

ЗНАЧАЈ МАГНЕЗИЈУМА У ТЕРАПИЈИ КАРДИОВАСКУЛАРНИХ БОЛЕСТИ

Вучинић Б.¹, Митић Р.², Милановић З.³

¹Здравствени центар Косовска Митровица

²Институт за фармакологију, Медицински факултет Приштина, Косовска Митровица

³Институт за физиологију, Медицински факултет Приштина, Косовска Митровица

SIGNIFICATION OF MAGNESIUM IN THERAPY OF CARDIOVASCULAR DISEASES

Вучинић Б.¹, Митић Р.², Милановић З.³

¹Health centre Kosovska Mitrovica

²Institute of Pharmacology and toxicology, Faculty of Medicine, University of Priština

³Institute of Physiology, Faculty of Medicine, University of Priština

SUMMARY

Cardiovascular diseases are one of the most significant social-medical problems. Having on mind their importance, the risk factors have been defined. Numerous clinical and epidemiological studies showed that deficit of magnesium in the human organism has a certain contribution in etiology, pathogenesis and evolution of cardiovascular diseases. RASKO, Rakovica's study of cardiovascular diseases, found out that these diseases are more frequent at the locations where soft water with decreased content of magnesium is being used as drinking water. Magnesium is an integral part of about 300 enzyme systems in which catalyst's role have adenositriphosphatase as Mg-ATP, a part of NaKATP-ase, exogenous and endogenous pumps for calcium, etc. A normal plasmatic concentration of magnesium is 0,8-1 mmol/l. Plasmatic level of magnesium is not directly correlated with actually content in an organism since 33% of plasmatic magnesium is connected with plasma's proteins and that's why hypoproteinemia can cause a false hypomagnesemia. The normal values of magnesium don't exclude deficit of magnesium in an organism since PTH and calcitonin mobilize magnesium from the bones. Hypomagnesemia is caused by improper and irrational nutrition, hormone disturbances, and different conditions and diseases of an organism. Magnesium has vasodilatatoric, antianginosic, hypolipemic, antiagregatic effects. Mechanism of magnesium's effect is based on its physiological role in an organism, i.e. on correction of hypomagnesemia. In preventive and therapeutic purposes magnesium's compounds are used perorally and parenterally. With parenteral use the plasmatic concentrations of more than physiological 2,5-7,5 mEq/l can be attained in which case somnolentia can be appeared but not a coma nor depression of breathing. In prevention and therapy of cardiovascular diseases magnesium has a significant place in the largest number of cases as an adjuvant drug.

Key words: Magnesium, Physiology, Prevention, Therapy, Cardiovascular diseases.

САЖЕТАК

Кардиоваскуларне болести су један од најзначајних социјалномедицинских проблема. Имајући у виду њихов значај дефинисани су фактори ризика. Многобројне клиничке и епидемиолошке студије су показале да дефицит магнезијума у организму има несумњив удео у етиологији, патогенези и еволуцији кардиоваскуларних болести. Раковичка студија кардиоваскуларних болести РАСКО утврдила је већу учесталост ових болести на местима где се за пиће употребљава мека вода са смањеним садржајем магнезијума. Магнезијум је саставни део око 300 ензимских система у којима катализаторску улогу има аденозитрифосфатаза као Mg-ATP, део NaKATP-aze, егзогене и ендогене пумпе за калцијум итд. Нормална плазматска концентрација магнезијума је 0,8-1 mmol/l. Плазматски ниво магнезијума није у директној корелацији са стварним садржајем у организму јер је 33% плазматског магнезијума везано за протеине плазме због чега хипопротеинемиа може узроковати лажну хипомагнезимију. Нормалне вредности магнезијума не искључују дефицит магнезијума у организму јер ПТХ и калцитонин мобилишу магнезијум из костију. Хипомагнезимију узрокују неправилна и нерационална исхрана, хормонски поремећаји различита стања и болести организма. Магнезијум има вазодилататорно, антиангинозно, хиполипемичко, антиагрегационо дејство. Механизам дејства магнезијума заснива се на његовој физиолошкој улози у организму односно на корекцији хипомагнезимије. Једињења магнезијума се у превентивне и терапијске сврхе примењују перорално и парентерално. При парентералној примени могу се постићи плазматске концентрације и више од физиолошких од 2,5-7,5 mEq/l при чему се може јавити сомноленција, али не и кома и депресија дисања. Магнезијум има значајно место у превенцији и терапији кардиоваскуларних болести у највећем броју случајева као адјувантни лек.

Кључне речи: Магнезијум, физиологија, превенција, терапија, кардиоваскуларне болести.

УВОД

Кардиоваскуларна обољења представљају веома озбиљан социјалномедицински проблем с обзиром на:

- високу преваленцу и инциденцу која има све карактеристике епидемије. Све је чешће обољевање младих људи од инфаркта миокарда,
- високу стопу морталитета,
- веома уску повезаност са условима живота, рада и исхране,
- велике економске трошкове.

Епидемиологију кардиоваскуларних болести на глобалном плану карактеришу:

- У развијеним земљама: висока преваленца уз истовремену тенденцију застоја и могућ пад инциденце,
- У земљама у развоју (транзицији) преваленца средњег нивоа с тенденцијом даљег пораста,
- У неразвијеним земљама мала преваленца с индицијима о потенцијалном интензивном порасту.

Имајући у виду значај кардиоваскуларних болести дефинисани су фактори ризика за ове болести како би се предузеле мере превенције (25, 26, 30).

Најзначајнији фактори ризика за кардиоваскуларне болести поред гојазности, пушења, психичког стреса, недовољне физичке активности, потпомажућих обољења, шећерне болести, болести респираторног система јесте неправилна и нерационална исхрана. Неправилна и нерационална исхрана подразумева неправилности у количини, распореду, учесталости obroка, уношење хране са повећаном количином засићених масти, холестерола, рафинисаних угљених хидрата, високо рафинисаних намирница које су дефицитарне у олигоелементима, микроелементима, витаминима, целоулозним влакнима али и воде са смањеним садржајем олиго и микроелемената (22, 25, 26, 30, 31).

Многобројне епидемиолошке и клиничке студије су показале да недостатак магнезијума има несумњив удео у етиологији, патогенези и еволуцији кардиоваскуларних болести.

У оквиру Раковичке студије кардиоваскуларних болести у нашој земљи (РАСКО) спроведене 1972.-1982. године утврђено је да су кардиоваскуларне болести чешће на местима где се за пиће употребљава мека вода. То су нека села на Златибору, Тари и Мајевици у односу на Раковицу тј. Београд. Ово је утолико значајније ако се имају у виду и други фактори ризика који прате савремен начин живота у градовима (25, 26).

Сличне резултате су показала истраживања у Финској, Африци, САД и Канади. У земљама развијеног света просечни дневни унос магнезијума показује тенденцију смањења паралелно са променама у структури исхране која садржи све мање магнезијума (31).

МАГНЕЗИЈУМ КАО ХЕМИЈСКИ ЕЛЕМЕНТ

У огранку А друге групе периодног система елемената налазе се берилијум, магнезијум, стронцијум, баријум и радијум.

Магнезијум има 2с електрона у спољном електронском слоју по чему се разликује од алкалних метала

који имају један електрон. У једињењима се јавља са два позитивна наелектрисања (има оксидациони број +2), што значи да би постигао конфигурацију племенитог гаса мора да отпусти 2 електрона.

Магнезијум се у природи налази у облику 3 стабилна изотопа: Mg 24 (78,60%), Mg 25 (10,11 %) и Mg 26 (11,29%). Произведено је 5 радиоактивних изотопа.

Растворљивост магнезијум сулфата је већа од растворљивости калцијум сулфата. У 100 g воде на 20°C раствара се 3-5,5 g магнезијум сулфата, а 0,209 g калцијум сулфата.

Магнезијум се у природи налази у везаном стању у облику различитих руда, а налази се и у хлорофилу.

ФИЗИОЛОШКА И ФАРМАКОЛОШКА СВОЈСТВА МАГНЕЗИЈУМА

Апсорпција магнезијума

При оптималном дневном уносу (300 mg/d) код здравих особа апсорбује се 30-40% у проксималном дуоденуму јејунуму и илеуму. Апсорпција у илеуму је много бржа.

При повећаном дневном уносу (више од 800 mg/d) апсорпција се смањује за 20 до 30% при чему је повећана количина магнезијума у фецесу (31).

При оралној примени магнезијум-сулфата апсорбује се просечно око 4%. Апсорпција је веома варијабилна и може бити од 0,8-8,7%.

Механизам апсорпције магнезијума је путем активног транспорта. Неки аутори тврде да се магнезијумови јони крећу у правцу ниже концентрације односно да је апсорпција магнезијума у дигестивном тракту везана за апсорпцију натријума.

У дигестивном тракту постоји и секреција магнезијума и то путем пљувачке, жучи, желудачног, панкреасног и цревних сокова. Већа количина овако излученог магнезијума се ресорбује. У столица се физиолошки може наћи највише 20-50 mg магнезијума.

Апсорпција магнезијума зависи од већег броја фактора.

