Postotak sudionika s trajanjem grčeva $\geq 1$ minute unutar 4 tjedna	22,7% u placebo grupi	Postotak je 19% veći u magnezijevoj grupi	19% (-7% do 45%)	46 (1 studija)	Niska	Ova razlika nije klinički ili statistički značajna
Broj sudionika s velikim štetnim događajima	1 od 22	0 od 24	-50 na 1000 (-160 do 70)	46 (1 studija)	Vrlo niska	Ova razlika nije klinički ili statistički značajna

Broj sudionika  
s manjim štetnim  
događajima

Nuspojave nisu prijavljene na način koji je omogućio određivanje broja sudionika s manjim nuspojavama. Oralni magnezij ima sličnu učestalost nuspojava kao i placebo. Intravenski magnezij bio je povezan sa asimptomatskom hipotenzijom (3/24 primatelja magnezija u odnosu na 0/22 placebo primatelja), prolaznom vrtoglavicom (2/24 primatelja magnezija u odnosu na 0/22 placebo) i žarenjem kod intravenske primjene (12/24 primatelja magnezija u odnosu na 0/22 placebo).

CI: interval pouzdanosti;

Visoka kvaliteta dokaza: Daljnja istraživanja vrlo malo vjerojatno mijenjaju mišljenje o procjeni učinka.

Umjerena kvaliteta dokaza: Daljnja istraživanja vjerojatno će imati važan utjecaj na mišljenje o procjeni učinka i mogu promijeniti procjenu.

Niska kvaliteta dokaza: Daljnja istraživanja vrlo će vjerojatno imati značajan utjecaj na mišljenje o procjeni učinka i vjerojatno će promijeniti procjenu.

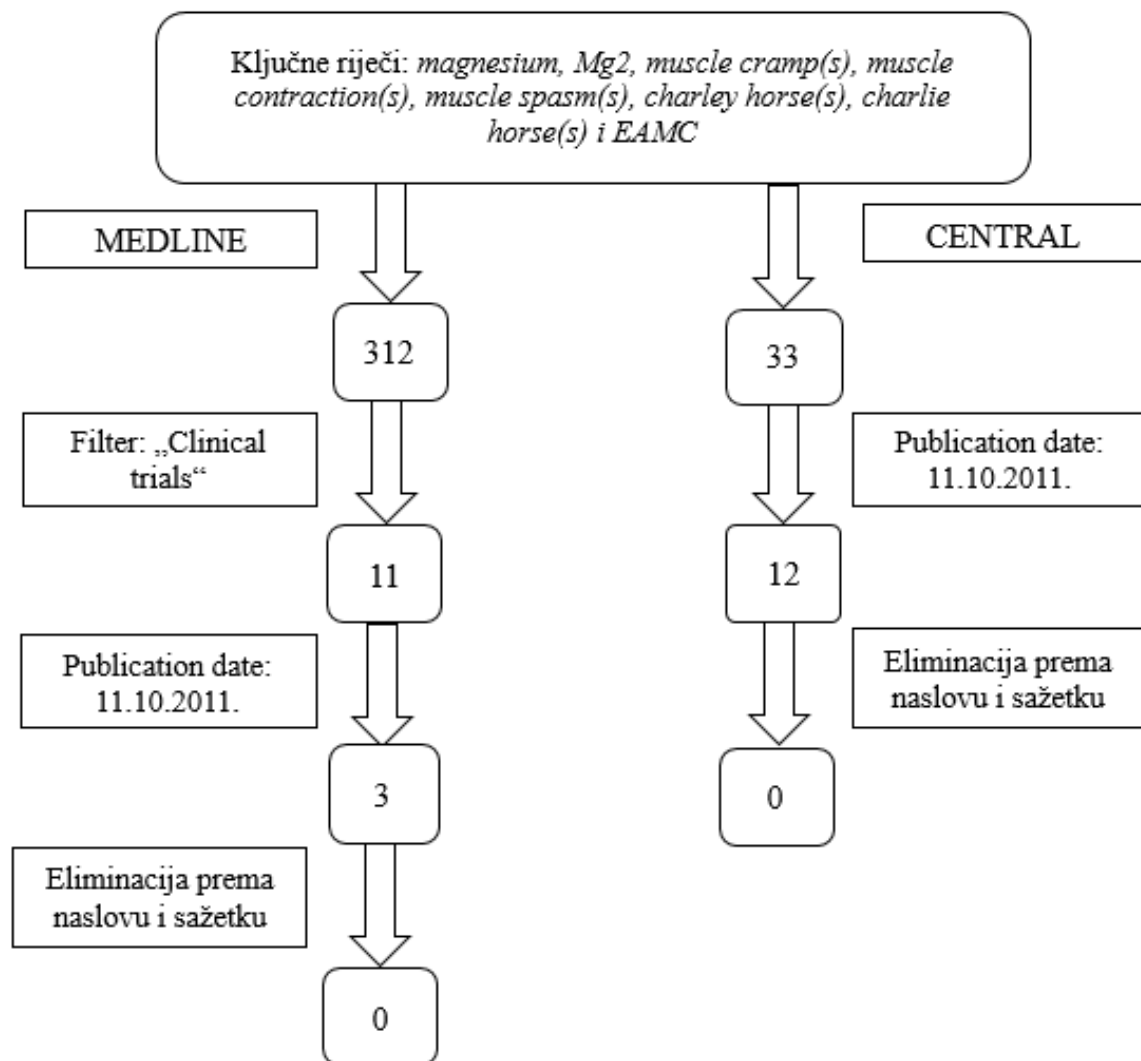
Vrlo niska kvaliteta dokaza: Mišljenje o procjeni je nesigurno.

