

Rola magnezu w chorobie niedokrwiennej serca *The role of magnesium in ischaemic heart disease*

Jerzy Jankowski, Anna Jabłecka

Zakład Farmakologii Klinicznej, Katedra Kardiologii, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Streszczenie

W pracy przedstawiono znaczenie magnezu w patofizjologii niedokrwienia mięśnia serca, podkreślając jego bardzo korzystne działanie na funkcję śródbłonna, płytki krwi oraz ochronę ostro niedokrwionego serca przed uszkodzeniem reperfuzyjnym.

Zwrócono uwagę na brak przełożenia powyższych efektów na wyniki dużych, randomizowanych badań klinicznych. (*Farm Współ 2008; 1: 152-155*)

Słowa kluczowe: magnez, śródbłonek, płytki krwi, niedokrwienie, zawał serca

Summary

The role of magnesium in pathophysiology of myocardial ischaemia was presented, emphasizing its beneficial effects on endothelium, platelets and protection against reperfusion injury. Authors pay attention to the lack of shifting all above effects on results large, randomized clinical trials. (*Farm Współ 2008; 1: 152-155*)

Keywords: magnesium, endothelium, platelets, ischemia, myocardial infarction

Badania epidemiologiczne przeprowadzone w latach 60-tych ubiegłego stulecia stwierdziły większą częstość nagłych zgonów w regionach cechujących się występowaniem miękkiej wody, która jest względnie uboga w magnez i wapń [1]. W 27 miastach Szwecji określano twardość wody, którą korelowano ze wskaźnikiem umieralności z powodu choroby niedokrwiennej serca lub naczyniowej choroby mózgu w okresie 10 lat. W późniejszych badaniach stwierdzono odwrotną korelację pomiędzy stężeniem magnezu w pitnej wodzie a ryzykiem zgonu z powodu świeżego zawału serca [2]. Także mała zawartość magnezu w codziennej diecie zwiększa częstość choroby wieńcowej. Gartside i wsp. stwierdzili, że ryzyko rozwoju choroby wieńcowej jest istotnie wyższe u ludzi z niskim stężeniem magnezu we krwi, korelacja jest odwrotnie proporcjonalna i statystycznie istotna [3].

Liczne, głównie laboratoryjne badania skupiły się nad rolą magnezu w mechanizmach patofizjologicz-

nych choroby niedokrwiennej serca. Wiadomo, że kluczową rolę tych mechanizmów, szczególnie w ostrych zespołach wieńcowych odgrywają zaburzenia funkcji płytek krwi oraz śródbłonna naczyniowego. Gawaz i wsp. wykazali *in vitro*, że magnez hamuje aktywację i agregację płytek poprzez upośledzenie wytwarzania silnego agonisty funkcji płytek, jakim jest tromboksan A₂ [4]. Dożylnie podanie magnezu hamuje ekspresję P-selektyny i wiązanie fibrynogenu z glikoproteinami błony płytkowej, upośledzając tym samym agregację płytek [5]. Czas krwawienia wydłuża się o 30% niezależnie od użytego agonisty a interakcja płytek z fibrynoginem ograniczona została o ok. 50%.

Na funkcję płytek wpływa także niedobór magnezu, który wydaje się wybiórczo hamować uwalnianie tlenu azotu z komórek śródbłonna [6]. Ponieważ NO jest potężnym inhibitorem adhezji i agregacji płytek, hypomagnezemia może predysponować do zakrzepicy.

Te niezwykle korzystne efekty działania występują przy dużo wyższych, farmakologicznych stężeniach, które znacznie odbiegają od przeciętnych, fizjologicznych stężeń magnezu.

Prawidłowy śródbłonek pełni kluczową rolę w regulacji napięcia ściany naczyń tętniczych ich reaktywności na różne czynniki rozszerzające i kurczące oraz utrzymaniu równowagi hemostatycznej. Dlatego dysfunkcja śródbłonka zapoczątkowuje rozwój licznych patologicznych procesów naczyniowych z miażdżycą na czele i jest uznanym czynnikiem ryzyka sercowo-naczyniowego [7]. Przejawem klinicznym zaburzeń funkcji śródbłonka jest upośledzenie wazodilatacji zależnej od śródbłonka, spowodowane zmniejszonym uwalnianiem tlenu azotu i prostacykliny [8]. Wydaje się, że niedobór wewnątrzkomórkowy magnezu może odgrywać rolę w tych zaburzeniach, ponieważ upośledzenie wazodilatacji w chorobie wieńcowej jest wprost proporcjonalne do stężenia Mg [9]. Stwierdzono ponadto, że hypomagnezemia wybiórczo hamuje uwalnianie NO z komórek śródbłonka naczyń wieńcowych [10].

Zdaniem Delva w nadciśnieniu tętniczym, cukrzycy, zespole metabolicznym, które przyspieszają rozwój choroby niedokrwiennej serca, występująca dysfunkcja śródbłonka z zaburzeniami wazodilatacji może być powiązana z obniżoną zawartością magnezu i zmniejszoną syntezą NO [11].