Фактори који повећавају апсорпцију магнезијума у ГИТ-у су: витамин Д, протеини, фруктоза, кисела средина нпр. уношење амонијум хлорида храном, паратиreoидни хормон.

Фактори који смањују апсорпцију магнезијума у ГИТ-у су: фитати и оксалати из хране (стварају нерастворљива фосфатна и нефосфатна једињења. Негативни утицаји фосфата, оксалата и целулозе се компензују повећаним уносом магнезијума јер намирнице које садрже ове материје, садрже и веће количине магнезијума), масти, фосфати, калцијум и алкалије (31).

Апсорпција магнезијума у ГИТ-у зависи и од:

- форме у којој се магнезијум уноси у организам. Он се већином уноси у облику нерастворљивих једињења. Да би дошло до апсорпције потребно је да се преведе у растворљива једињења. Лаксативи у форми оксида су нерастворљиви.

- времена проласка кроз ГИТ. Целулоза изазива бржу перисталтику и тиме смањује време за апсорпцију.

- апсорпције воде од које зависи луминална концентрација магнезијума (31).

Екскреција магнезијума њуџем бубрега

Бубрег је главни орган преко кога се врши излучивање магнезијума и то једна трећина унетог или две трећине апсорбованог у цревима. Бубрег је одговоран за регулисање садржаја магнезијума у организму, јер је апсорпција магнезијума у ГИТ-у зависна од уноса. Кад дође до промене уноса магнезијума долази до промене у излучивању магнезијума урином без значајније промене плазматског нивоа магнезијума. Бубрег може да смањи излучивање на 0,5 mmol/d или да повећа на 80 mmol/d. Уринама екскреција се реализује путем гломеруларне филтрације и то оног ултрафилтрабилног дела плазматског магнезијума који чини 2/3 магнезијума у плазми.

Остала 1/3 је везана за албумине плазме и није филтрабилна (31).

Реабсорпција магнезијума у бубрезима

После филтрације 30% магнезијума се реабсорбује у проксималним тубулима и Хенлеовој петљи, где се одиграва корекција у односу на плазматски ниво магнезијума. Код хипомагнеземичних животиња реабсорпција износи и до 70%. Овим се може објаснити хипомагнеземија изазвана диуретицима Хенлеове петље као и тијазидским диуретицима.

Излучивање магнезијума дигестивним соковима

Мањи део магнезијума излученог у дигестивни тракт се налази у пљувачци а већи део у желудачном, панкреасном и цревним соковима.

У физиолошким условима сва ова количина се ресорбује.

Излучивање њуџем мајчиног млека

Новорођенчад мајки које су примале магнезијум сулфат интравенски у дози од 4 грама у третману еклампсије добијају путем мајчиног млека око 1,5 mg више магнезијума од новорођенчади чије мајке нису примале магнезијум сулфат непосредно пре порођаја (6).

Екстракорпорална елиминација

Значајне количине магнезијума могу бити излучене хемодијализом као и перитонеалном дијализом у зависности од раствора који је употребљен.

Остали путеви елиминације су од мањег значаја. Једино знојем се могу излучити одређене количине магнезијума и то у екстремним условима.

Утицај хормона на метаболизам и хомеостазу магнезијума

Паратијреоидни хормон

- повећава апсорпцију магнезијума у цревима,
- смањује излучивање магнезијума путем бубрега,
- повећава концентрацију екстрацелуларног магнезијума,
- повећава пропустљивост мембране митохондрија за магнезијум.

Умерена хипомагнезијемија изазива повећано излучивање паратхормона, али велика хипомагнеземија не доводи до овог ефекта (15).

Тиреоидни хормон

- повећава излучивање магнезијума,
- снижава само фракцију дифузибилног магнезијума на рачун недифузибилног везаног за протеине плазме.

У хипертиреозидизму су повећане потребе за магнезијумом због појачаног метаболизма а тиме и појачаног рада Na-K-пумпе.

Инсулин

Са гликозом повећава улазак магнезијума у ћелију (13).

Естрогени

Повећавају улазак магнезијума у ћелију.
Кортикостероиди
Транслоцирају магнезијум из интраћелијског у екстраћелијски простор,

- Смањују апсорпцију у цревима.

Алдостерон повећава излучивање магнезијума у урину и фецесу отежавајући апсорпцију у цревима и реабсорпцију у бубрезима.

Глукокортикоиди

Велике количине глукокортикоида које се луче у Кушинговој болести доводе до губитка магнезијума због разарања митохондрија.

Калцијонин

Повећава излучивање магнезијума у урину.

САДРЖАЈ МАГНЕЗИЈУМА У ОРГАНИЗМУ

У телу човека масе 70 kg има од 20 до 28 грама магнезијума, тј. 822-1115 mmol-а, тј. $\approx 12,4$ mmol (0,3 g)/kg ТМ. Процент магнезијума код одраслих је 45,5 mg% а код новорођенчади 26 mg%. У интрацелуларној течности се налази 99% а у екстрацелуларној 1%. Интрацелуларни магнезијум теже напушта ћелију од калијума. Количина интрацелуларног магнезијума није у корелацији са екстрацелуларним па се укупни магнезијум поред хемијског одређивања у плазми односно серуму одређује и у биопсијском материјалу (фрагмент кости или мишића), имајући у виду да је магнезијум различито распоређен у интрацелуларној течности одређених ткива. Права концентрација интрацелуларног магнезијума одређује се његовим односом према азоту. У скелетним мишићима овај однос је 0.3 mmol (7 mg) по g азота (15).

Садржај магнезијума у плазми (серуму)

Нивои магнезијума у серуму и плазми се незнатно разликују. Нормалан ниво магнезијума у плазми износи 0,8-1 mmol/l (по GEDTA) (1,94-2,43 mg%).

Магнезијум у плазми се налази у два облика.

Први облик чини 67% и то је слободни или независни магнезијум који је јонизован и ултрафилтрабилан, дифузибилан, филтрира се кроз гломеруламу мембрану бубрега. Други облик чини око 33% и везан је за протеине, није јонизован, не дисосује се, не филтрира се у гломерулима и не пролази кроз семипермеамбилне

мембране. Ова два облика магнезијума у плазми налазе се у динамичкој равнотежи. Опадање филтрабилне фракције узрокује ослобађање одређене количине везаног магнезијума.

Ниво магнезијума у плазми није у директној корелацији са садржајем магнезијума у организму. Ниво магнезијума у плазми испод 0,7 mmol/l може да укаже на смањене резерве магнезијума у организму, али то није апсолутно јер се мора узети у обзир ниво протеина плазме јер дефицит протеина плазме може да утиче на ниво магнезијума зато што је 33% магнезијума плазме везано за протеине. Нормалне вредности нивоа магнезијума у плазми не искључују дефицит магнезијума у организму јер паратиреоидни хормон и калцитонин могу да доведу до мобилизације магнезијума из ћелије као и други фактори.

Садржај магнезијума у еритроцитима

Еритроцити садрже од 2,1-3,1 mmol/l у зависности од старости еритроцита и методе испитивања. Са старошћу еритроцита смањује се количина магнезијума у њима. Смањена количина магнезијума и АТФ-а доводи до смањење савитљивости еритроцита (35). Највероватније да јон магнезијума заједно са АТФ-ом учествује у обезбеђивању енергије за рад Na-K-АТФ-азе која омогућава избацавање натријума из еритроцита а тиме и воде која доводи до бубрења, смањене савитљивости, касније и хемолизе еритроцита.

Надокнада магнезијума доводи до смањења концентрације натријума у еритроцитима (37). Избацавањем натријума из еритроцита долази до избацавања воде, враћа се биконкавни облик и нормална савитљивост. Још један доказ да је за функцију еритроцита потребна енергија из Mg-АТФ-а је да еритроцити садрже велику количину калијума коју упумпава у ћелију Na-K-АТФ-а за чији рад је неопходан магнезијум.

Садржај магнезијума у костима

У костима се налази 55-60% укупног магнезијума чини 0,5% коштаног ткива или mg на 100 грама сирових костију у облику магнезијум карбоната и магнезијум трифосфата у костима постоје две фракције од којих је једна мобилна која се релативно лако обнавља а друга инертна која се обнавља знатно спорије.

Садржај магнезијума у намирницама

Магнезијум се налази у намирницама биљног и животињског порекла у различитим количинама везан за фосфате и протеине као и у хлорофилу. Највећа концентрација магнезијума налази се у коштаном воћу (ораси, лешници, бадеми), легуминозама (пасуљ, соја), поврћу више него у воћу. Месо риба, млеко и млечни производи садрже мање магнезијума. Најмање га има у рафинисаним намирницама (31).

Садржај магнезијума у води

Садржај магнезијума у води за пиће износи од 10-120 mg/l. Према прописима о хигијенској исправности воде за пиће количина магнезијума је ограничена до 50 mg/l. Тврдоћа воде за пиће требало би да износи око

15 dH (dH = јединица за тврдоћу). Важан је однос калцијума и магнезијума који може да варира од 0,2-15. (26).