## 4.2. Pretraživanje literature objavljene nakon Cochrane sustavnog pregleda

### 4.2.1. Pretraživanje baze MEDLINE (PubMed) i CENTRAL za randomizirane kontrolirane pokuse (RCT)

U tražilicu baze MEDLINE upisane su ključne riječi koje su korištene i u Cochrane sustavnom pregledu (56), a to su *magnesium*, *Mg2*, *muscle cramp(s)*, *muscle contraction(s)*, *muscle spasm(s)*, *charley horse(s)*, *charlie horse(s)* i *EAMC*. Pronađeno je 312 studija s navedenim ključnim riječima. Nakon odabira filtera „*Clinical Trial*“ broj prikazanih studija smanjio se na 11. Korišten je filter „*Publication date*“ od 11.10.2011. kako bi dobili studije koje su novije od Cochrane sustavnog pregleda (56). U MEDLINE bazi preostalo je 3 studije. Pregledom naslova i sažetaka, te provjeravanjem radi li se o randomiziranim sustavnim pokusima eliminirane su sve tri studije. U MEDLINE bazi nije pronađena ni jedna studija koja odgovara zadanim kriterijima (Slika 5).

Pretraživanjem baze CENTRAL s ključnim riječima *magnesium*, *Mg2*, *muscle cramp(s)*, *muscle contraction(s)*, *muscle spasm(s)*, *charley horse(s)*, *charlie horse(s)* i *EAMC* pronađene su 33 kliničke studije. 21 studija eliminirana je jer je starija od Cochrane sustavnog pregleda (56). Preostalih 12 detaljno je pregledano, te eliminirano prema naslovu i sažetku. Stoga u bazi CENTRAL nije pronađena niti jedna studija (Slika 5).



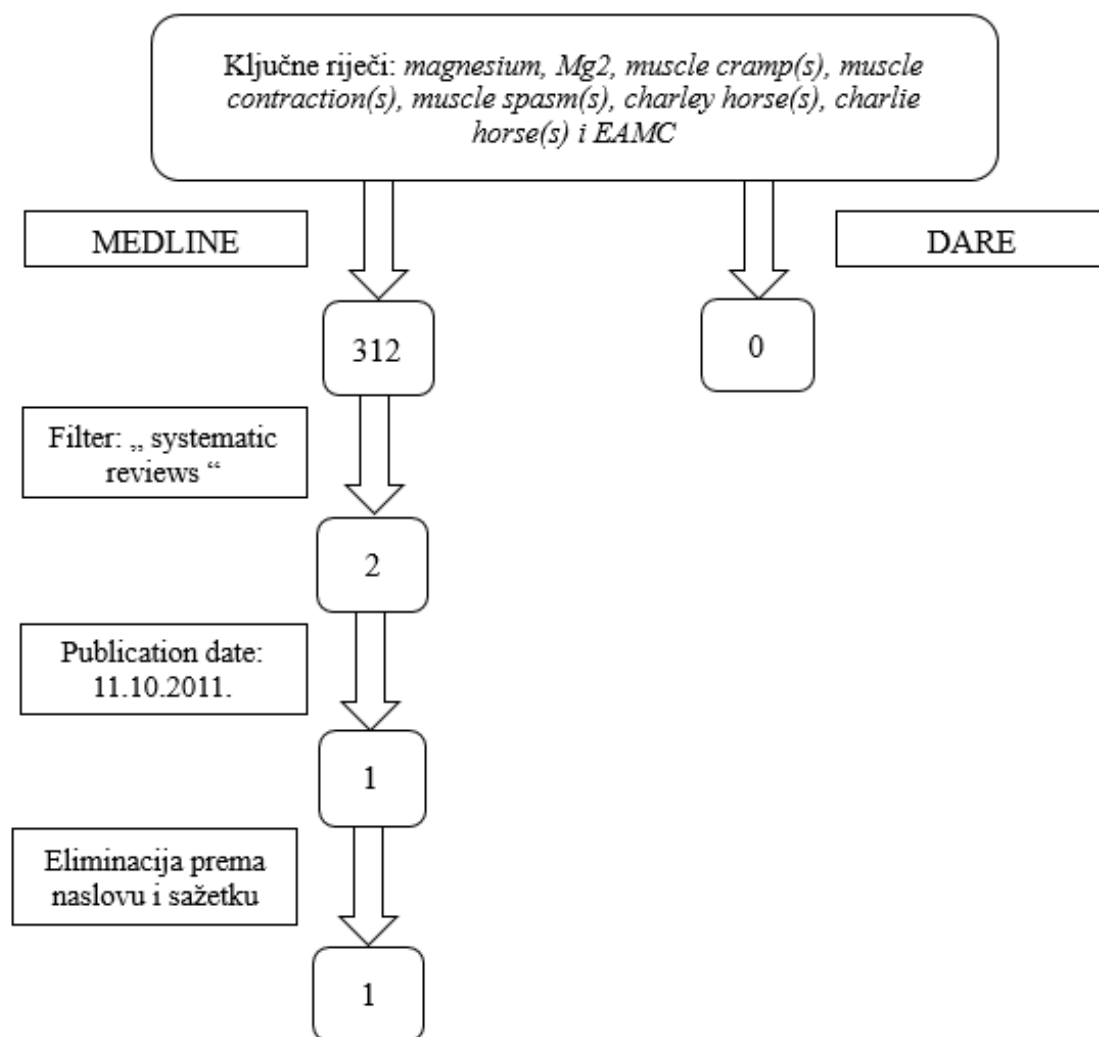
Slika 5. Postupak pretraživanja baza MEDLINE i CENTRAL

#### 4.2.2. Pretraživanje baze DARE i MEDLINE (PubMed) za sustavne preglede

Pretraživanjem MEDLINE baze podataka koristeći ključne riječi *magnesium, Mg2, muscle cramp(s), muscle contraction(s), muscle spasm(s), charley horse(s), charlie horse(s) i EAMC* i odabirom filtera „*Sistematic Reviews*“ pronađena su 2 sustavna pregleda. Odabirom filtera „*Publication date*“ od 11.10.2011 preostao je 1 sustavni pregled. Pregledom naslova i sažetka sustavni pregled je uključen u rad, „*Interventions for leg cramps in pregnancy*“ (73)(Slika 6).

