

Znaczenie magnezu w zaburzeniach rytmu serca *The significance of magnesium in cardiac arrhythmias*

Jerzy Jankowski, Anna Jablecka

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

Streszczenie

W pracy przedstawiono wpływ magnezu na układ bódźco-przewodzący serca i znaczenie terapii magnezem w leczeniu zaburzeń rytmu. Podkreślono skuteczność magnezu w przerywaniu napadów częstoskurczu nawrotnego w węźle przedsionkowo-komorowym (p-k) i wielokształtnego częstoskurczu komorowego z wydłużonym odstępem QT oraz innych zaburzeniach rytmu serca z niedoborem magnezu. (*Farm Współ 2009; 2: 49-52*)

Słowa kluczowe: magnez, układ przewodzący, nadkomorowe i komorowe zaburzenia rytmu

Summary

The influence of magnesium on the conduction system and cardiac arrhythmias was presented. Efficacy of magnesium therapy was emphasized, especially in termination of atrioventricular nodal reentry tachycardia, polymorphic ventricular tachycardia with long QT syndrom and other cardiac arrhythmias with hypomagnesaemia. (*Farm Współ 2009; 2: 49-52*)

Keywords: magnesium, the conduction system, supraventricular and ventricular cardiac arrhythmias

Magnez stosowany jest w leczeniu zaburzeń rytmu serca od dawna. Równolegle prowadzono badania nad znaczeniem magnezu zewnątrz- i wewnątrzkomórkowego w patofizjologii i leczeniu arytmii serca. Powszechnie uważa się, że niedobór magnezu jest ważnym czynnikiem patogenetycznym nadkomorowych i komorowych zaburzeń rytmu. Zależność ta jest jednak złożona, gdyż Mg jest jonem wewnątrzkomórkowym i ustrojowemu niedoborowi może towarzyszyć prawidłowe stężenie we krwi. Ponadto z metabolizmem Mg związane są przemiany potasu, który także jest bardzo ważnym kationem w powstawaniu i leczeniu zaburzeń rytmu.

Podanie magnezu powoduje istotne wydłużenie odstępu PQ w EKG, czasu przewodnictwa zatokowo-predsionkowego i okresu refrakcji węzła przedsionkowo-komorowego [1].

Mechanizmy antyarytmicznego działania magnezu są tylko częściowo poznane, co znajduje odbicie

w różnych hipotezach. Będąc kofaktorem błonowej pompy Na-K, niedobór Mg może zmniejszyć aktywność pompy, prowadząc do częściowej depolaryzacji i zmian aktywności wielu, zależnych od potencjału, kanałów błonowych [2]. Zewnątrzkomórkowy Mg może wnikać do innego kanału jonowego, zmniejszając szybkość ruchu jonów przez kanał. Takie działanie w kanale wapniowym typu L czyni Mg fizjologicznym antagonistą wapnia [3]. W sercu efekt ten jest odpowiedzialny za zwolnienie częstości rytmu i zmniejszenie kurczliwości [4]. Pośrednio, Mg może także wpływać na aktywność kanałów jonowych, np. potasowych poprzez zmianę stanu polaryzacji błony komórkowej, wydłużając potencjał czynnościowy [5].

Istotne znaczenie w czynności bioelektrycznej serca ma także wewnątrzkomórkowe stężenie Mg, które wpływa na regulację „dokomórkowego prostownika” kanału potasowego, odpowiedzialną za blokowanie wypływu K z komórki i repolaryzację

miocytów [2].

W podsumowaniu tej części można stwierdzić, iż zmiany stężenia Mg poza- i wewnątrzkomórkowego wpływają bezpośrednio na aktywność wielu błonowych kanałów jonowych, szczególnie wapniowych i potasowych, co ma znaczenie zarówno w patogenezie, jak i w terapii zaburzeń rytmu.