ЕПИДЕМИОЛОШКЕ СТУДИЈЕ

Негативан утицај меке воде на крвне судове први је утврдио Јапанац Кобајаши, 1957. Шредер је од 1950-60. утврдио у САД већу стопу општег и кардиоваскуларног морталитета у Јужној Каролини где се пије мекша вода него у Небарски где се пије тврђа вода. Луома је у Финској 1983. пронашао да су атеросклероза и инфаркт миокарда чешћи у крајевима где је у води за пиће мање магнезијума, калцијума и флуора. Сличне резултате су дала истраживања извршена у Канади и Африци. Код нас Раковичка студија кардиоваскуларних обољења - РАСКО рађена од 1972-1982. г на 6657 становника мушког и женског пола старих од 25-64 г. показала је да су кардиоваскуларна обољења нарочито артеријска хипертензија била значајно чешћа на локалитетима где се пила мека вода (испод 15 степени dH) у селима на Златибору, Тари, Мајевици у односу на Раковицу г. Београд (25, 26, 31).

Експерименти извршени на пацовима потврђују да вода богата калцијумом и магнезијумом (тврда вода), без обзира што се тој води додају кадмијум или олово заштићује животиње од брзог развоја артеријске хипертензије, док ако је та вода мека ти тешки метали брзо доводе до хипертензије (25, 26).

Може се закључити да магнезијум из воде испољава повољно дејство учествујући у енергетским процесима у ћелији г. митохондријама које општеју кадмијум и олово, као и регулацији промета калцијума у ћелијама као и другим механизмима који ће бити наведени.

Препоручени дневни унос магнезијума (Recommended Dietary Allowences) (RDA)

Дневне потребе за магнезијумом су различите у односу на узраст (старост), пол, физиолошко стање, психички и физички напор.

RDA

- за децу узраста 1-15 г је 6 mg/kg TM
- за адолесценте за девојчице 400 mg за дечаке 300 mg неки аутори препоручују 3-6 mg/kg TM/дан у 3-4 дозе (максимално 400 mg/дан)
- за мушкарце 350-400 mg/дан
- за жене изван трудноће и лактације 280 mg
- за време трудноће 300 mg. Према најновијим препорукама потребне су веће количине и до 16 mg/kg/дан (41). Плод садржи око 1 g магнезијума. Највеће потребе су у другој половини трудноће. Потребне се могу обезбедити при уносу 6 mg/kg/дан.
- за време лактације у првих 6 месеци 355 mg/дан у других 6 месеци 340 mg/дан. Мајчино млеко садржи 28-40 mg/l магнезијума. При дневном излучивању од 750 ml потребно је надокнадити излучени магнезијум у количини од 60 mg на рачун дојења.

При физичком и умном напору дневне потребе одраслих особа изnose и до 700 mg. Дневне потребе старијих људи за магнезијумом су повећане из следећих разлога (31):

- Слабије апсорпције у ГИТ-у
- Ослабљене функције бубрега
- Смањене мобилизације Mg^{2+} из костију
- Хиперадреноглукокортицизма
- Смањене адаптабилности на стрес
- Инсулинске резистенције

ФИЗИОЛОШКА УЛОГА МАГНЕЗИЈУМА

Физиолошка улога магнезијума у организму је разноврсна и различита у зависности од тога да ли је смештен интрацелуларно или екстрацелуларно па се описује као функција интрацелуларног и функција екстрацелуларног магнезијума (31).

Физиолошка улога интрацелуларног магнезијума

Интрацелуларни део магнезијума је као кофактор укључен у преко 300 ензимских система у којима катализаторску улогу има аденозин-трифосфатаза као $MgATP$. То су веома важне хемијске реакције које утичу на многе животне процесе као што су (13, 22, 23, 31):

1. Промет и искоришћавање енергије у орђанизму.

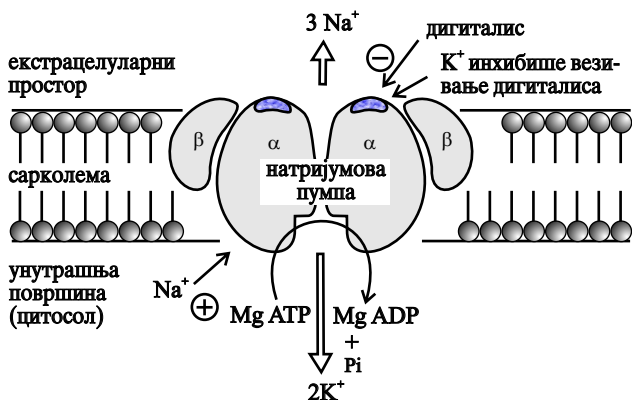
У многим биохемијским реакцијама АТФ не реагује сам као такав већ његов комплекс са јоном магнезијума (Mg^{2+}).

Приликом хидролизе овог комплекса према једначини:



при рН 7 ослобађа се енергија $\Delta G_0 = -28.0 \text{ KJ/mol}$.

Велике количине магнезијума налазе се у митохондријама.



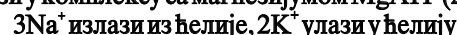
Слика 1. - Схематски приказ натријумске пумпе коју чине алфа- и бета-делови различите молекулске тежине. Пролаз за јоне Na^{+} налази се у алфа делу пумпе. Тањим стирелицама су на спољашњој страни мембране означена места за везивање K^{+} и дигиталиса, а на унутрашњој страни мембране за везивање Na^{+} и хидролизу АТФ. Таквих места има више, али је, ради једносигавности, на цр-тешу приказано само једно). Треба зајазити да јони K^{+} , када се вежу за своје место на пумпи, са спољашње стране мембране, инхибишу везивање дигиталиса. (24)

Нартиуретски хормони (строфантину сличан фактор и сл.) присутни у левом и десном атријуму, мозгу вероватно и у бубрегу инхибирају ову АТФ-азу у бубрегу (15).

2. Одржавање мембранских потенцијала

Магнезијум је саставни део натријумско-калијумске АТФ-азне пумпе (Na^{+}, K^{+} -АТФ-азна пумпа).

При преношењу надражаја долази до деполаризације ћелије тј. уласка натријума и изласка калијума из ћелије. Да би дошло до реполаризације потребно је избацити јоне натријума а убацити јоне калијума у ћелију помоћу $Na-K$ -АТФ-азне пумпе. Ензим АТФ-аза се активира интрацелуларним натријумом и/или екстрацелуларним калијумом, а користи енергију из АТФ-а који се налази у комплексу са магнезијумом $MgATP$ (24).



Овим механизмом магнезијум доводи до повећања потенцијала мировања (тј. смањења раздражљивости ћелија) и скраћења трајања акционог потенцијала.

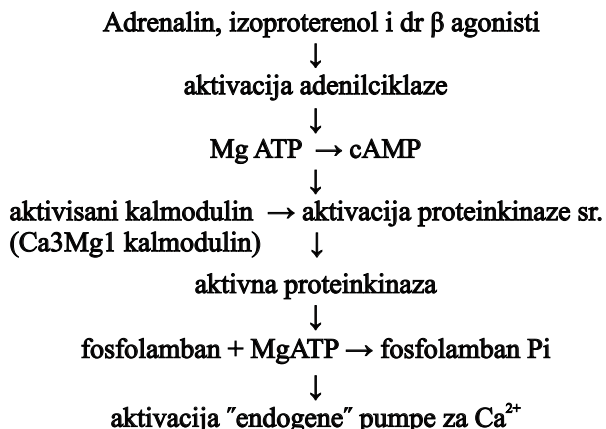
3. Регулација нивоа калијумових јона у цијелому ћелијском миокарду.

- Магнезијум је саставни део пумпе за истискивање калијумових јона из ћелије помоћу калијумом активисаног ензима АТФ-азе тј. Ca^{2+} -АТФ-азне пумпе ("егзогене пумпе"). Ca^{2+} -АТФ-азна пумпа се укључује у рад под дејством деполаризације (систола) или катехоламина. Њена ефикасност је мања од механизма размене натријума за калијум (24).

- Магнезијум је саставни део унутрашње "ендогене" пумпе за калијум Mg -АТФ-азе која врши убацавање калијума у латералне цистерне саркоплазматског ретикулума (не ван ћелије) (24). Mg -АТФ-аза је смештена у мембрани саркоплазматског ретикулума а једним својим делом је избочена у ћелијску течност. Mg -АТФ-аза сачињава велики део саркоплазматског ретикулума тзв. "батерију пумпи". Рад ове пумпе контролише фосфоламбан који се састоји од 2-4 полипептидна ланца и чини саставни део мембране саркоплазматског ретикулума а један његов део штрчи у ћелијску течност. Фосфоламбан је једна врста рецептора за фосфат (пријемника за фосфат) и активира се фосфорилацијом при чему настају молекулске промене које доводе до појачаног преузимања калијума у саркоплазматски ретикулум помоћу Mg -АТФ-азе, чиме се олакшава релаксација миокарда. Фосфоламбан се фосфорилише на два различита места и два различита начина и то:

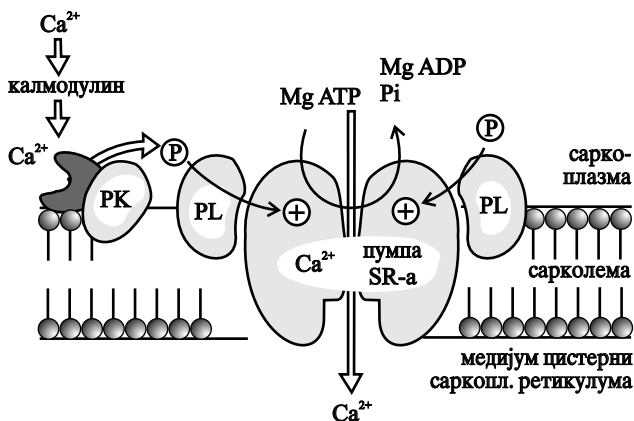
- Деловањем катехоламина преко сАМФ-а и
- Везивањем активисаног калмодулина за протеин-киназу саркоплазматског ретикулума.