Pretraživanjem baze podataka DARE na mrežnoj stranici Cochrane knjižnice s istim ključnim nije pronađen niti jedan sustavni pregled (Slika 6).





Slika 6. Postupak pretraživanja baza DARE i MEDLINE

Cilj ovog sustavnog pregleda je bio utvrditi djelotvornosti i sigurnost različitih oblika intervencija u liječenju grčeva nogu u trudnoći. Uključeni su randomizirani kontrolirani pokusi (RCT) koji koriste lijekove, elektrolite, vitamine ili terapiju bez lijekova u svrhu smanjenja grčeva nogu u trudnoći. Dokazi su bili ograničeni i nejasni za upotrebu oralnog magnezija, oralnog kalcija, oralno vitamina B ili oralnog vitamina C za liječenje grčeva nogu u trudnoći. Štetni učinci također su bili nejasni u ovim studijama. Jedino je zaključeno da nema značajne razlike u nuspojavama pri upotrebi magnezija ili placebo, odnosno ne liječenja. Nije bilo dostupnih dokaza koji bi upućivali na korištenje terapije bez lijekova kao što su istezanje mišića, masaža i opuštanje.

### 4.3. R-AMSTAR procjena sustavnih pregleda

1) „*Magnesium for skeletal muscle cramps*“ (56)

1. Zadovoljava kriterije A, B, C → 4 BODA
2. Zadovoljava kriterije A, B, C → 4 BODA
3. Zadovoljava kriterije A, B, C, D → 4 BODA
4. Zadovoljava kriterije A, B, D → 4 BODA
5. Zadovoljava kriterije A, B, C, D → 4 BODA
6. Zadovoljava kriterije A, B → 2 BODA
7. Zadovoljava kriterije A, B, C, D → 4 BODA
8. Zadovoljava kriterije A, B, C, D → 4 BODA
9. Zadovoljava kriterije A, B, C, E → 4 BODA
10. Zadovoljava kriterije A, B → 3 BODA
11. Zadovoljava kriterije A, B, C → 4 BODA

UKUPNA OCJENA KVALITETE SUSTAVNOG PREGLEDA: **42 bodova.**

2) „*Interventions for leg cramps in pregnancy*“ (73)

1. Zadovoljava kriterije A, B, C → 4 BODA
2. Zadovoljava kriterije A, C → 3 BODA
3. Zadovoljava kriterije A, B, C, D → 4 BODA
4. Zadovoljava kriterije A, B, D → 4 BODA
5. Zadovoljava kriterije A, B, C, D → 4 BODA
6. Zadovoljava kriterije A, B, C → 4 BODA
7. Zadovoljava kriterije A, B, C → 3 BODA
8. Zadovoljava kriterije A, B, C, D → 4 BODA
9. Zadovoljava kriterije B, C, D → 3 BODA
10. Zadovoljava kriterije A, B, C → 4 BODA
11. Zadovoljava kriterije A, B → 3 BODA

UKUPNA OCJENA KVALITETE SUSTAVNOG PREGLEDA: **40 bodova.**



Cilj ovog diplomskog rada bio je pronaći dokaze o djelotvornosti i sigurnosti magnezija u liječenju grčeva skeletnih mišića. Koristio se Cochrane sustavni pregled (56) kao temelj ovog rada. Nakon detaljne analize Cochrane sustavnog pregleda započelo je pretraživanje ostalih radova u svrhu prikupljanja najboljih dokaza o djelotvornosti i sigurnosti magnezija kod grčeva skeletnih mišića. U ovom diplomskom radu korišteni su samo sustavni pregledi sa randomiziranim kontroliranim pokusima (RCT) kao najpouzdaniji izvori dokaza (razina dokaza 1a).

U Cochrane sustavnom pregledu uključeno je ukupno sedam studija. Četiri studije (54, 61, 62, 64) istraživala se djelotvornost magnezija kod idiopatskih grčeva, a tri studije (55, 63, 65) su pratile učinak magnezija na grčeve skeletnih mišića povezanih s trudnoćom. Ukupan broj ispitanika bio je 406, od kojih 118 sudionika u ukriženim studijama služe kao vlastita kontrola. Studije su bile poprilično male, uključivale su između 40 do 73 ispitanika. Magnezij je uspoređen s placeboom u šest studija, a u jednoj studiji je uspoređena terapija magnezijem i neliječenje.

Učinak magnezija u usporedbi s placeboom kod mjerenja učestalosti idiopatskih grčeva (N=322 uključujući kontrole u ukriženim studijama) proučavan je uglavnom kod stariji odraslih osoba. Terapijski učinak magnezija nije bio statistički značajan. U studijama koje su proučavale utjecaj magnezija na idiopatske grčeve skeletnih mišića nije bilo heterogenosti ( $I(2) = 0\%$ ). Postotna promjena u broju grčeva tjedno, u četiri tjedna bila je mala i beznačajna (-3,93%, 95% CI -21,12 do 13,26, umjerena kvaliteta dokaza). Također, mjerena je razlika u broju grčeva tjedno, u četiri tjedna. Ova mjera omogućila je udruživanje najvećeg broja studija (N=216). Mjerenjem razlike u broju grčeva nije došlo do statistički značajne promjene (0,01 grčevi tjedno, 95% CI -0,52 do 0,55, umjerena kvaliteta dokaza). Samo je jedna studija koristila intravenski magnezij (62), dok su ostale koristile oralni magnezij. U studiji sa intravenskim magnezijem nije pronađena korelacije između postotka zadržavanja magnezija (zadržavanje magnezija ukazuje na prisutnost nedostatka magnezija u organizmu) i smanjenje broja grčeva tjedno. Zaključeno je da magnezij malo vjerojatno pomaže kao profilaksa idiopatskih grčeva skeletnih mišića kod starijih odraslih osoba.

