

Magnesiumin vaikutusmekanismit ja kliininen nykykäyttö

Jarkko Kalliovalkama

Magnesiumilla on keskeinen rooli aineenvaihdunnan ja solutoimintojen säätelyssä. Proteiinien ja nukleiinihappojen synteesit, solujen jakautuminen, glukoosin hyväksikäyttö, solukalvojen kuljetustapahtumat sekä yli 300 entsyymien toiminta ovat eri tavoin magnesiumista riippuvaisia. Se, että magnesiumia tarvitaan Na^+/K^+ -ATPaasin toimintaan, tekee magnesiumista tärkeän solukalvon natrium- ja kaliumgradientin säätelijän ja normaalin kaliumpitoisuuden ylläpitäjän. On huomattava, että elimistössä vallitseva hypokalemia ei korjaannu, jos samanaikaisesti on hypomagnesemia (1-3).

Magnesiumin merkitys

Natriumin, kaliumin ja kalsiumin jälkeen magnesium on elimistön neljänneksi yleisin kationi. Solunsisäisessä nesteessä sitä on toiseksi eniten kaliumin jälkeen. Magnesiumin kokonaismäärä elimistössä on noin 1 mooli eli 24 g (21-28 g). Tästä vähän yli 50 %:a on sitoutunut luihin ja 20-30 %:a lihaksiin. Vain noin 1 % magnesiumista on solunulkoisessa nesteessä. Siksi seerumista mitattava ionisoitunut magnesium edustaa alle 1 %:a koko elimistön magnesiumista. Magnesiumin normaali plasma- ja/tai seerumpitoisuus on 0.75-1.00 mmol/l. Mitattu seerumpitoisuus voi olla normaali, vaikka solun sisällä olisi pula magnesiumista. Yleensä alhainen pitoisuus kuvastaa voimakasta puutosta (1,3,4,5).

Lehtivihreätä sisältävät kasvit, palkokasvit, kojoyvät ja pähkinät ovat tärkein magnesiumin lähde. Ravinnon magnesiumista imeytyy 25-65 %:a. Imeytyminen tapahtuu pääasiassa ileumissa ja colonissa passiivisella mekanismilla. Mitä enemmän suolen sisällä on magnesiumia, sitä enemmän sitä imeytyy, imeytyminen on ilmeisesti saturaatioituvaa. Päivittäinen magnesiumin saanti ai-

kuisella on noin 8-12 mmol (190-290 mg). Suositus on 14 mmol (350 mg) miehelle ja 12 mmol (300 mg) naiselle. Raskauden ja imetyksen aikana magnesiumin tarve hieman lisääntyy (1,3,4).

Munuaisilla on keskeinen tehtävä kehon magnesiumhomeostaasin säätelyssä, sillä magnesium poistuu elimistöstä pääasiassa virtsaan. Noin 80 %:a plasman magnesiumista suodattuu glomeruluksessa, mutta tavallisesti siitä reabsorroidaan munuaistubuluksessa yli 95 %:a, joten virtsaan menetetään vuorokaudessa noin 120 mg:a magnesiumia. Munuaisissa tapahtuvat solujen sisäiset ja molekyyllitason mekanismit, jotka liittyvät magnesiumin reabsorptioon, tunnetaan huonosti. Tiedetään kuitenkin, että Henlen lingon nousavassa osassa tapahtuu passiivinen parasellulaarinen reabsorptio ja distaaliossa kokoojaputkessa aktiivinen reabsorptio solujen läpi (6). Magnesiumin reabsorptiota munuaisissa vähentävät eli magnesuriaa lisäävät: solunulkoisen nestetilavuuden lisääntyminen, hyperosmolaariset tilat, diureetit (tiatsidit, furosemidi), sisplatiini, gentamiisiini, syklosporiini ja plasman kalsiumpitoisuutta lisäävät aineet kuten D-vitamiini ja parathormoni. Hypermagnesemia on melkein aina seura-

usta heikentyneestä glomerulaarifiltraatiosta (1,3).