Адреналин, изопротеренол и други бета адренергички агонисти активирају аденил-циклазу која ствара сАМФ из АТФ-а и магнезијума (за ову реакцију је потребан магнезијум), затим сАМФ активира неактивну протеин-киназу која врши фосфорилацију фосфоламбана тј. преноси једну фосфатну групу са АТФ-а на фосфоламбан. (сАМФ се може активисати форсколином).



Активација калмодулина се остварује када јон калцијума истисне јон магнезијума и то са три његова места формирајући активни комплекс Ca₃Mg₁-калмодулин.

Радам ове ендogene пумпе калцијум се депонује у саркоплазматски ретикулум облику нерастворљивог оксалата или се везује за негатвно наелектрисане протеине саркоплазматског ретикулума као што је калсеквестрин (24).



Слика 2. - Преузимање Ca²⁺ у саркоплазматски ретикулум (SR) помоћу калцијумске пумпе. Фосфоламбан (PL) регулише рад пумпе. Енергија за њен рад добија се помоћу АТФ-азе цепањем једног молекула Mg-АТФ у Mg-АДП и неоргански фосфор (Pi).

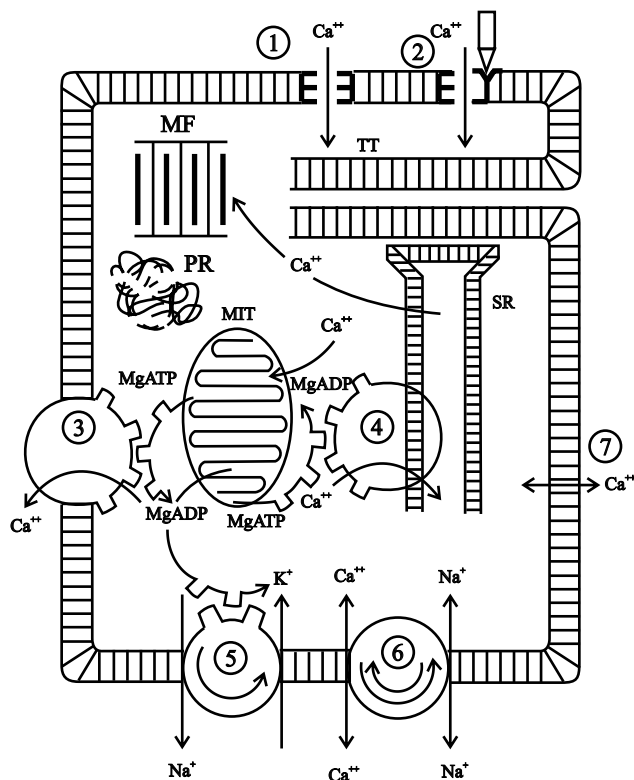
- Друга линија регулације промета калцијумових јона у циклусу контракције и релаксације миокарда састоји се у депоновању калцијума у митохондрије (тј. у грануле митохондријског матрикса) које садрже значајне количине магнезијума, јер је он саставни део MgАТПа који обезбеђује енергију за овај процес (24).

4. Регулација контракције глатких мишићних ћелија

Контракција глатких мишића крвних судова почиње везивањем калцијума за калмодулин. Калмодулин има 4 места за везивање јона Ca²⁺. Ова места су у одсуству јона калцијума (или при мањој концентрацији јона калцијума) заузета јонима магнезијума. Кад дође до пораста концентрације јона Ca²⁺ у ћелији који је повезан са ексцитационо-контракционим куплунгом јон Ca²⁺ ис-

тискује јон Ca²⁺ и то са 3 његова места (не са свих 4). Формирајући активни комплекс Ca₃Mg₁-калмодулин (24, 31).

Може се закључити да недостатак магнезијума омета стварање комплекса Ca₃Mg₁-калмодулин што доводи до изостанка активације ендogene пумпе за калцијум у саркоплазматском ретикулуму чиме се онемогућује уклањање калцијума из цитосола што има за последицу продужену контракцију глатких мишићних ћелија и вазоспазам. У дефициту магнезијума који се веже за места на калмодулину у мировању може доћи до активирања калмодулина и мањим концентрацијама калцијума од физиолошких тј. мањим надражајем.



Слика 3. - Делтерминанте кретања Ca²⁺ у миокарду. ТТ-трансферални тубули; SR - саркоплазматски ретикулум; MIT - митохондрија; MF - миофилamenti; PR - прашени саркоплазме; 1 - волтижни Ca²⁺ канал; 2 - рецепторски Ca²⁺ канал; 3 - ендогена Ca²⁺ пумпа; 4 - ендогена Ca²⁺ пумпа; 5 - Na⁺ K⁺ АТФ-аза; 6 - размена Ca²⁺ Na⁺; 7 - дифузија Ca²⁺ кроз сарколему. (модификовано према: Braunwald E., Mechanism of action of calcium channel blocking agents, N. Engl. J. Med. 307: 1618, 1982).

5. Регулација контракције појечно-пружних мишића.

Тешки део миозина Х-меромиозин садржи један кугласти део (глава молекула) која је састављена од 2 субфрагмента. На сваком субфрагменту се налазе:

- Једна АТФ-азна група коју активира магнезијумов јон Mg²⁺;
- Једна АТФ-азна група коју активира калцијумов јон Ca²⁺;

Једна група која реагује са наствцима (бочним продужецима) актине при стварању актиномиозинског комплекса.

Молекули миозина поред АТР-азне активности и способности стварања пролазних веза са миозином могу за себе да вежу калцијумове и магнезијумове јоне. Магнезијумов јон има инхибитоно дејство на калцијум осетљиву АТР-азу (27). Актин поседује способност реверзибилног везивања са миозином у присуству АТР-азе и Mg^{2+} јона, што активнише миозинску киназу (15). У релаксираном мишићу ова реакција је инхибирана тропомиозином.

6. Стварање сАТР из АТР.

Потребни супстрат за аденилат циклазу су АТР и јони магнезијума.

Код тешке хипомагнемије и хипокалцемије долази до изостанка лучења ПТХ, као и до смањеног одговора костног ткива на ПТХ вероватно услед смањене синтезе сАМРа (15).

7. Мејтаболизам калијума и калцијума

Способност бубрега да реапсорбује јоне калијума зависи од активности Na-K-АТР-азе за чији је рад неопходан јон магнезијума.

Магнезијум помаже апсорпцију калцијума из ГИТ-а. Хипокалцемија се развија кад магнезијум падне испод 0.5 mmol/l (1.2 mg/dl). Умерена хипомагнемија може повећати лучење ПТХ, тешка хипомагнемија (концентрације испод 0.4 mmol/l (1mg /dl) кочи лучење ПТХ (биосинтеза ПТХ је очувана) јер је при екстремно ниском плазматском нивоу магнезијума дошло и до снижења интрацелуларног магнезијума који је кофактор сАМР-а, тиме и до смањења сАМР-а као другог гласника у функционисању ПТХ. Хипомагнемија омета одговор калцијума на ПТХ у костима. За изазивање периферне резистенције на ПТХ потребно је још веће снижење концентрације магнезијума у плазми. Болесници који истовремено имају хипокалцемију и хипомагнемију имају снижене вредности нивоа ПТХ. Апсолутна или релативна хипопаратиреоидоза је присутна код болесника са хипокалцемијом услед хипомагнемије (15).

8. Синтеза, инхибиција и функција ДНК и РНК.

Поред осталих фактора јон магнезијума је неопходан у процесима: репликације (синтезе ДНК), транскрипције (синтезе РНК). Систем за транскрипцију РНК који је изолован из бактерија и ћелија јетре сисара чине: матрица ДНК, нуклеозид трифосфати, манганови или магнезијумови јони (13, 19, 31).

9. Мејтаболизам протеина

- анаболизам (синтеза протеина).

Магнезијумов јон учествује у активацији аминокиселина и синтези полипептидних ланаца на рибозомима.

- Катаболизам протеина. Магнезијум је саставни део пептидаза (13, 19, 27).

10. Мејтаболизам глукозе

Mg активира фосфорилазе и фосфо-киназе.

11. Мејтаболизам масних

Магнезијум учествује у процесима оксидације масних киселина утичући на активност ацилсинтетаза.

Активнише липопротеинлипазу чиме снижава ниво холестерола у плазми (31).

12. Хемајојоеза

Магнезијум је кофактор ензима који учествују у синтези хема.