Nasuprot tome, djelotvornosti magnezija kod grčeva skeletnih mišića u trudnica (N=202), je nejasna i proturječna na temelju tri studije. Jedna studija (55) tvrdi da magnezij ima povoljan učinak kod grčeva skeletnih mišića povezanih s trudnoćom, dok druga studija tvrdi da nema značajne razlike između primjene magnezija i placeba (63). Treća studija (65) je utvrdila da magnezij nema utjecaj na grčeve kod trudnica, te da ne postoje značajne razlike u grčevima tijekom terapije magnezijem i bez terapije.

Heterogenost je postojala u dvije studije (55, 65), gdje se uspoređivao magnezija s placebo u svrhu liječenja grčeva nogu povezanih s trudnoćom. Nijedna od ovih ispitivanja nije izvijestila o ishodima na dopušten način prikupljanja podataka. Meta-analiza nije bila moguća za ispitivanja grčeva nogu povezanih s trudnoćom.

Nijedan RCT u Cochrane sustavnom pregledu nije procjenjivao djelotvornost i sigurnost magnezija kod grčeva skeletnih mišića povezanih s vježbanjem ili bolesti.

Način randomizacije ili raspodjele je bio nejasan u šest od sedam studija, uglavnom zbog neadekvatnog opisa metoda. U jednoj studiji je bilo nemoguće zasljepljivanje (otvorena studija)(65), te predstavlja visok rizik pristranosti. Rano napuštanje istraživanja (37%) zabilježeno je u jednoj studiji (54), te predstavlja visok rizik pristranosti.

Učestalost nuspojava kod primjene oralnog magnezija je niska i minimalno različita od placebo (s mogućom iznimkom proljeva). Intravenska primjena magnezija izazvala je osjećaj peckanja na mjestu primjene kod polovice pacijenata u usporedbi s placebo, a mali broj pacijenata je imao asimptomatsku hipotenziju ili vrtoglavicu.

Nakon Cochrane sustavnog pregleda nastavljeno je pretraživanje novije literature. Pronađen je sustavni pregled koji istražuje grčeve skeletnih mišića kod trudnica i prikladnu terapiju. Zhou K. i suradnici analizirali su 6 randomiziranih sustavnih pokusa od kojih se četiri odnose na djelotvornost magnezija kod grčeva skeletnih mišića izazvanih trudnoćom. Tri studije (55, 63, 65) se nalaze i u Cochrane sustavnom pregledu.

Dvije studije su pokazale promjene u rezultatima. Prva studija (55) prikazala je da nakon terapije magnezijem, kod određenog broja trudnica grčevi se nisu više pojavili (RR 5,66, 95% CI 1,35 do 23,68, 69 žena, niska razina dokaza) ili su se javljali dva puta tjedno (RR 0,29, 95% CI 0,11 do 0,80, 69 žena, niska razina dokaza). U drugoj studiji (74) je kod određenog broja ispitanika došlo do 50% smanjenja u broju grčeva nakon liječenja magnezijem (RR 1,42, 95% CI 1,09 do 1,86, 86 žena, niska razina dokaza).

Jedna studija (63) nije pokazala razliku u učestalosti grčeva nogu tijekom dva tjedna liječenja (MD 1,80, 95% CI -1,32 do 4,92, jedno ispitivanje, 38 žena, niska razina dokaza). Magnezij nije smanjio učestalost grčeva u usporedbi s placebo ili bez terapije (65). Dokaz o tome je li oralni magnezij smanjio intenzitet boli bio je neuvjerljiv. Dvije studije (55, 74) tvrde da može malo smanjiti bol, dok jedna studija nije pokazala nikakve razlike (63). Nije bilo razlike u nuspojavama (uključujući mučninu, nadutost, proljev) kod trudnica koje su primale magnezij u usporedbi s placebo / bez liječenja.

Dokazi iz ovih studija su bili ograničeni, te su se rezultati ovog sustavnog pregleda slagali sa Cochrane sustavnim pregledom. U istraživanjima se javlja nedosljednost u mjerenju

i izvješćivanju rezultata, te podatci se ne mogu grupirati. Meta-analize nisu se mogle provesti, a usporedbe studija su teške.

Napravljena je R-AMSTAR procjena kvalitete oba sustavna pregleda, gdje je Cochrane sustavni pregled dobio ocjenu 42 od maksimalna 44 boda. Drugi sustavni pregled dobio je 40 bodova. Sustavni pregledi se razlikuju samo u dva boda po R-AMSTAR ocjenjivanju, te se time ne razlikuju puno po kvaliteti i donose isti zaključak (12).

## **6. ZAKLJUČCI**

1. Nijedna studija nije dokazala signifikantni učinak magnezija kod idiopatskih grčeva skeletnih mišića, te se njegovo korištenje za tu indikaciju smatra neopravdanim.
2. Neophodno je provesti dodatna istraživanja kako bi se utvrdila djelotvornost i sigurnost magnezija kod grčeva skeletnih mišića povezanih s trudnoćom.
3. Potrebno je provesti dodatna istraživanja o djelotvornosti i sigurnosti magnezija kod grčeva skeletnih mišića izazvanih pojačanom fizičkom aktivnošću (sportaši).
4. Magnezij nije pokazao niti jednu značajnu nuspojavu te se smatra razmjerno sigurnim za primjenu.