Magnesiumin puutos on osoittautunut varsin yleiseksi sairaalapotilailla. Etenkin tehohoidossa kriittisesti sairailta potilailla on melkein aina magnesiumin puutos (1). Hypomagnesemia voi aiheutua malabsorptiosta, ripulista tai alkoholismista. Se voi myös johtua relatiivisesta puutteesta, kun magnesiumin tarve on lisääntynyt proteiinin anabolian ja glukoosimetabolian vuoksi. Vanhukset, diabeetikot, sydämen ja maksan vajaatoiminnasta kärsivät, urheilijat ja raskaana olevat ovat riskiryhmiä (Taulukko 1) (2). Magnesiumin puutoksen oireina voi olla ruokahaluttomuutta, pahoinvointia, keskushermoston ärtyneisyyttä, kouristuksia ja hyperrefleksiaa sekä luurankolihassten spasmeja. Nämä oireet liittyvät paljolti samanaikaiseen hypokalsemiaan ja hypokalemiaan. Magnesiumin puutos pahentaa hypokalemiata, aiheuttaa rytmihäiriöitä ja altistaa digitaalisen haittoille. Epidemiologisissa tutkimuksissa magnesiumin vähäisellä saannilla ja kohonneella verenpaineella on todettu yhteys. Magnesiumin puutoksen on lisäksi havaittu vaurioittavan sydäntä sekä verisuonia, voimistavan ateroskleroosin kehittymistä, kokkaroitavan verihituleita ja aiheuttavan sepelvaltimoiden spasmeja (1,3).

Syklosporiinin aiheuttaman hypomagnesemian merkitys on kasvamassa, sillä tämän lääkkeen käyttöalueet ovat laajentuneet huomattavasti viime vuosina. Syklosporiinia käytetään elinsiirtopotilaiden hyljintäreaktion estämisen lisäksi ainakin nivelreuman, psoriaasin, uveitien ja nefrootisen oireyhtymän hoidossa. Syklosporiinin ongelmallisimmat haittavaikutukset kuten munuaistoksisuus, verisuonivauriot ja verenpaineen kohoaminen näyttävät aiheutuvan suurelta osin magnesiumin puutteesta (2). Onkin osoitettu, että ravinnon magnesium, etenkin kaliumlisän kanssa, suojaa sydäntä ja munuaisia syklosporiinin haittavaikutuksilta (7).

Verisuonissa vasodilataattori

Sileälihaksen supistumisen tärkein toisiohäpetti on kalsium. Verisuonen seinämän sileälihassoluissa kalsiumin soluunotto tapahtuu jänniterippuvaisen ja reseptorivälitteisten kalsiumkanavien kautta sekä vuotamalla solukalvon läpi. Magnesiumia voidaan pitää luonnon fysiologisena kalsiumantagonistina, sillä se estää kalsiumin soluun pääsyä mainittujen reittien kautta. Magnesium lisää myös kalsiumin ottoa solunsisäiseen sarkoplasti-

Taulukko 1. Magnesiumin puutoksen syyt.

Huono imeytyminen
Ripuli
Alkoholismi
Diabetes
Sydämen vajaatoiminta
Maksan vajaatoiminta
Raskaus
Lääkkeet

seen kalvostoon, jolloin vapaan kalsiumin määrä solussa vähenee. Se säätelee myös lihassolun sisäisiä supistumekanismeja alentaen supistusvoimaa. Verisuonissa magnesium aiheuttaa sekä endoteelivälitteistä että endoteelistä riippumatonta verisuonten laajenemista, tosin tarkoista mekanismeista ei olla yksimielisiä. Lisäksi magnesium vähentää useiden verisuonia supistavien aineiden vaikutuksia. Se alentaa perifeeristä verisuonitonusta myös sympaattisella salpauksella ja katekoliamiinien vapautumisen estolla. Magnesium vasodilatoi jo perustilassa olevia perifeerisiä suonia, sepelvaltimoita ja aivoverisuonia sekä laukaisee näissä olevia spasmeja ja alentaa verenpainetta (3,4,8).