Częstoskurcz nadkomorowy nawrotny

W wielu badaniach wykazano, że dożylna infuzja Mg podczas napadu częstoskurczu nadkomorowego skutecznie wydłuża odstęp RR, zwalnia przewodnictwo przedsionkowo-komorowe (p-k), przywracając rytm zatokowy [6-9]. Podobny wpływ na zapis ekg uzyskano, podając Mg podczas rytmu zatokowego [1,10,11]. Inwazyjne badania elektrofizjologiczne przeprowadzone u chorych z napadowym częstoskurczem nadkomorowym wskazują, że skuteczność Mg zależy od typu częstoskurczu. Jeżeli jest to częstoskurcz nawrotny w węzle p-k, podanie Mg iv wydłuża istotnie długość cyklu częstoskurczu i odstęp AH elektrogramu wewnątrzsercowego w porównaniu do częstoskurczu nawrotnego przedsionkowo-komorowego [7]. Mg nie wpływał istotnie na pozostałe parametry elektrofizjologiczne. Badanie to wykazało również możliwość przerywania napadu częstoskurczu nadkomorowego nawracającego w węzle p-k dożylnie podanym Mg, podczas gdy częstoskurcz nawrotny przedsionkowo-komorowy był oporny. We wszystkich skutecznie leczonych przypadkach, miejsce przerwania arytmii było zlokalizowane w szlaku wolnoprzewodzącym węzła p-k.

W świetle powyższych danych nie dziwi fakt, że w tej formie arytmii magnez jest nadal często stosowany. Gdy jednak porównujemy magnez z adenozyzną lub werapamilem to okazuje się, że leki przeciwarytmiczne, szczególnie adenozyzna, są skuteczniejsze od Mg w przerywaniu nadkomorowego, nawrotnego częstoskurczu [9,12].

Dlatego wydaje się wskazane podawać Mg, tylko w tych przypadkach, gdy adenozyzna jest nieskuteczna.

Migotanie przedsionków

Pomimo istotnego postępu jaki dokonał się w ostatnich latach, migotanie przedsionków pozostaje nadal poważnym problemem klinicznym, szczególnie

u osób w podeszłym wieku, często związanym z wysokim ryzykiem powikłań zakrzepowo-zatorowych i zwiększoną śmiertelnością. Skuteczna kardiowersja elektryczna, przywracająca rytm zatokowy, tylko częściowo rozwiązuje problem wobec dużego prawdopodobieństwa nawrotu arytmii. Dlatego nadal poszukuje się nowych, skuteczniejszych leków przeciwarytmicznych, które lepiej zapobiegałyby nawrotom migotania przedsionków [13].

Ponieważ u chorych z napadowym migotaniem przedsionków hypomagnezemia jest rozpoznawana w 20-50%, suplementację tego kationu często stosuje się w terapii i prewencji nawrotów arytmii [14,15].

W doraźnym leczeniu migotania przedsionków mamy do rozwiązania dwa, zasadnicze problemy: przywrócenie rytmu zatokowego oraz kontrolę częstości rytmu komór.

W ostatnio opublikowanych meta-analizach dotyczących stosowania magnezu w leczeniu migotania przedsionków był on porównywany z placebo, werapamilem, diltiazemem, amiodaronem i ajmaliną [16,17]. Meta-analiza Onalana i wsp. obejmująca wyniki 9 badań wykazała, że w zakresie kontroli częstości rytmu ($\leq 100/\text{min.}$) magnez okazał się równie skuteczny jak amiodaron i diltiazem, istotnie przewyższając placebo oraz werapamil [16]. Magnez okazał się także skuteczniejszy od placebo i werapamilu w przwróceniu rytmu zatokowego.

Nieco odmienne wnioski dostarcza meta-analiza Ho i wsp., do której włączono 10 badań, w większości tych samych co meta-analiza Onalana i wsp. [17]. Dodanie dożylniej infuzji magnezu do digoksyny lub ibutilidu nie zwiększało częstości konwersji migotania przedsionków do rytmu zatokowego. Podobnie, magnez nie okazał się lepszy od antagonistów wapnia lub amiodaronu. Stwierdzono natomiast, że częstości rytmu serca $\leq 100/\text{min.}$ można uzyskać u większej liczby chorych, łącząc digoxin z magnezem iv. W porównaniu z werapamilem, magnez iv okazał się mniej skuteczny w kontroli częstości rytmu komór.

Analiza Ho i wsp. dostarcza także ważnych informacji na temat ryzyka wystąpienia istotnej bradykardii lub bloku przedsionkowo-komorowego, które jest mniejsze przy dożylnie podanym magnezie w porównaniu z dożylnym amiodaronem lub antagonistą wapnia.