## **7. POPIS CITIRANE LITERATURE**

1. Jahnen-Dechent W, Ketteler M. Magnesium basics. *Clin Kidney J* 2012;5(Suppl 1):i3-i14.
2. Wolf FI, Cittadini A. Chemistry and biochemistry of magnesium. *Mol Aspects Med.* 2003;24(1-3):3-9.
3. Romani A. Regulation of magnesium homeostasis and transport in mammalian cells. *Arch Biochem Biophys.* 2007;458(1):90-102.
4. Komiya Y, Su LT, Chen HC, Habas R, Runnels LW. Magnesium and embryonic development. *Magnes Res.* 2014;27(1):1-8.
5. Grober U, Schmidt J, Kisters K. Magnesium in Prevention and Therapy. *Nutrients.* 2015;7(9):8199-226.
6. Fine KD, Santa Ana CA, Porter JL, Fordtran JS. Intestinal absorption of magnesium from food and supplements. *J Clin Invest.* 1991;88(2):396-402.
7. Azoulay A, Garzon P, Eisenberg MJ. Comparison of the mineral content of tap water and bottled waters. *J Gen Intern Med.* 2001;16(3):168-75.
8. Institute of Medicine Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference I. The National Academies Collection: Reports funded by National Institutes of Health. Dietary Reference Intakes for Calcium, Phosphorus, Magnesium, Vitamin D, and Fluoride. Washington (DC): National Academies Press (US); 1997.
9. Efsa Panel on Dietetic Products N, Allergies. Scientific Opinion on Dietary Reference Values for magnesium. *EFSA Journal.* 2015;13(7):n/a-n/a.
10. Kennington AS, Hill CR, Craig J, Bogardus C, Raz I, Ortmeyer HK, et al. Low urinary chiro-inositol excretion in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 1990;323(6):373-8.
11. Lindberg JS, Zobitz MM, Poindexter JR, Pak CY. Magnesium bioavailability from magnesium citrate and magnesium oxide. *J Am Coll Nutr.* 1990;9(1):48-55.
12. Dolberg MK, Nielsen LP, Dahl R. Pharmacokinetic Profile of Oral Magnesium Hydroxide. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2017;120(3):264-9.
13. Spasov AA, Petrov VI, Iezhitsa IN, Kravchenko MS, Kharitonova MV, Ozerov AA. [Comparative study of magnesium salts bioavailability in rats fed a magnesium-deficient diet]. *Vestn Ross Akad Med Nauk.* 2010(2):29-37.
14. Coudray C, Rambeau M, Feillet-Coudray C, Gueux E, Tressol JC, Mazur A, et al. Study of magnesium bioavailability from ten organic and inorganic Mg salts in Mg-depleted rats using a stable isotope approach. *Magnes Res.* 2005;18(4):215-23.
15. Seo JW, Park TJ. Magnesium metabolism. *Electrolyte Blood Press.* 2008;6(2):86-95.

16. Costello R, Wallace TC, Rosanoff A. Magnesium. *Adv Nutr.* 2016;7(1):199-201.
17. de Baaij JH, Hoenderop JG, Bindels RJ. Regulation of magnesium balance: lessons learned from human genetic disease. *Clin Kidney J.* 2012;5(Suppl 1):i15-i24.
18. Kayne LH, Lee DB. Intestinal magnesium absorption. *Miner Electrolyte Metab.* 1993;19(4-5):210-7.
19. Groenesteghe WM, Hoenderop JG, van den Heuvel L, Knoers N, Bindels RJ. The epithelial Mg<sup>2+</sup> channel transient receptor potential melastatin 6 is regulated by dietary Mg<sup>2+</sup> content and estrogens. *J Am Soc Nephrol.* 2006;17(4):1035-43.
20. Swaminathan R. Magnesium metabolism and its disorders. *Clin Biochem Rev.* 2003;24(2):47-66.
21. Schweigel M, Martens H. Magnesium transport in the gastrointestinal tract. *Front Biosci.* 2000;5:D666-77.
22. Quamme GA. Recent developments in intestinal magnesium absorption. *Curr Opin Gastroenterol.* 2008;24(2):230-5.
23. Pham PC, Pham PA, Pham SV, Pham PT, Pham PM, Pham PT. Hypomagnesemia: a clinical perspective. *Int J Nephrol Renovasc Dis.* 2014;7:219-30.
24. Ryazanova LV, Rondon LJ, Zierler S, Hu Z, Galli J, Yamaguchi TP, et al. TRPM7 is essential for Mg<sup>2+</sup> homeostasis in mammals. 2010;1:109.
25. Lameris AL, Monnens LA, Bindels RJ, Hoenderop JG. Drug-induced alterations in Mg<sup>2+</sup> homeostasis. *Clin Sci (Lond).* 2012;123(1):1-14.
26. Dirks JH. The kidney and magnesium regulation. *Kidney Int.* 1983;23(5):771-7.
27. Geiger H, Wanner C. Magnesium in disease. *Clinical Kidney Journal.* 2012;5(Suppl\_1):i25-i38.
28. Skobeloff EM, Spivey WH, McNamara RM, Greenspon L. Intravenous magnesium sulfate for the treatment of acute asthma in the emergency department. *Jama.* 1989;262(9):1210-3.
29. Davalos Bichara M, Goldman RD. Magnesium for treatment of asthma in children. *Can Fam Physician.* 2009;55(9):887-9.
30. Li W, Yu J, Liu Y, Huang X, Abumaria N, Zhu Y, et al. Elevation of brain magnesium prevents synaptic loss and reverses cognitive deficits in Alzheimer's disease mouse model. *Mol Brain.* 2014;7:65.
31. Xu ZP, Li L, Bao J, Wang ZH, Zeng J, Liu EJ, et al. Magnesium protects cognitive functions and synaptic plasticity in streptozotocin-induced sporadic Alzheimer's model. *PLoS One.* 2014;9(9):e108645.