13. Коагулација крви

Калцијум може бити замењен у процесу коагулације крви другим двовалентним земноалкалним металима Cr, Br, Mg (27).

14. Спречавање стварања кристала у урину.

15. Антиагрегационо дејство. Mg помаже одржавање АТР-а, што отежава стварање ADP-а и ослобађање серотонина. На овом ефекту се заснива терапијско дејство магнезијума код мигренског напада (18).

Физиолошка улога екстрацелуларног магнезијума

1. Одржавање електричног потенцијала мембрана нерава и мишића. Магнезијум утиче на рад јонских канала у мембрани ћелије. Делује као антагонист калцијума. Споре канале за калцијум могу да блокирају селективно верапамил и магнезијум (24). Додатак магнезијума има сличан ефекат као блокатори калцијумових канала (43).

2. Регулација нервно-мишићне проводљивости

Магнезијум регулише концентрацију ацетилхолина путем холиестераза зависних реакција (27).

ПОРЕМЕЋАЈИ МЕТАБОЛИЗМА МАГНЕЗИЈУМА

Поремећаји метаболизма магнезијума се испољавају као хипо и хипермагнемија.

Хипомагнемија

Хипомагнемија постоји кад је плазматски ниво мањи од 0,7 mmol/l или 1,4 mEq/l. Дефиниција правог мањка интрацелуларног магнезијума је његово снижење према азоту у ткивима (15).

Дефицит магнезијума се ретко јавља изоловано, чешће се јавља заједно са дефицитом друга два интрацелуларна катјона калијума и фосфора, јер код дефицита једног од три главана интрацелуларна катјона (K, P, Mg) долази и до дефицита друга два. Храна дефицитарна магнезијумом доводи до губитка калијума и фосфора у скелетним мишићима. Изоловани дефицит калијума може довести до недостатка магнезијума и фосфора. Дефицит фосфора може довести до недостатка калијума и магнезијума у ткивима (15).

Постоји и подела хипомагнемије на примарну и секундарну при чему је примарна узрокована наследним поремећајима интестиналне апсорпције или бубрежне реапсорпције магнезијума. Секундарна је узрокована је недовољним уносом или услед стечених првених или бубрежних болести (15).

Етиологија и патогенеза хипомагнемије

I - Желудачно цревни узорици

А. Дефицит у уношењу магнезијума у организам (недостатак магнезијума у животним намирницама; недостатак магнезијума у води за пиће; тешка малнурција)

Б. желудачно цревна обољења (смањена апсорпција магнезијума; повећан губитак течности и електролита).

II - *Бубрежни узроци* (смањена тубуларна ре-апсорпција)

III - *Акујни и хронични алкохолизам*

IV - *Ендокрини узорци* (хипертиреозидизам; хипералдостеронизам; синдром неадекватног лучења АДХ; дијабетес мелитус; хипопаратиреоидизам; хиперпаратиреоидизам (15); Кушингова болест; феохромоцитом).

V - *Метаболички поремећаји* (ацидоза; наследни поремећаји метаболизма магнезијума; поремећаји метаболизма витамина Д; хипофосфатемија; хипопротеинемја).

VI - *Неуролошки поремећаји* (епилепсија, алкохолне психозе).

VII - *Поремећаји функције јетре* (смањена синтеза протеина; поремећаји метаболизма витамина Д, хормона и електролита)

VIII - *Срчана инсуфицијенција* (Појачана катехоламинска стимулација доводи до повећања потреба за магнезијумом).

IX - *Повећане потребе организма за магнезијумом* (доба раста и развоја; трудноћа, лактација; појачан умни и физички рад; исхрана богата калцијумом, витамином Д и протеинима повећава потребе за магнезијумом; аклиматизација на хладноћу (15)).

X - *Јајрођени узроци* (Потпуна парентерална исхрана; синдром опоравка (15); лекови; хемодијализа (3)).

XI - *Ојективне*

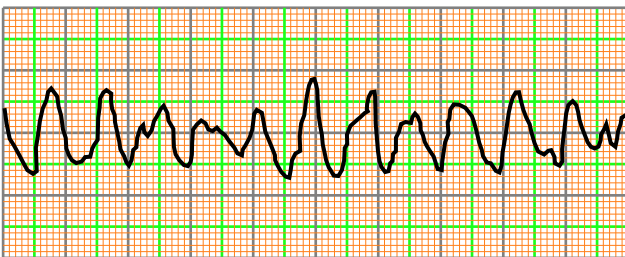
XII - *Различита стања организма* (малигна хипертермија).

Клиничка слика хипомагнемије

I - *Кардиоваскуларни систем*

A - Аритмије (дисритмије), хипомагнемија доводи до поремећаја у стварању импулса (2, 24, 34,35), као и у његовој пропагацији.

1. Вентрикуларна тахикардија типа срчаног увијања тј. полиморфна вентрикуларна тахикардија (Torsade de pointes), са продуженим Q-T интервалом и заравњеним таласом Т. Продужене су фазе II и III акционог потенцијала тј. релативни рефрактарни период када је могуће надражити миокард ектопичним импулсима.



Слика 4. - Полиморфна вентрикуларна тахикардија (Torsade de pointes)

2. Вентри куларна тахикардија

3. Вентрикуларна фибрилатија

4. Суправентрикуларна тахикардија

5. Мултифоклна атријална тахикардија

Б - Хипертензија, узрокована је хиперреактивношћу нервног система, вазоконстрикцијом и појачаним радом система ренин-ангиотензим-алдостерон (8, 12).

Ц - Кардиомиопатија (25)

II - *Нервни систем*

A - Поремећаји нервно-мишићне трансмисије

1. Клонички грчеви

2. Ноћни грчеви у листовима ногу

3. Неконтролисани рефлекс

4. Тремор

5. Атаксија

Б. Сензорни феномени

1. Парестезије

Ц. - Психички поремећаји

1. Иритабилност

2. Смањена пажња

3. Психичка смушеност

4. Алкохолне психозе

5. Летаргија

III - *Респирациони систем*

A - Забележени су чешћи напади код астматичних болесника који имају хипомагнемију.

Б - Хипервискозни синдром новорођенчади је праћен хипомагнемијом. (36)

IV - *Гасироинтестинални тракт*

Могућа је чешћа појава опстипатије и поремећај мотилитета, анорексија, наузеја и повраћање.

V - *Ендокрини систем*

Хипомагнемија је значајан фактор у инсулинској резистенцији код инсулин независног дијабетес мелитуса (31). Jackson и Meier су 1968. су пронашли постојање хипомагнемије у дијабетес мелитусу која је у корелацији са висином хипергликемије.

VI - *Метаболички поремећаји*

A - Хиперхолестеролемија

Б - Хипокалемија

Ц - Хипокалцемија

Д - Смањена толеранција глукозе.

VII - *Гениуроуринарни систем*

A - Трудноћа и порођај (чешћи спонтанни побачаји; чешћи гестациони дијабетес; прееклампсија и еклампсија; хипертензија; коагулопатије у трудноћи.

Б - чешћа ренална калкулоза

VIII - *Мишићно коштан систем*

Мишићна слабост углавном проксимална (већ је степена ако је хипомагнемија узрокована стеаторејом јер постоји и дефицит витамина.

Д. Остеомалација (јавља се чешће код стеатореје).

Хипомагнемија је повезана са артритисом праћеним нагомилавањем кристала калцијум пирофосфат дихидрата CCPD (15).

Хипомагнемија као фактор ризика

Хипомагнемија је сматрана као значајан фактор могућег ризика за развој ретинопатије и по-

јаву инсулинске резистенције у дијабетесној кетоацидози, важан фактор ризика артеријске хипертензије, болести срца и крвних судова.

Клинички знаци:

При клиничком прегледу откривају се знаци придружене хипокалцемије: позитивни Chvostek-ов и Trousseau-ов знак, карактеристични покрети прстима описани као атетоидна тетанија, фасцикулације (могу се изазвати ударцем чекића по мишићу) и понекад конвулзије (35).

Тетанија може бити последица само изоловане хипомагнезије или и придружене хипокалцемије.

МАГНЕЗУМ У КЛИНИЧКОЈ ПРИМЕНИ

Магнезијум се широко примењује у терапији при чему се користи његово системско дејство или локално као антацид или лаксатив (20).

У терапији кардиоваскуларних болести користи се системско дејство магнезијума после његове пероралне, интравенске или интрамускуларне апликације.

Магнезијум се најчешће примењује у следећим хемијским облицима (магнезијум-карбонат, магнезијум-цитрат, магнезијум-оксид, магнезијум-глуконат, магнезијум-аспарагинат, магнезијум-аминокиселински хелат итд.)

Перорални облици магнезијума су најчешће комбиновани са другим минералима као и витаминима и адаптогенима.

ДЕЈСТВО И МЕХАНИЗАМ ДЕЈСТВА МАГНЕЗИЈУМА

Дејство и механизам дејства магнезијума у терапији заснивају се на његовој физиолошкој улози у организму.