W opinii Naira i Murillo z obu powyższych meta-analiz można wywnioskować, że magnez nie ma przewagi nad konwencjonalnymi lekami blokującymi węzeł

p-k (antagoniści wapnia, beta-blokery) i lekami przeciwaritmicznymi (amiodaron, leki klasy I) w doraźnym leczeniu migotania przedsionków [18]. Jednak magnez jest lepszy niż placebo, zwłaszcza w skojarzeniu z digoksyną, jeśli za kryterium skuteczności doraźnego leczenia migotania przedsionków przyjmiemy osiągnięcie częstości rytmu komór ≤ 100 /min. Trzeba zauważyć, że magnez nie zwiększa częstości powrotu rytmu zatokowego, co powinno być głównym celem terapii świeżego napadu migotania przedsionków. Wydaje się, że rola magnezu w migotaniu przedsionków jest drugorzędna i ograniczona do przypadków, w których leki przeciwaritmiczne są przeciwwskazane lub nieskuteczne.

Częstoskurcz komorowy

Znaczenie niedoboru magnezu w arytmiiach komorowych (w odróżnieniu od niedoboru potasu) nie jest tak ugruntowane jak w arytmiiach nadkomorowych, jednak wykazano, że magnez podwyższa próg zarówno dla częstoskurczu komorowego jak i migotania komór [19]. Na podstawie nielicznych, małych liczebnie i opartych na niesystematycznych obserwacjach badaniach, trudno wyciągnąć wnioski zalecające terapię magnezem.

W randomizowanym, kontrolowanym podwójnie ślepej próbie badaniu MAGICA, oceniono wpływ suplementacji magnezu i potasu u stabilnych chorych z liczną ($\geq 720/24h$) arytmiią komorową [20]. Stwierdzono, że 3-tygodniowa doustna terapia w dziennej dawce 6 mmol magnezu i 12 mmol potasu istotnie redukowało częstość arytmii w porównaniu z placebo. Pomimo tego korzystnego wyniku, autorzy badania ograniczają stosowanie Mg/K jako opcję terapeutyczną jedynie w licznej, nie zagrażającej życiu arytmii komorowej. Ostatnie zalecenia europejskiego i obu amerykańskich towarzystw kardiologicznych (ACC/AHA/ESC) z 2006, dotyczące postępowania u chorych z arytmiią komorową i prewencji nagłego zgonu sercowego zalecają stosowanie Mg i K doustnie w ostrych przypadkach lub doustnie w przewlekłej suplementacji, gdyż takie postępowanie korzystnie wpływa na elektrofizjologiczny substrat arytmii komo-

rowej [21]. Postępowanie to jest szczególnie korzystne przy niedoborze Mg i/lub K i powinno być rozważane jako **terapia uzupełniająca przy prawidłowym stężeniu elektrolitów**. Algorytm postępowania w zatrzymaniu krążenia także przewiduje podanie $MgSO_4$ iv (1-2g) w przypadkach opornych form polimorficznego częstoskurczu komorowego, *torsades de pointes*, szybkiego częstoskurczu komorowego monomorficznego i opornego migotania komór.

Wielokształtny częstoskurcz komorowy

Ta nietypowa postać częstoskurczu komorowego może występować z lub bez wydłużenia odstępu QT. W przypadkach z prawidłowym odstępem QT, najczęściej indukowanych niedokrwieniem serca, zalecane są leki przeciwaritmiczne (β -blokery, amiodaron).

W częstoskurczu typu *torsade de pointes* z wydłużeniem odstępu QT może być ono spowodowane m.in. lekami przeciwaritmicznymi stosowanymi w napadowym migotaniu przedsionków lub niedoborem elektrolitów. W tych przypadkach, podanie magnezu w dożylnym bolusie skutecznie przerywa napad arytmii. Z tego powodu magnez rekomendowany jest w doraźnym leczeniu tej postaci arytmii (zalecenia klasy IIA) [21]. Nie wydaje się jednak, aby magnez był skuteczny w napadzie częstoskurczu bez wydłużenia odstępu QT, w którym nie jest zalecany [21,22].

Należy podkreślić, że terapia magnezem jest dobrze tolerowana a objawy niepożądane podczas leczenia dożylnego sporadyczne, łagodne i szybko ustępujące (gorąco, zaczerwienienie skóry, hipotonia). Ponadto jest to terapia tania i często skuteczna. Z tego powodu magnez jest częstym składnikiem złożonej terapii przeciwaritmicznej.