32. Bigal ME, Bordini CA, Tepper SJ, Speciali JG. Intravenous magnesium sulphate in the acute treatment of migraine without aura and migraine with aura. A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Cephalalgia*. 2002;22(5):345-53.
33. Shahrami A, Assarzagdegan F, Hatamabadi HR, Asgarzadeh M, Sarehbandi B, Asgarzadeh S. Comparison of therapeutic effects of magnesium sulfate vs. dexamethasone/metoclopramide on alleviating acute migraine headache. *J Emerg Med*. 2015;48(1):69-76.
34. Volpe SL. Magnesium in disease prevention and overall health. *Adv Nutr*. 2013;4(3):378s-83s.
35. Torres N, Guevara-Cruz M, Velazquez-Villegas LA, Tovar AR. Nutrition and Atherosclerosis. *Arch Med Res*. 2015;46(5):408-26.
36. Corey KE, Chalasani N. Management of dyslipidemia as a cardiovascular risk factor in individuals with nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014;12(7):1077-84; quiz e59-60.
37. Qu X, Jin F, Hao Y, Li H, Tang T, Wang H, et al. Magnesium and the risk of cardiovascular events: a meta-analysis of prospective cohort studies. *PLoS One*. 2013;8(3):e57720.
38. Pham PC, Pham PM, Pham SV, Miller JM, Pham PT. Hypomagnesemia in patients with type 2 diabetes. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2007;2(2):366-73.
39. Khairi T, Amer S, Spitalewitz S, Alasadi L. Severe Symptomatic Hypermagnesemia Associated with Over-the-Counter Laxatives in a Patient with Renal Failure and Sigmoid Volvulus. *Case Rep Nephrol*. 2014;2014:560746.
40. Jhang WK, Lee YJ, Kim YA, Park SJ, Park YS. Severe hypermagnesemia presenting with abnormal electrocardiographic findings similar to those of hyperkalemia in a child undergoing peritoneal dialysis. *Korean J Pediatr*. 2013;56(7):308-11.
41. Assadi F. Hypomagnesemia: an evidence-based approach to clinical cases. *Iran J Kidney Dis*. 2010;4(1):13-9.
42. Bentley S. Exercise-induced muscle cramp. Proposed mechanisms and management. *Sports Med*. 1996;21(6):409-20.
43. Minetto MA, Holobar A, Botter A, Farina D. Origin and development of muscle cramps. *Exerc Sport Sci Rev*. 2013;41(1):3-10.
44. Minetto MA, Holobar A, Botter A, Ravenni R, Farina D. Mechanisms of cramp contractions: peripheral or central generation? *The Journal of Physiology*. 2011;589(Pt 23):5759-73.

45. Drouet A. [Management of muscle cramp: what's to be done?]. *Rev Prat.* 2013;63(5):619-23.
46. Joekes AM. Cramp: a review. *J R Soc Med.* 1982;75(7):546-9.
47. Abdulla AJ, Jones PW, Pearce VR. Leg cramps in the elderly: prevalence, drug and disease associations. *Int J Clin Pract.* 1999;53(7):494-6.
48. Blyton F, Chuter V, Burns J. Unknotting night-time muscle cramp: a survey of patient experience, help-seeking behaviour and perceived treatment effectiveness. *J Foot Ankle Res.* 2012;5:7-.
49. Hensley JG. Leg cramps and restless legs syndrome during pregnancy. *J Midwifery Womens Health.* 2009;54(3):211-8.
50. Schwellnus MP. Cause of exercise associated muscle cramps (EAMC)--altered neuromuscular control, dehydration or electrolyte depletion? *Br J Sports Med.* 2009;43(6):401-8.
51. Miller KC, Stone MS, Huxel KC, Edwards JE. Exercise-Associated Muscle Cramps: Causes, Treatment, and Prevention. *Sports Health.* 2010;2(4):279-83.
52. Allen RE, Kirby KA. Nocturnal leg cramps. *Am Fam Physician.* 2012;86(4):350-5.
53. El-Tawil S, Al Musa T, Valli H, Lunn MP, Brassington R, El-Tawil T, et al. Quinine for muscle cramps. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;5(4).
54. Roffe C, Sills S, Crome P, Jones P. Randomised, cross-over, placebo controlled trial of magnesium citrate in the treatment of chronic persistent leg cramps. *Med Sci Monit.* 2002;8(5):CR326-30.
55. Dahle LO, Berg G, Hammar M, Hurtig M, Larsson L. The effect of oral magnesium substitution on pregnancy-induced leg cramps. *Am J Obstet Gynecol.* 1995;173(1):175-80.
56. Garrison SR, Allan GM, Sekhon RK, Musini VM, Khan KM. Magnesium for skeletal muscle cramps. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012(9).
57. Kung J, Chiappelli F, Cajulis OO, Avezova R, Kossan G, Chew L, et al. From Systematic Reviews to Clinical Recommendations for Evidence-Based Health Care: Validation of Revised Assessment of Multiple Systematic Reviews (R-AMSTAR) for Grading of Clinical Relevance. *Open Dent J.* 2010;4:84-91.
58. Pieper D, Buechter RB, Li L, Prediger B, Eikermann M. Systematic review found AMSTAR, but not R(evised)-AMSTAR, to have good measurement properties. *J Clin Epidemiol.* 2015;68(5):574-83.
59. Baker KA, Weeks SM. An overview of systematic review. *J Perianesth Nurs.* 2014;29(6):454-8.