Homeostaza magnezu w niedokrwieniu

Od dawna wiadomo, że u pacjentów przyjętych do szpitala ze świeżym zawałem serca stężenie magnezu we krwi jest obniżone. Z drugiej strony z badań eksperymentalnych na zwierzętach wynika, że miocyty stymulowane katecholaminami tracą magnez, powodując wzrost jego stężenia we krwi [12,13]. Można byłoby przypuszczać, że okołozawałowej hyperkatecholaminemii powinien towarzyszyć wzrost stężenia magnezu.

Tak się jednak nie dzieje, ponieważ uwalniane w ostrej fazie zawału wolne kwasy tłuszczowe mają właściwości chelatujące magnez, którego nie mierzą stosowane urządzenia pomiarowe [11].

W niedokrwionym mięśniu serca wewnątrzkomórkowe stężenie magnezu jest silnie związane z zasobami wysokoenergetycznych związków ATP, które są głównym buforem dla magnezu, w tym jego zjonizowanej, aktywnej frakcji [14]. Podczas niedokrwienia,

szczególnie w ostrej fazie zawału szybko wyczerpują się zasoby ATP, które nie są uzupełniane przez beztlenowy metabolizm. Dlatego spadek poziomu ATP prowadzi do wzrostu stężenia zjonizowanego magnezu w miocytach [15]. Przypuszcza się, że zjonizowany magnez może pełnić funkcję protekcyjną w niedokrwionych miocytach, np. poprzez ograniczanie szkodliwego „paradoksu” wapniowego [16].

W modelach eksperymentalnych zawału stwierdzono, że infuzja magnezu przed wystąpieniem reperfuzji ogranicza wielkość strefy martwicy zawałowej [17].

Świadczy to o kardioprotekcyjnym działaniu magnezu, chroniącym przed skutkami reperfuzyjnego uszkodzenia serca przez wolne rodniki [18].

Istotne z punktu widzenia leczenia świeżego zawału serca w jego ostrej fazie jest korygowanie nieprawidłowych obciążeń: wstępnego i/lub następczego. Nadmierne napięcie układu współczulnego i hyperkatecholaminemia prowadzą do wzrostu obciążenia następczego, co łącznie z tachykardią i zwiększeniem kurczliwości pogłębiają deficyt tlenowy w obszarze objętym ostrym niedokrwieniem i rozszerzają strefę martwicy zawałowej. Dożylna infuzja Mg rozszerza tętnice, redukuje opór obwodowy zwiększając rzut serca bez istotnych zmian częstości rytmu serca lub ciśnienia tętniczego [19]. Rozszerzając tętnice wieńcowe, w szczególności z nieprawidłową reaktywnością, magnez poprawia regionalny przepływ krwi i ukrwienie mięśnia serca [20]. Te naczyniowe efekty magnezu są wynikiem jego działania jako antagonisty wapnia.

Powyższe korzystne efekty działania magnezu na układ krążenia, stwierdzone w badaniach eksperymentalnych na zwierzętach, *in vitro* lub małych próbach klinicznych stały się przesłanką do zaplanowania i przeprowadzenia dużych, randomizowanych badań kontrolowanych podwójnie ślepą próbą z placebo w leczeniu świeżego zawału serca.

W pierwszym, o akronimie LIMIT-2, przeprowadzonym w grupie 2316 chorych stwierdzono, że dożylna podanie magnezu w dawce: bolus 8 mmol + infuzja 65 mmol w ciągu 24 godzin zmniejszyło całkowitą śmiertelność w 28 dniu choroby w porównaniu z chorymi otrzymującymi placebo (7,8% vs 10,3%, względna redukcja 24%) [18]. Korzystny wpływ magnezu na śmiertelność obserwowano jeszcze średnio po 2,7 latach.

Drugie, jak dotychczas najliczniejsze - 58,050 cho-

rych – badanie ISIS-4 miało definitywnie rozstrzygnąć podawanie magnezu w zawałe serca [21]. Okazało się jednak, że po 5 tygodniach obserwacji leczenie magnezem nie zmniejszyło śmiertelności a nawet była ona wyższa niż w grupie otrzymującej placebo (7,3% vs 6,9%, $p = ns$). Od tego badania stosowanie magnezu w leczeniu zawału serca istotnie się zmniejszyło. Przyczyn rozbieżności wyników należy upatrywać między innymi w różnicach metodologicznych obu badań, gdyż w badaniu LIMIT-2 infuzję magnezu rozpoczęto wcześniej niż w ISIS-4, co istotnie ograniczało poreperfuzyjne (tromboliza farmakologiczna lub spontaniczna) uszkodzenie mięśnia serca i ostatecznie wpłynęło na zmniejszenie śmiertelności [22].

Kolejne badanie MAGIC miało zrewidować wpływ czasu rozpoczęcia infuzji magnezu na 30-dniową śmiertelność [23]. Badanie przeprowadzono w grupie

6213 chorych ze świeżym zawałem z uniesieniem odcinka ST. Niestety ponownie nie stwierdzono różnic w śmiertelności pomiędzy grupą leczoną magnezem a otrzymującą placebo (15,3% vs 15,2%, $p = ns$).