1. Дејство на крвне судове-вазодилататором
2. Дејство на срце - (негативно хронотропно, негативно дромо тропно и негативно батмотропно).
3. Антиаритмијско
4. Антиангинозно
5. Дејство на метаболизам масти (хиполипемичко) и антиатерогено.
6. Дејство на НС - депресорно, повећава праг раздражљивости и скраћује трајање акционог потенцијала.

Механизам вазодилаторног дејства магнезијума

Магнезијум доводи до вазодилатације преко дејства на:

I - Нервни систем

- Повећањем прага раздражљивости,
- Скраћењем трајања акционог потенцијала
- Регулацијом ослобађања ацетилхолина преко холинестераза зависних реакција
- Смањењем ослобађања катехоламина.

II - Глатке мишићне ћелије

Смањује количину калцијума у глатким мишићним ћелијама:

- Делујући као антагонист калцијума на спори калцијумски канал у сарколеми.
- Деловањем на унутрашњу "ендогену" калцијумску пумпу.

III - Систем ренин-ангиотензин-алдостерон
Хипомагнезија доводи до повећаног лучења ренина (12, 38).

Механизам негативног хронотропног, дромотропног и батмотропног дејства

Механизам негативног хронотропног, дромотропног и батмотропног дејства у највећој мери се састоји у утицају на промет јона натријума, калијума и калцијума.

Механизам антиангинозног дејства

Магнезијум делује на исхемију миокарда:

A - Смањењем потреба за кисеоником због негативних инотропног дејстава на срце. Смањује прептерећење (прелоад) и постоптерећење (афтерлоад).

B - Повећањем коронарног протока (вазодилатација, продужена дијастола услед негативног хронотропног дејства).

Ц - Обезбеђењем енергије из MgATP-а.

Механизам антагонистичког дејства на калцијум у инфаркту миокарда

У инфаркту миокарда долази до накупљања велике количине калцијумових јона у саркоплазми који активирају протеазе и фосфолипазе (које разарају сарколему). Јони калцијума доводе до скраћења дужине трајања акционог потенцијала и појаве накнадне деполаризације што доводи до аритмија (фибрилације и флутера). Ови ефекти су прекомерно изражени ако постоји хипомагнезија (2).

Магнезијум доводи до смањења количине калцијума у ћелији појачањем рада: Na-K-ATP-азе, Ca-ATP-азе (ендогене пумпе за калцијум), Mg-ATP-азе (ендогене пумпе за калцијум) чији је кофактор и обезбеђењем енергије из Mg-ATP-а.

Механизам кардиопротективног дејства магнезијума у терапији интоксикације дигиталисом

Токсичност дигиталиса проузрокована је прекомерном количином калцијума у ћелији срца али и применом диуретика који доводе до хипокалемије и хипомагнезије (7). И сама хипомагнезија доводи до хипокалемије (отежана реасорпција у бубрезима, појачан рад система ренин-ангиотензин-алдостерон). Највероватнији механизам интоксикације кардиотоничним глокозидима је поремећај промета електролита у ћелијама спроводног система срца и мишићним ћелијама.

Ти поремећаји су:

A - Повећање количине интрацелуларног натријума (проузроковане блокадом Na-K-ATP-азе дигиталисом и хипомагнезијом).

B - Смањење количине интрацелуларног калијума (проузроковано је инхибицијом рада Na-K-ATP-азе и хипокалемије) (40).

Ц - Повећањем количине калцијума (у саркоплазми) проузроковано је:

1. Повећаним уласком калцијума у саркоплазму.

- Инхибицијом рада Na-K-ATP-азе повећава се количина интрацелуларног натријума што доводи до појачане размене натријума за калцијум.

- Повећање интрацелуларног натријума доводи до појачаног уласка калцијума кроз волтажне калцијумске канале.

2. Смањеном елиминацијом калцијума из саркоплазме

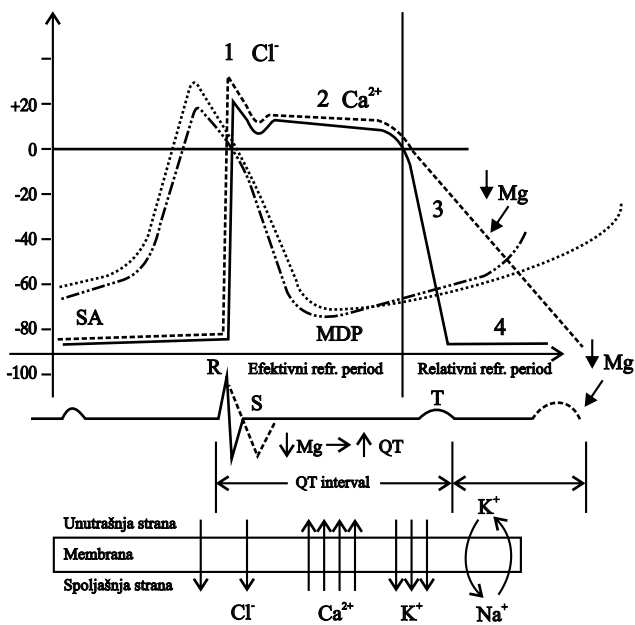
- смањено избацивање калцијума из ћелије помоћу Ca-ATP-азе (егзогене пумпе за калцијум). Повећање интрацелуларног натријума смањује градијент за продирање натријума у ћелију, што је овај градијент мањи мања је могућност за размену три јона натријума за један јон калцијума.

Б - Смањено је депоновање калцијума у саркоплазматски ретикулум помоћу Mg-ATP-азе (ендогене пумпе за калцијум).

Ц - Смањено је депоновање калцијума у митохондрије.

Ови поремећаји електролита доводе до повећане раздражљивости миокарда преко ефекта на потенцијал ћелијске мембране. Продужене су фазе 2 и 3 акционог потенцијала (продужен је QT интервал, проширен је QRS комплекс) (Слика 5).

Терапијско дејство магнезијума заснива се на корекцији ових поремећаја.



Слика 5. - Утицај магнезијума на креицање јона у шоку срчаног циклуса

- 1, 2, 3, 4 - Фазе акционог потенцијала
- МДП - Максимална дијастолна деполаризација
- Физиолошки акциони потенцијал у СА чвору
- Физиолошки акциони потенцијал у миокарду
- Патолошки акциони потенцијал у СА чвору
- Патолошки акциони потенцијал у миокарду

Механизам антиаритмијског дејства магнезијума

Механизам антиаритмијског дејства магнезијума састоји се у регулацији генерисања и пропације импулса у срцу преко ефекта на промет електролита, смањењем раздражљивости миокарда (32).

Инфузија соли магнезијума делује антиаритмијски и код болесника са нормалном концентрацијом магнезијума у крви (40).

Механизам антихипертензивног дејства

Магнезијум у хипертензији делује на:

1. Крвне судове,
2. Срце,
3. Систем ренин-ангиотензин-алдостерон.

Сличан механизам постоји у лечењу срчане инсуфицијенције.

Важан механизам дејства магнезијума у терапији кардиоваскуларних болести је уклањање резистенције на диуретике (4, 5, 8, 9, 10, 17, 37).

Механизам хиполипемичког дејства магнезијума

Магнезијум сулфат примењен орално има холагогно дејство.

Магнезијум активира липопротеин липазу.

Магнезијум инхибише липолизу.

Магнезијум повећава ниво апо-липопротеина А1 а смањује ниво апо-липопротеина Б (апо-липопротеин А1 садрже хиломикрони и HDL честице које садрже тзв. "добри холестерол" апо-липопротеин В садрже VLDL, IDL и LDL честице, не садрже га HDL честице). Повећан је у хиперлипидопропротеинемима типа 2а и 2б (4, 13, 14, 25).

ИНДИКАЦИЈЕ МАГНЕЗИЈУМА

Идући абecedним редом, индикације са примену магнезијума су: ангина пекторис, апнеја новорођенчади, атеросклероза, артеријска хипертензија, астма, аутономна дисфункција, биполарне психозе, еклампсија, феохромоцитом, фетални дистрес, гастроинтестинална дијализа, хиперфосфатемија, хиперхолестеролемија, хипервискозни синдром новорођенчади, хипокалемија, хипомагнезимија, хипонатремија, инфаркт миокарда, интоксикација кардиотоничним гликозидима, интоксикација метилксантинима, интоксикација оловом, интоксикација осиромашеним уранијумом, инверзија утеруса, конгестивна срчана инсуфицијенција, кардиомиопатије, конвулзије, мигренски и мигреноидни напади, миоклонички статус епилептикус, нефролитијаза, неонаталне конвулзије, прееклампсија, преремени порођај, срчане аритмије (венрикуларне аритмије изазване соталолом итд.), тетанус...

КОНТРАИНДИКАЦИЈЕ МАГНЕЗИЈУМА

Најважније контраиндикације за примену магнезијума су: AV блок, бубрежна инсуфицијенција (3, 14), уремија, миастенија гравис, токсемија (2 сата после порођаја).

НЕЖЕЉЕНА ДЕЈСТВА МАГНЕЗИЈУМА**Хипермагнезимија**

Хипермагнезимија постоји кад је плазматки ниво магнезијума већи од 1,5 mmol/l (3,0 mEq/l) (11, 14, 15, 20, 21).