Sydämessä vaikutus antiarytmien

Magnesium on tehokas hoidettaessa useita arytmioita, joita ovat mm. supraventrikulaariset takykardiat, kammioarytmiat, kääntyvien kärkien takykardia sekä adrenaliinin antoon ja digitaaliseen liittyvät rytmihäiriöt. Se on tehokas myös hypokalemiaan, alkoholismiin ja sydäninfarktiin liittyviin arytmioihin, ja se voi suojata bupivakaaiinin aiheuttamilta rytmihäiriöiltä. Hypomagnesemiapotilailla on suurentunut todennäköisyys perioperatiivisiin arytmioihin (3). Magnesiumia käytetäänkin vähentämään sydänleikkauksen jälkeistä eteisvärinää ja kammiooperäisiä rytmihäiriöitä (9). Eteisvärinässä ja eteislepatuksessa magnesium kontrolloi sykettä ja edistää sinusrytmien saavuttamista. Eteisvärinän käännessä se on esimerkiksi diltiatseemia tehokkaampi (10). Magnesiumin antiarytmien mekanismi on epäselvä, mutta se pidentää johtumisaikaa ja refraktäärisyyttä eteisissä ja eteiskammiosolmukkeessa sekä vähentää eteisten automatismia. Näitä voidaan selittää kalsiumkanavien salpauksella, solunsisä-

sen kaliumin säätelyllä, ATP:n aktivaatiolla ja sympaattisten vaikutusten inhiboinnilla. Johtumisajan pidentymisen vuoksi magnesiumia on annettava varoen potilaille, joilla on eteiskammiokatkos (1,11). Sen lisäksi, että magnesium on välttämätön sydämen normaalin rytmin säilyttämiseksi, on muistettava myös, että sitä tarvitaan inotrooppien vaikutusten aikaansaamiseksi (5).

Iskemian aikana solukalvot vaurioituvat ja solunsisäinen kalsiumpitoisuus pyrkii kasvamaan.

Magnesium suojaa soluja iskemialta inhiboimalla kalsiumin pääsyä soluun ja vähentämällä solun energian kulutusta vaikuttaessaan mitokondrioiden toimintaan ja korkeaenergistien fosfaattien käytettävyyteen (3). Magnesiuminfuusiota on käytetty myös sydäninfarktin ja instabiilin angina pectoriksen yhteydessä estämään rytmihäiriöitä. Sen on esitetty vähentävän kammiope- räisiä arytmioita ja vajaatoiminnan kehittymistä, pienentävän infarktin laajuutta, ja vähentävän kuolleisuutta. Tulokset vaihtelevat, mutta voidaan sanoa, että sydäninfarkti tai instabiili angina pectoris eivät ainakaan ole kontraindikaatioita magnesiumin käytölle (2,3).

Subaraknoidaalivuodossa (SAV) laukaisee valtimospasmi

SAV aiheuttaa aivovaltimoihin spasmin, jonka syntymekanismi on epäselvä. SAV:n jälkeisessä neurologisessa sairastuvuudessa ja kuolleisuudessa vasospasmi-iskemiällä on suuri merkitys niille, jotka selviävät primaarivuodosta. Magnesium laajentaa verisuonia ja vähentää valtimoiden hapenkulutusta, siksi sitä käytetään aivovaltimoiden spasmien laukaisuun. Magnesiumin aiheuttamalla NMDA reseptorien salpauksella voi myös olla merkitystä iskeemisten neurologisten puutosten ehkäisyssä eli neuroprotektiossa (3). Magnesiumin on esitetty pienentävän leesiota, vähentävän nekroottista ja apoptoottista solutuhoa (12). Magnesiumin rooli vasodilataattorina SAV:n jälkeen on kuitenkin kyseenalaistettu viimeaikaisissa tutkimuksissa, joissa magnesiumilla ei ollut vaikutusta arteria cerebri median verenvirtaukseen. On esitetty, että magnesiumin rooli SAV:n yhteydessä, ainakin pitkäaikaiskäytössä, tulee arvioida uudelleen (13,14).