Adres do korespondencji:

Jerzy Jankowski

Zakład Farmakologii Klinicznej

Katedra Kardiologii, Uniwersytet Medyczny

im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu

ul. Długa 1/2; 61-848 Poznań

Tel.: (+48 22) 627 39 86

E-mail: redakcja@akademiamedycyny.pl

Piśmiennictwo

1. Kulick D, Hong R, Ryzen E, Rude R, Rubin J, Elkayam U i wsp. Electrophysiologic effects of intravenous magnesium in patients with normal conduction systems and no clinical evidence of significant cardiac disease. *Am Heart J* 1988; 115: 367-73.
2. Angus M, Angus Z. Cardiovascular actions of magnesium. *Crit Care Clin* 2001; 53: 299-307.
3. Hess P, Lansman J, Tsien R. Calcium channel selectivity for divalent and monovalent actions. *J Gen Physiol* 1986; 88: 293.
4. Headrick J, McKirdy J, Willis R. Functional and metabolic effects of extracellular magnesium in normoxic and ischemic myocardium. *Am J Physiol* 1998; 275: H917.
5. Zhang S, Sawanobori T, Adaniya H. Dual effects of external magnesium on action potential duration in guinea pig ventricular myocytes. *Am J Physiol* 1995; 268: H2321.
6. Wesley Jr R, Haines D, Lerman B, DiMarco J, Crampton R. Effect of intravenous magnesium sulphate on supraventricular tachycardia. *Am J Cardiol* 1989; 63: 1129-31.
7. Stiles M, Sanders P, Disney P i wsp. Differential effects of intravenous magnesium on atrioventricular node conduction in supraventricular tachycardia. *Am J Cardiol* 2007; 100: 1249-53.
8. Seger P, Widerhorn J, Petersen R i wsp. Prospective evaluation of parenteral magnesium sulphate in the treatment of patients with reentrant AV supraventricular tachycardia. *Am Heart J* 1990; 119: 308-16.
9. Visken S, Belhassen B, Sheps D, Laniado S. Clinical and electrophysiological of magnesium sulphate on paroxysmal supraventricular tachycardia and comparison with adenosine triphosphate. *Am J Cardiol* 1992; 70: 879-85.
10. Christiansen E, Frost L, Andreassen F, Mortensen P i wsp. Dose-related cardiac electrophysiological effects of intravenous magnesium. A double-blind placebo-controlled dose-response study in patients with paroxysmal supraventricular tachycardia. *Europace* 2000; 2: 320-6.
11. Rasmussen H, Thomsen P. The electrophysiological effects of intravenous on human sinus node, atrioventricular node, atrium and ventricle. *Clin Cardiol* 1989; 12: 85-90.
12. Gullestad L, Birkeland K, Molstad P i wsp. The effect of magnesium versus verapamil on supraventricular arrhythmias. *Clin Cardiol* 1993; 16: 429-34.
13. Vos M. Atrial-specific drugs: the way to treat atrial fibrillation? *J Cardiovasc Electrophysiol* 2004; 15: 1451-52.
14. DeCarli C, Sprouse G, Larosa J. Serum magnesium levels in symptomatic atrial fibrillation and their relation to rhythm control by digoxin. *Am J Cardiol* 1986; 57: 956-9.
15. Reinhart R, Marx J, Brose S, Haas R. Myocardial magnesium: relation to laboratory and clinical variables in patients undergoing cardiac surgery. *JACC* 1991; 17: 651-6.
16. Onalan O, Ctystal E, Douulah A i wsp. Meta-analysis of magnesium therapy for the acute management of rapid atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2007; 99: 1726-32.
17. Ho K, Sheridan D, Paterson T. Use of intravenous magnesium to treat acute onset atrial fibrillation: a meta-analysis. *Heart* 2007; 93: 1433-40.
18. Nair G, Morillo C. Stosowanie magnezu w doraźnym leczeniu migotania przedsionków – dźwięki czy muzyka. *Pol Ach Med Wew* 2007; 117: 446-7.
19. Ghani M, Rabah M. Effect of magnesium chloride on electrical instability of the heart. *Am Heart J* 1977; 94: 600-2.
20. Zehender M, Meinertz T, Faber T i wsp. Antiarrhythmic effects of increasing the daily intake of magnesium and potassium in patients with frequent ventricular arrhythmias. Magnesium in Cardiac Arrhythmias (MAGICA) Investigators. *JACC* 1997; 29: 1028-34.
21. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death) developed in collaboration with the European Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *JACC* 2006; 48: e247-e346.
22. Hilton T, Fredman C, Holt D i wsp. Electrophysiologic and antiarrhythmic effects of Magnesium in patients with inducible ventricular tachyarrhythmias. *Clin Cardiol* 1992; 15: 176-80.