Етиологија и патогенеза хипермагнезимије**I - Бубрежни узроци****A - Азотемија**

У хроничној бубрежној инсуфицијенцији долази до хипермагнезимије услед:

1. Смањеног излучивања магнезијума (смањене филтрације у гломерулима), очуване реасорпције.

2. Повећаног лучења паратиреоидног хормона, тј. секундарног паратиреоидизма изазваног хипокалцемијом због смањене синтезе $1,25(\text{OH})_2\text{D}_2$.

3. Употребе лаксантних средстава и антацида који садрже магнезијум,

4. Хиперинсулинемије (настале услед смањеног катаболизма инсулина).

B - Олигурија (смањена је филтрација магнезијума у гломерулима).

II - Ендокрини поремећаји**A - Тиреотоксикоза****B - Хиперпаратиреоидизам**

Ц - Адренална инсуфицијенција (доводи до умерене хипермагнезимије)

D - Фамилијарна хипокалциурична хиперкалцемија (хипермагнезимија је вишег степена него код примарне хиперпаратиреоидозе).

III - Јајрођени узроци**A - Давање препарата магнезијума**

1. Парентерално давање магнезијум сулфата ради лечења хипертензије, срчаних аритмија, прееклампсије, еклампсије, превременог порођаја, конвулзија, статуса епилептикуса, астме, тетануса и тд.

2. Орално давање препарата магнезијума ако постоји бубрежна инсуфицијенција и/или ексцесиван унос витамина D.

Антациди и лаксативи који садрже магнезијум не могу изазвати хипермагнезимију ако је очувана функција бубрега и нема оштећења дигестивног тракта (39).

3. Уретералне иригације растворима који садрже магнезијум (Ренацидин) вршене у циљу лечења уролитијазе (11).

4. Лекови: пентамидин, теофилин, фактор стимулације раста гранулоцитно макрофагних колонија спиронолактон и триамтерен (21).

B - Хемодијализа**Ц - Шок**

Шок изазива излазак магнезијума из интрацелуларног у екстрацелуларни простор.

D - Траума

Рабдомиолиза доводи до ослобађања магнезијума из мишића.

Клиничка слика хипермагнезимије**I - КВС****A - Вазодилатација**

Директним дејством на крвне судове (калмодулин).

Блокадом ганглија.

Блокадом спорих калцијумских канала.

B - Поремећаји срчаног ритма

1. Смањења фреквенција генерисања импулса у SA чвору са продуженим PQ интервалом, проширеним QRS комплексом, заостреним таласом T који расте као код интоксикације калијумом.

2. Срчани застој

Хипермагнезимија може довести до срчаног застоја у дијастоли (14). Интравенски болус магнезијум сулфата у дози од 4 грама употребљен у превенцији еклампсије проузроковао је кардиопулмонални арест код 21-но годишње жене (42).

Ц - Хипотензија

Изазвана је вазодилатацијом и депресорним учинком магнезијума на нервни систем и срце.

II - Нервни систем

A - ЦНС - Конфузија, сомноленција, сопор, кома. Поспаност уремичних болесника је повезана са депресорним учинком магнезијума на мозак (38).

B - ПНС - Смањена неуромишићна спроводљивост, периферна неуромишићна блокада што се манифестује мишићном слабашћу, губитком мишићних и тетивних рефлекса. У великим дозама магнезијум паралише моторне плоче као кураре.

III - Респирациони систем

A - Депресија дисања

Магнезијум оксид коришћен у раствору за иригацију уринарног тракта изазвао је дубоку респираторну депресију са 6 удаха у минути при серумском нивоу од 13 mEq/l (6,5 mmol/l). (11)

B - Едем плућа. Забележен је после истовремене примене бетаметазона и магнезијум-сулфата.

IV - GIT

A - Наузеја (јавља се при магнезијемии од 2-4 mmol/l тј. $\approx 5-10 \text{ mg/dl}$).

B - Дијареја

Соли магнезијума могу изазвати дијареју (11).

Ц - Илеус

1. Паралитички илеус је ретка компликација после интравенске примене магнезијум сулфата као токолитика.

2. Синдром застоја меконијума новорођенчета (33).

V - Метаболички поремећаји

A - Хиперкалемија

Описана су 2 случаја хиперкалемије (7,2 mEq/l).

После интравенске примене магнезијум-сулфата у циљу лечења еклампсије.

B - Хипокалцемија

Хипокалцемија се ретко јавља после употребе магнезијум-сулфата интравенски или ректално. Настаје ако постоје фаворизујући фактори.

Ц - Хипофосфатемија

D - Дефицит витамина

Магнезијум-трисиликат апсорбује велике количине тијамина.

VI - Хипошермија

VII - Очни симптоми

Замагљен вид, диплопија, фотофобија, поремећај општине вида, хетерофорија и нистагмус.

VIII-Кожни знаци

Уртикарија (забележена код болеснице у третману превременог порођаја магнезијум сулфатом)

IX - Мишићно кошћани систем

A- Магнезијум може погоршати симптоме мијастеније гравис.

X- Ефекти у трудноћи

Пролонгирано давање магнезијум-сулфата интравески или интрамукуларно може проузроковати хипермагнезмију код мајке и фетуса а хипокалцемију код фетуса због депресије ослобађања паратиреоидног хормона. Ако је магнезијум-сулфат даван у другом триместру може проузроковати рахитис манифестован декалцификацијом костију.

Давање магнезијум-сулфата i.v. у трудноћи у третману артеријске хипертензије не узрокује неповољне ефекте у Апгар-скор у новорођенчади.

Конц. Mg у плазми	Клиничка слика	
2-4 mmol/l	5-10 mg/dl	Наузеја
8-14 mmol/l	20-34 mg/dl	Седација, хипервентилација са респ. алкалозом, снижени дубински рефлекс, мишићна слабост
10-20 mmol/l	24-48 mg/dl	Хипотензија, брадикардија, вазодилатација
20-30 mmol/l	48-72 mg/dl	Арефлексја, кома и респираторна парализа

Лечење хипермагнезмије

- Парентерално соли калцијума (калцијум глубионат - Calcium Sandoz; амп. 5x10 ml (10%))
- деца 1x5-10 ml/дан и.в., одрасли 1-3x10 ml/дан интрамукуларно или интравенски.
- i.v. инфузија фуросемида са физиолошким раствором
- хемодијализа

ДОЗЕ

Циљ примене магнезијума у терапији је да се:

1. Нормализује плазматски ниво магнезијума или
2. Да се постигну нешто више концентрације од нормалних (ако се користи као антиконвулзив, може се постићи и ниво од 1,25-3,75 mmol/l (2,5-7,5 mEq/l), у превенцији еклампсије 2-3,5mmol/l (4-7 mEq/l). Ниво преко 7 mEq/l изазива теже симптоме хипермагнезмије.

Магнезијум се често примењује и при нормалном плазматском нивоу зато што ниво интрацелуларног и плазматског магнезијума нису у строгој корелацији.

Дозе за одрасле

Пер ос

Као дневна надокнада исхрани 27-54 mg 2-3 пута дневно. У зависности од тежине хипомагнезмије може се дати и до 400 mg магнезијума дневно.

Ако се упоредо са препаратима магнезијума узимају препарати гвожђа за пероралну употребу потребно је направити размак од најмање 4 сата зато што магнезијум у ГИТ-у омета ресорпцију гвожђа.

Парентерално

Најчешће се употребљава магнезијум сулфат као хептахидрат ($MgSO_4 \cdot 7H_2O$) чија молекулска маса износи 234, при чему 1 ml 50% раствора садржи 2.1 mmol тј. 1,05 mEq (50 mg) елементарног магнезијума (39,29).

Интрамукуларне ињекције треба примењивати ако не постоји могућност давања i.v. због могуће рабдомиолизе на месту апликације, повишење концентрације креатин фосфокиназе (умањује дијагностичку вредност одређивања СРК у плазми). Расвор $MgSO_4$ за i.m. примену треба разблажити 0,9% NaCl-ом до 20% или више (28).

A. Интрамукуларне ињекције:

Дефицит магнезијума:

првог дана: (дневна доза \approx 200mg 8 mmol елементарног магнезијума) 2 ml 50% $MgSO_4$ (1 g) на сваких 6 сати, затим: наредна 3 - 4 дана (дневно \approx 50 mg 2.1 mmol елементарног магнезијума) 1 x дневно 1 ml 50% $MgSO_4$

Опасна хипомагнезмија:

- i.m. ињекције, 0,5 ml/kg/TM 50% раствора магнезијум сулфата на сваких 4 сата до постизања плазматске концентрације од 1 mmol/l (1 mmol \approx 24 mg елементарног магнезијума).

B. Интравенске ињекције:

Расвор магнезијум сулфата за интравенску примену треба разблажити до 20% пре примене.

B. Интравенска инфузија:

- Потпуна парентерална исхрана (дневна доза је 5-12,5 mmol/дан, 10-25 mEq/дан \approx 120-300 mg/дан).

5-8 mEq магнезијума као $MgSO_4 \cdot 7H_2O$ у једном литру инфузионог раствора.

- Инфаркт миокарда

i.v. 8 ммол $MgSO_4$ за 15 мин затим 65 ммол у инфузији за следећа 24h (15).