Ehkäisee ja laukaisee eklampsiaa

Kouristuksina ja tajuttomuutena ilmenevä pre-eklampsian äärimmäinen muoto eklampsia on pelättyimpiä obstetrisia komplikaatioita. Pre-ek-

lampsian etiologia on epäselvä, mutta siihen liittyy aivoverisuonten spasmi tai paikallinen häiriö verenkierron autoregulaatiossa. Magnesiumsulfaatti on osoittautunut turvalliseksi, hyvin siedettyksi ja fenytoiinia tehokkaammaksi eklampsian ehkäisyssä hypertensiivisillä synnyttäjillä. Magnesiumin on todettu olevan myös parempi eklampsiaan liittyvien kouristusten estäjä kuin diatsepaami tai fenytoiini, ja se onkin eklampsian hoidossa ensisijaislääke. Vaikka magnesiumin kouristuksia estävän vaikutuksen mekanismi on edelleen epäselvä, se on ilmeisesti sentraalinen ja välittyy joko vasospasmin laukeamisesta aiheutuvan aivoiskemian vähenemisen tai iskemian aiheuttaman neuraalisen vaurion estymisen kautta (15,16). Raskauden aikana magnesiumsulfaattia käytetään myös estämään ennenaikaisia supituksia. Tässä tarkoituksessa sen teho on kuitenkin rajallinen, ja synnytystä saadaan pitkitettyä vain noin 24-48 h (17).

Anestesian yhteydessä huomioitavaa

Magnesium lamaa keskushermoston toimintaa, ja 1900-luvun alussa sitä käytettiin yleisanesteetikina. Laskimoon annettu magnesium ei kuitenkaan aiheuta unta, vaikka seerumipitoisuus olisi kymmenkertainen normaaliin verrattuna, uneliaisuutta kylläkin. Magnesium voimistaa sekä depolarisoivien että nondepolarisoivien lihasrelaksanttien vaikutusta. Hermolihasliitoksessa magnesiumsulfaatti vähentää asetyylikoliinin vapautumista motorisen hermon päätteistä ja sen depolarisoivaa vaikutusta postjunktionaalisella kalvolla. Magnesium vähentää myös lihassolukalvojen ja säikeiden reagoitua. Magnesiumin annon yhteydessä asetyylikoliinia vapautuu vähemmän ja vapautuneen asetyylikoliinin vaikutukset ovat vähäisemmät. Siksi magnesiumin käyttöä on vältettävä potilaille, joilla on myasthenia gravis (5).

NMDA-reseptorin aktivaatiosta seuraa kalsiumin pääseminen solun sisään ja selkäytimessä kiputunteen potentiaatio. Koska magnesium salpaa NMDA-reseptorin ja sen toimintaan liittyviä kalsiumkanavia, on magnesiumin ajateltu estävän nosiseptisten stimulusten aistimista. Magnesium voi siis vähentää postoperatiivista kipua. Magnesium läpäisee kuitenkin veriaivoesteen huonosti, ja sen pitoisuutta likvorissa säätelee aktiivinen kuljetusmekanismi (18). Nykyisten tutkimusten valossa voidaankin todeta, että kliinisesti käytetyillä magnesiumpitoisuuksilla ei ole merkitystä analgesialle (19).

Magnesiumin toksisuus

Magnesiumia on käytetty ilman merkittäviä haittavaikutuksia raskauden ja sydäninfarktin aikana, joten sen anto on turvallista. Magnesiumin terapeuttinen ikkuna on laaja ja vaikeat sivuvaikutukset ovat erittäin harvinaisia, mikäli potilaalla ei ole munuaisten vajaatoimintaa. Munuaisten heikentynyttä toimintaa (seerumin kreatiniini yli 300 $\mu\text{mol/l}$) on pidettävä magnesiumin annon vasta-aiheena. Oraalisesta magnesium supplementaatiosta sivuvaikutuksina voi ilmaantua ripulia ja vatsakramppeja. Suonensisäisesti annosteltaessa ensimmäiset toksisuusoireet ovat pahoinvointi ja oksentelu, lämmön tunne, punoitus, hypotensio, bradykardia ja muut rytmihäiriöt, uneliaisuus, kaksoiskuvat, puheen puuroutuminen ja heikkous. Nämä sivuvaikutukset tulevat yleensä esiin magnesiumin seerumipitoisuuksilla 3.5-5 mmol/l. Hyporefleksia (patellarefleksin puute), lihasten halvaantuminen, hengityspysähdys ja sydämenpysähdys esiintyvät vasta korkeilla pitoisuuksilla (5-15 mmol/l). Magnesiumin toksisuutta lisäävät samanaikainen hypokalsemia, hyperkalemia ja uremia. Lisäksi magnesiumin ja kalsiumsalpaajien (diltiatseemin) yhteiskäytössä on syytä noudattaa varovaisuutta niiden samankaltaisten vaikutusten vuoksi. Hypermagnesemiassa antidoottina voi käyttää kalsiumglukonaattia (3,5,15).