60. Shea BJ, Grimshaw JM, Wells GA, Boers M, Andersson N, Hamel C, et al. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *BMC Med Res Methodol*. 2007;7:10.
61. Frusso R, Zarate M, Augustovski F, Rubinstein A. Magnesium for the treatment of nocturnal leg cramps: a crossover randomized trial. *J Fam Pract*. 1999;48(11):868-71.
62. Garrison SR, Birmingham CL, Koehler BE, McCollom RA, Khan KM. The effect of magnesium infusion on rest cramps: randomized controlled trial. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2011;66(6):661-6.
63. Nygaard IH, Valbo A, Pethick SV, Bohmer T. Does oral magnesium substitution relieve pregnancy-induced leg cramps? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2008;141(1):23-6.
64. Rosenbaum L. Beneficial effects of magnesium supplementation on idiopathic muscle cramps. *ClinicalTrials.gov*. 2011.
65. Sohrabvand F, Shariat M, Haghollahi F. Vitamin B supplementation for leg cramps during pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet*. 2006;95(1):48-9.
66. Andersen LL, Aagaard P. Influence of maximal muscle strength and intrinsic muscle contractile properties on contractile rate of force development. *Eur J Appl Physiol*. 2006;96(1):46-52.
67. Bachem MG SK, Jastram U, Pfeiffer EF. Effectiveness of oral magnesium substitution in type I diabetic patients with nocturnal leg cramps [Effektivität einer peroralen Magnesiumsubstitution bei Typ-I-Diabetikern mit nächtlichen Wadenkrämpfen]. *Magnesium Bull*. 1986;1986;8(3):280-3.
68. Bartl W, Riss P. [Pathophysiology and therapy of magnesium deficiency in pregnancy]. *Z Geburtshilfe Perinatol*. 1982;186(6):335-7.
69. Hammar M, Berg G, Solheim F, Larsson L. Calcium and magnesium status in pregnant women. A comparison between treatment with calcium and vitamin C in pregnant women with leg cramps. *Int J Vitam Nutr Res*. 1987;57(2):179-83.
70. E. H. Calf cramps at night: A deficiency of magnesium? *Ärztliche Praxis*. 1981.
71. Riss P, Bartl W, Jelincic D. [Clinical aspects and treatment of calf muscle cramps during pregnancy]. *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 1983;43(5):329-31.
72. Weller E, Bachert P, Meinck HM, Friedmann B, Bartsch P, Mairbaur H. Lack of effect of oral Mg-supplementation on Mg in serum, blood cells, and calf muscle. *Med Sci Sports Exerc*. 1998;30(11):1584-91.
73. Zhou K, West HM, Zhang J, Xu L, Li W. Interventions for leg cramps in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;11(8).

74. Supakatisant C, Phupong V. Oral magnesium for relief in pregnancy-induced leg cramps: a randomised controlled trial. *Matern Child Nutr.* 2015;11(2):139-45.

## **8. SAŽETAK**



**Cilj istraživanja:** Pronaći najbolje dokaze o djelotvornosti i sigurnosti magnezija u svrhu liječenja grčeva skeletnih mišića.

**Materijal i metode:** Prvo je pronađen Cochrane sustavni pregled na stranici Cochrane knjižnice. Pretražene su ostale baze DARE, CENTRAL i MEDLINE u svrhu pronalaska novih sustavnih pregleda i randomiziranih kontroliranih pokusa (RCTs). Nakon odabira sustavnog pregleda koji ima iste ulazne i izlazne kriterije kao i Cochrane sustavni pregled, provedena je procjena kvalitete sustavnih pregleda koristeći R-AMSTAR kriterije.

**Rezultati:** U Cochrane sustavnom pregledu uključene su četiri studije (N=322) koje su istraživale djelotvornost magnezija kod idiopatskih grčeva, a tri studije (N=202) su pratile djelotvornost magnezija kod grčeva povezanih s trudnoćom. Učinak magnezija u usporedbi sa placeboom kod idiopatskih grčeva (uglavnom kod starijih odraslih osoba) nije bio statistički značajan. Primarni ishod uključuje, postotnu promjenu u broju grčeva po tjednu u četiri tjedna (-3,93%, 95% CI -21,12 do 13,26, umjerena kvaliteta dokaza) i razlika u broju grčeva po tjednu u četiri tjedna (0,01 grčevi tjedno, 95% CI -0,52 do 0,55, umjerena kvaliteta dokaza). Postotna promjena u broju grčeva i razlika u broju grčeva, bila je mala i statistički neznčajna. Djelotvornosti magnezija kod grčeva skeletnih mišića u trudnica, bila je nejasna i proturječna. Učestalost nuspojava kod primjene oralnog magnezija je niska i minimalno različita od placeba (s mogućom iznimkom proljeva). Intravenska primjena magnezija izazvala je osjećaj peckanja na mjestu primjene kod polovice pacijenata u usporedbi s placeboom, te mali broj pacijenata je imao asimptomatsku hipotenziju ili vrtoglavicu.(20)

Drugi sustavni pregled istražuje grčeve skeletnih mišića kod trudnica i prikladnu terapiju. Obrađeno je 6 randomiziranih sustavnih pokusa, od kojih se četiri odnose na djelotvornost magnezija kod grčeva skeletnih mišića izazvanih trudnoćom. Dvije studije su pokazale terapijsku učinkovitost magnezija kod grčeva skeletnih mišića povezanih sa trudnoćom, dok dvije studije nisu pronašle nikakve razlike u usporedbi s placeboom ili bez liječenja. Napravljena je procjena kvalitete sustavnih pregleda pomoću R-AMSTAR kriterija. Cochrane sustavni pregled ima 42 od ukupno 44 boda, a drugi sustavni pregled dobio je 40 bodova. S obzirom na sličan broj bodova, sustavni pregledi dolaze do istog zaključka.

**Zaključak:** Dokazi o terapijskom korištenju magnezija kod idiopatskih grčeva skeletnih mišića ili sekundarnih grčeva, koji se javljaju u trudnoći, su ograničeni i proturječni. Na temelju ovog zaključka nije opravdano rutinsko korištenje magnezija kod grčeva skeletnih mišića.

## **9. SUMMARY**

**Diploma Thesis Title:** Finding evidence of efficacy and safety of magnesium for skeletal muscle cramps: systematic review approach

**Objectives:** To find the best evidence of efficiency and safety of magnesium supplementation in correlation with treating muscular cramps.

**Materials and methods:** At first it was found Cochrane systematic review on the Cochrane library web page. Other databases were researched: DARE, CENTRAL and MEDLINE to found new systematic reviews and randomised controlled trials (RCTs). After selection systematic review that has the same inclusion and exclusion criteria as Cochrane systematic review, it was conducted quality assessment of systematic reviews using R-AMSTAR checklist.