Дефицит магнезијума

Опасна хипомагнезмија (\approx 20 mmol, 40 mEq 500mg елементарног Mg у литру 0,9% NaCl-а или 5% глукозе у току 3 сата)

5 g $MgSO_4$ у једном литру 5% глукозе или у 1 L физиолошког раствора NaCl инфундује се интравенски у току 3 сата. При додавању $MgSO_4$ у растворе (глукозе или NaCl) треба почети са применом када је раствор добро измешан (42).

Хипомагнезмијни болесници су често хипокалемични и хипофосфатемични. Калијум хлорид и калијум фосфат могу се додати магнезијумсулфату у 0,5% физиолошком раствору који садржи 5% глукозе. Укупна количина калијума у једној боци за инфузију треба да износи једну четвртину дневне дозе. Болесницима са адекватном диурезом такав раствор у количини од 750 ml може се дати на сваких 6 сати, све док не престане мучнина и повраћање и примена пер ос буде могућа (15) или до постизања нормалног нивоа магнезијума у плазми.

Дозе за децу

Пер ос:

Као дневна надокнада исхрани 3-6 mg/kg/TM/дан подељено у 3-4 дозе. Максимално 400 mg/dan.

Парентерално:

Интрамускуларне ињекције

Хипертензија: Магнезијум сулфат 0,2 ml/kg/ТМ/doza 50% раствора. Може се поновити сваких 4-6 сати.

Хипомагнеземија:

MgSO₄ 25-50 mg/kg/ТМ на сваких 4-6 сати од 3-4 дозе.

Интравенска инфузија

За потпуну парентералну дневну надокнаду 0.2-0.6 mEq/l/kg/ТМ/dan. Доза магнезијума треба да буде базирана на калоријском уносу. На основу тога потребно је од 3-10 mEq/dan.

Максимална доза одржавања је 8-16 mEq/dan (33).

Дозирање магнезијума у бубрежној инсуфицијенцији

Пацијентима који имају клиренс креатинина испод 25 ml/min и примају магнезијум треба пратити ниво серумског магнезијума. Пацијенти са већим оштећењем бубрежне функције не треба да примају магнезијум а са мањим оштећењем треба повећати размак између доза (3).

ЗАКЉУЧАК

Из изнетог се може закључити да магнезијум има значајно место како у физиолошким процесима у организму тако и у патологији и патогенези кардиоваскуларних болести.

Магнезијум се може примењивати у терапији у мањим дозама перорално, континуирано у циљу превенције тј. надокнаде дефицита магнезијума у организму и у већим дозама парентерално у строго дефинисаним стањима као што су: инфаркт миокарда, срчане аритмије, еклампсија, конвулзије и тд. У свим овим стањима магнезијум се може применити и ако је серумски ниво магнезијума нормалан јер он не одражава стварну количину магнезијума у организму.

Предности употребе магнезијума у превентивне и терапијске сврхе састоје се у следећем:

- магнезијум је саставни део људског организма,
- то је супституциона терапија,
- нема нежељених дејстава у физиолошким концентрацијама чак и у нешто већим (до 2 mmol/L),
- не захтева детоксикацију у јетри.

Магнезијум има значајно место у превенцији и терапији кардиоваскуларних болести у највећем броју случајева као адјувантни лек.

ЛИТЕРАТУРА

1. Arsenijević S.: Neorgmska hemija, Naučna knjiga, Beograd, 1998.
2. Abraham As.: Rosenman D, Kramer M et al: Magnesium in the prevention of letal arrhythmias in the acute miocardial infarction. Arch Intern med 1987; 147:753 - 755.
3. Anderson RJ, Gambertoglio JG & Schrier RW: Clinical Use of Drugs in Renal Failure. Charles C Thomas, Springfield, IL, 1976.

4. Brovne SE: Magnesium sulphate in arterial disease. Perticone i sar 1984; 228:1165 - 1166.
5. CappuccioFP, Markandu ND, Beeeynon GW et al.: Lack of effects of oral magnesium on high blood pressure a double blind study. Br Med J 1985; 291:235-238
6. Chruinshank DP, Varner MW Pitkin RM: Breast milk magnesium and calcium concentrations following magnesium sulphate treatment. Am J Obstet Gynecol 1982;143:685 - 688.
7. CohenL & KitzesR: Magnesium sulfate and digitalis - toxic arrhythmias. JAMA 1983; 249:2808-2810.
8. Dyckner T & Wester PO: Effect of magnesium on blood pressure. Br Med J 1983; 286:1847-1849.
9. Dyckner T & Wester PO: Effects of magnesium infusions in diuretic induced hyponatraemia. Lancet 1981;1:585.
10. Dyckner T, Wesler PO & Widman L: Effects of peroral magnesium on plasma and skeletal muscle electrolytes in patients on long-term diuretic therapy. Intern J Card. 1988; 19:81-87.
11. Dukes MNG: Meyler's Side Effects of Drugs, Ann 5, Experta Medica, New York, 1981.
12. Fuentes A & Goldkrand JW: Angiotensin-converting enzyme activity in hypertensive subjects after magnesium sulfate therapy. Ani J Obstet Gynecol 1987; 156:1375-1379.
13. Gajton A.: Medicinska fiziologija. Medicinska knjiga, Beograd-Zagreb, 1989.
14. Gilman AG, Goodman LS & Gilman A (Eds): Goodman and Gilman's The Phannacological Basis of Therapeutics, 6th ed. Macmillan Publishing Co, New York, NY, 1980.
15. Harrison T. R. Principi interne medicine, Placebo doo, Split 1997.
16. HavelR J, Callovay DH, Gussow JD et al: Recommended Dietary Allovences, 10th ed. National Academy Press, Washington, DC, 1989.
17. Henderson DG, Schierup J & Schodt T: Effects of magnesium supplementation on blood pressure and electrolyte contentractions in hypertensive patients receiving long term diuretic treatment. Br Med J 1986; 293:664 - 665.
18. Jakulić S.: Biološke osnove psihijatrije, Zavod za izdavanje udžbenika, Beograd, 1996.
19. Karlson: Biokemija, Sveučilište u Zagrebu, 1986.
20. Mitić R. Praktikum iz medicinske recepture, Medicinski fakultet Priština, 1992.
21. Mitić R., Tomić Z.: Interakcije lekova i uticaj lekova na laboratorijske analize, II izdanje, Med. fakultet Priština, 1994.
22. Mujović V. M. Faktori rizika i homeostaza, Nauka, Beograd 2000.
23. Mujović V.M. Homeostaza i telesne tečnosti, Elit-Medica, Beograd 2000/2.
24. Nagulić S.: Kardiologija, Zavod za izdavanje udžbenika, Beograd, 1992-1994.
25. Nedeljković I. S, Kanjuh V., Vukotić M: Kardiologija, Medicinski fakultet Beograd - Beograd, 1994.
26. Nedeljković I. S, Kanjuh V., Vukotić M: Vaše srce i krvni sudovi, Beograd, 1994.
27. Nikolić B.: Biohemija, Naučna knjiga, Beograd, 1996.
28. Olin B (Ed): Facts and Comparisons. JB Lippincott Co, St Louis, MO, 1990.
29. Osol A (Ed). Remington's Pharmaceutical Sciences, 16th ed. Marck Publishing Co, Easton, PA, 1980.
30. Pavlović D.: Epidemiologija, higijena i socijalna medicina, Zavod za izdavanje udžbenika Priština, 1992.
31. Pavlović Lj.: Preporučeni dnevni unos namirnica, ZZZ Beograd, 1996.
32. Radović D.: Fiziologija srca, Novi Svet, Priština, 1996.
33. Shirkey HC: Pedriatic Dosage Handbook. American pediatric association, Washington DC, 1980.
34. Stefanović S.: Interna medicina. Zavod za udžbenike i nastavna sredstva, Medicinska knjiga Beograd, 1994.

35. Stefanović S.: Specijalna klinička fiziologija, Medicinska knjiga, Beograd, 1990.
36. Stepanović R.: Pedijatrija, Med. komun., Beograd, 1998.
37. Saito K, Hattori K, Omatsu T et al: Effects of oral magnesium on blood pressure and red cell sodium transport in patients receiving long-term thiazide diuretics for hypertension. *Am J Hypertens* 1988; 1:71 S-74S.
38. Tadžer I. Opšta patološka fiziologija, Medicinska knjiga, Beograd, 1996.
39. Tomić D.: Farmakoterapija, Medicinska knjiga, Beograd-Zagreb, 1992.
40. Varagić V., Milošević M.: Farmakologija, XV izdanje, Elit, Beograd, 2005.
41. Whang R: Magnesium deficiency: pathogenesis, prevalence and clinical implications. *Am J Med* 1987; 82 (Suppl 3A): 24-29.
42. Whang R, Papper S & Fryer A: Intravenous magnesium-potential hazard of inadequate mixing. *J Am Coll Nutr* 1983, 2:97-100.
43. Zawada ET JR, Terwee JA & McClung DE: Magnesium prevent acute hypercalcemic hypertension. *Nephron* 1987; 47: 109-114.