Magnesiumin rooli jää usein aliarvioituksi. Sitä voidaan hyvällä syyllä nimittää elimistön unohdetuksi kationiksi.

Kirjallisuusviitteet

1. Al-Ghamdi SMG, Cameron EC, Sutton RAL. Magnesium deficiency: Pathophysiologic and clinical overview. *Am J Kidney Dis* 1994; 24: 737-752.
2. Mervaala E. Magnesium - huomionarvoinen elektrolyytti. *Duodecim* 1997; 113: 97-98.
3. Saris NEL, Mervaala E, Karppanen H, ym. Magnesium; An update on physiological, clinical and analytical aspects. *Clin Chim Acta* 2000; 294: 1-26.
4. Mervaala E. A potassium-, magnesium-, and L-lysine-enriched mineral salt; Cardiovascular and renal effects and interactions with antihypertensive drugs in the rat. Väitöskirja, Helsingin yliopisto 1995.
5. Watson VF, Vaughan RS. Magnesium and the anaesthetist. *Br J Anaesth CEPD Reviews* 2001; 1: 16-20.
6. Yu ASL. Evolving concepts in epithelial magnesium transport. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2001; 10: 649-653.
7. Pere AK, Lindgren L, Tuomainen P, ym. Dietary potassium and magnesium supplementation in cyclosporine-induced hypertension and nephrotoxicity. *Kidney Int* 2000; 58: 2462-2472.
8. Lundbrook GL, James MF, Upton RN. The effect of magnesium sulfate on cerebral blood flow velocity, cardiovascular variables, and arterial carbon dioxide tension in awake sheep. *J Neurosurg Anesthesiol* 1999; 11: 96-101.
9. Toraman F, Karabulut H, Alhan HC, ym. Magnesium infusion dramatically decreases the incidence of atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 2001; 72: 1256-1262.
10. Chilandakis JA, Stathopoulos C, Davlourous P, ym. Intravenous magnesium sulfate versus diltiazem in paroxysmal atrial fibrillation. *Int J Card* 2001; 79: 287-291.
11. Brodsky MA, Orlov MV, Capparelli EV, ym. Magnesium therapy in new-onset atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1994; 73: 1227-1229.
12. Vink R, Nimmo AJ, Cernak I. An overview of new and novel pharmacotherapies for use in traumatic brain injury. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2001; 28: 919-921.
13. Brewer RP, Parra A, Lynch J, ym. Cerebral blood flow velocity response to magnesium sulfate in patients after subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg Anesthesiol* 2001; 13: 202-206.
14. Veyna RS, Seyfried D, Burke DG, ym. Magnesium sulfate therapy after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 2002; 96: 510-514.
15. Jokimaa V, Erkkola R. Magnesiumsulfaatti vaikean pre-eklampsian hoidossa. *Duodecim* 1997; 113: 155-159.
16. Ranta P. Magnesiumsulfaatti pre-eklampsian ja eklampsian hoidossa. *FINNANEST* 1998; 31: 383-385.
17. Ramsey PS, Rouse DJ. Magnesium sulfate as a tocolytic agent. *Sem Perinatol* 2001; 25: 236-247.
18. Brewer RP, Parra A, Borel CO, ym. Intravenous magnesium sulfate does not increase ventricular CSF ionized magnesium concentration of patients with intracranial hypertension. *Clin Neuropharmacol* 2001; 24: 341-345.
19. Ko SH, Lim HR, Kim DC, ym. Magnesium sulfate does not reduce postoperative analgesic requirements. *Anesthesiology* 2001; 95: 640-646.

Jarkko Kalliovalkama, LT, erikoistuva lääkäri
TAYS, Anestesiayksikkö
jarkko.kalliovalkama@pshp.fi