Brak przełożenia korzystnych efektów działania na wyniki badań klinicznych powoduje, że magnez nie jest rekomendowany w leczenie choroby niedokrwiennej serca.

Adres do korespondencji:

Jerzy Jankowski

Zakład Farmakologii Klinicznej, Katedra Kardiologii
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego
w Poznaniu

ul. Długa 1/2, 61-848 Poznań

Tel. +48 22 627 39 86; E-mail: jerzyjankowski@wp.pl

Piśmiennictwo

1. Anderson TW, Leriche WH, Macka JS. Sudden Death and ischemic heart disease. *N Engl J Med* 1969; 280: 805-7.
2. Marx A, Nentra R. Magnesium in drinking water and ischemic heart disease. *Epidemiol Rev* 1997; 19: 258-72.
3. Gartside PS, Glueck CL. The important role of modifiable dietary and behavioral characteristics in the causation and prevention of coronary heart disease hospitalization and mortality: the prospective NHANES I follow-up study. *JACN* 1995; 14: 71-9.
4. Gawaz MP, Ott I, Reininger AJ, Neumann FJ. Effects of magnesium on platelet aggregation and adhesion. Magnesium modulates surface expression of glycoproteins on platelet in vitro and ex vivo. *Thromb Haemost* 1994; 72: 912-8.
5. Gawaz MP, Loftus JC, Bajt ML, Frojmovic MM, Plow EF, Ginsberg MH. Ligand binding mediates integrin $\alpha IIb\beta 3$ (glycoprotein GP IIb/IIIa) dependent homotypic and heterotypic cell-cell interaction. *J Clin Invest* 1991; 88: 1128-34.
6. Gold ME, Buga GM, Wood KS, Byrns RE, Chaudhuri G, Ignarro LJ. Antagonistic modulatory roles of magnesium and calcium on release of endothelium-derived relaxing factor and smooth muscle tone. *Circ Res* 1990; 66: 355-66.
7. Schachinger V, Britten MB, Zeiher AM. Prognostic impact of coronary vasodilator dysfunction on adverse long-term outcome of coronary heart disease. *Circulation* 2000; 101: 1899-06.
8. Siegel G, Ruckborn K, Schnalke F, Muller J. Endothelial dysfunction in human atherosclerotic coronary arteries. *Eur Heart J* 1993; 14: 99.
9. Shechter M. Oral magnesium therapy improves endothelial function in patients with coronary artery disease. *Circulation* 2000; 102: 2353-8.
10. Pearson PJ, Evora PR, Seccombe JF. Hypomagnesemia inhibits nitric oxide release from coronary endothelium: protective role of magnesium infusion after cardiac operations. *Ann Thorac Surg* 1998; 65: 967-72.
11. Delva P. Magnesium and coronary heart disease. *Molec Asp Med* 2003; 24: 63-78.
12. Romani A, Scarpa A. Norepinephrine evokes a marked Mg efflux from liver cells. *FEBS Lett* 1990; 269: 37-40.
13. Romani A, Marfella C, Scarpa A. Regulation of magnesium uptake and release in the heart and in isolated ventricular myocytes. *Circ Res* 1993; 72: 1139-48.
14. Durlach J: Magnez. Warszawa: PZWL; 1991.
15. Delva P, Degan M, Pastpri C, Faccini G, Lechi A. Glucose-induced alterations of intracellular ionized magnesium in human lymphocytes. *Life Sci* 2002; 71: 2119-35.
16. Stephenson EW, Podolsky RJ. Regulation by magnesium of intracellular calcium movement in skinned muscle fibers. *J Gen Physiol* 1977; 69: 1-16.
17. Christensen C, Rieder M, Silverstein E, Gencheff N. Magnesium sulphate reduces myocardial infarct size when administered before but not after coronary reperfusion in a canine model. *Circulation* 1995; 92: 2617-21.
18. Woods KL, Fletcher S, Roffe C. Intravenous magnesium sulphate in suspected acute myocardial infarction: results of the second Leicester intravenous magnesium intervention trial. *Lancet* 1992; 339: 1553-8.

19. Arsenian M. Magnesium and cardiovascular disease. *Prog Cardiovasc Dis* 1993; 35:271-310.
20. Kimura T, Yasue H, Sakaino N, Rokutanda M, Jougasaki M, Araki H. Effects of magnesium on the tone of isolated human coronary arteries. *Circulation* 1989; 79: 1118-24.
21. ISIS-4 Collaborative Group. ISIS-4: a randomized factorial trial assessing early oral captopril, oral monontrate and intravenous magnesium sulphate in 58,050 patients with suspected acute myocardial infarction. *Lancet* 1995; 345: 669-85.
22. Antman EM. Magnesium in acute MI: timing is critical. *Circulation* 1995; 92: 2367-72.
23. Magnesium in Coronaries (MAGIC) Trial Investigators. Early administration of intravenous magnesium to high-risk patients with acute myocardial infarction in the Magnesium in Coronaries (MAGIC) trial: a randomized trial. *Lancet* 2002; 360:1189-96.