**Results:** In Cochrane systematic review are included four studies (N=322) that researched magnesium efficiency with idiopathic cramps, and three studies (N=202) were monitoring effectiveness of the magnesium with cramps related with pregnancy. Effect of the magnesium versus placebo on idiopathic cramps, was not statistically significant. The primary endpoint includes, percentage change in the number of cramps per week at four weeks (-3.93%, 95% CI -21.12 to 13.26, moderate quality evidence) and the difference in the number of cramps per week at four weeks (0.01 cramps/week, 95% CI -0.52 to 0.55, moderate quality evidence). Percentage change in the number of cramps and the difference in the number of cramps per week at four weeks, were small, not statistically significant. Effect of the magnesium on idiopathic muscle cramps in pregnancy-associated cramps is vague, and contradictory. Consistency of side effects of oral magnesium were low and minimally different then placebo (with the possible exception of diarrhoea). Intravenous application of magnesium cause burning sensation at the IV site in half of patients and a small number of patients had asymptomatic hypotension or dizziness.

Other systematic review is researching pregnancy-associated cramps and appropriate therapy. It was conducted six randomised controlled trials, four of them are researching the magnesium effectiveness in pregnancy-associated muscle cramps. Two studies showed that therapy magnesium is efficiency in pregnancy-associated cramps with cramps during pregnancy, while other two studies didn't show any difference between treatment with magnesium, placebo or without any treatment. It was conducted quality assessment of systematic reviews using R-AMSTAR checklist. Cochrane systematic review had 42 of possible 44 points, and other

systematic review had 40 points. Considering the similar number of points, systematic review lead to the same conclusion.

**Conclusion:** Evidence of magnesium supplementation therapy on idiopathic skeletal muscle cramps or pregnancy-associated cramps were limited and contradictory. Based on this conclusion it is not justified to use magnesium for muscular cramps.



ALS - amiotrofična lateralna skleroza (*engl. Amyotrophic lateral sclerosis*)

AMSTAR - *Assessment of Multiple Systematic Reviews*

ATPaza - enzim koji katalizira proizvodnju adenozin trifosfata (*engl. Adenosine triphosphate synthase*)

CENTRAL - *Cochrane Central Register of Controlled Trials*

CD - sabirni tubul (*engl. Collecting duct*)

CI - interval pouzdanosti (*engl. Confidence interval*)

DARE - Database of Abstract of Reviews of Effect

DCT - distalni zavojiti tubul (*engl. Distal convoluted tubule*)

EAMC - grčevi mišića povezani s vježbanjem (*engl. Exercise induced muscle cramps*)

EFSA - Europska agencija za sigurnost hrane (*engl. European Food Safety Authority*)

GIV - generička metoda inverzne varijacije (*engl. Generic inverse variance method*)

HDL - lipoprotein velike gustoće (*engl. High density lipoprotein*)

IV – intravenska primjena (*engl. Intravenous*)

LDL - lipoprotein male gustoće (*engl. Low density lipoprotein*)

MeSH - popis medicinskih odrednica (*engl. Medical Subject Headings*)

MND - bolest motornog neurona (*engl. Motor neuron disease*)

P.I.C.O - *Patient, Intervention, Comparison, Outcome*

PT - proksimalni tubul (*engl. Proximal tubule*)

R-AMSTAR - revidirani AMSTAR

RCT - randomizirani kontrolirani pokus (*engl. Randomised Controlled Trials*)

RDA - preporučeni dnevni unos (*engl. Recommended Dietary Allowances*)

RR- relativni rizik (*engl. Risk ratio*)

TAL - uzlazni krak Henleove petlje (*engl. Loop of Henle, thin ascending limb*)

TRPM - transkripcijski receptori koji pripadaju obitelji melastatin ionskih kanala (*engl. Family of transient receptor potential ion channels - M standing for melastatin*).

VLDL - lipoprotein vrlo male gustoće (*engl. Very low density lipoprotein*)



## **OSOBNI PODACI**

Ime i prezime: Bernarda Begić

Adresa: Vukovarska 15, 31000 Osijek

Telefon: +385955038191

Elektronička pošta: begic.bernarda@gmail.com

Državljanstvo: Hrvatsko

Datum i mjesto rođenja: 25. veljače, 1993. godine, Osijek

## **OBRAZOVANJE**

2012. – 2017. Kemijsko-tehnološki fakultet i Medicinski fakultet, Sveučilište u Splitu -  
Integrirani preddiplomski i diplomski studij Farmacija

2007. – 2011 Prirodoslovno- matematička gimnazija, Osijek

## **DODATNO OBRAZOVANJE**

2002. – 2005. Škola stranih jezika – Pučko otvoreno učilište, Osijek

2006. – 2007. Tečaj za synthesizer

## **RAČUNALNE VJEŠTINE**

- dobro vladanje alatima Microsoft Office
- C ++ program (osnovno)
- Adobe flash professional – program za izradu animacija, igrice i sl. (osnovno)

## **MATERINSKI JEZIK**

- Hrvatski jezik

## **OSTALI JEZICI**

- Engleski jezik

## **ČLANSTVA**

- 2015. članica Udruge studenata farmacije i medicinske biokemije Hrvatske (CPSA)

## **OSTALE AKTIVNOSTI**



**Studentski rad:**

- ožujak 2016. – rujan 2017. Bershka, ispomoć u trgovini
- srpanj 2016. – siječanj 2017. Promotor za Natural Wealth, savjetovanje o vitaminsko mineralnom statusu
- lipanj 2015. – kolovoz 2015. Čišćenje plovila
- listopad 2011. – rujan 2012 Müller, ispomoć u trgovini

**Ostalo:**

- Rujan 2016. Ljetna stručna praksa u Beogradu (Ljekarna „Njegoš“)

**VOZAČKA DOZVOLA**

B kategorija