



Suplementace hořčíku – farmakologické mechanismy, metody podání a pasti

Zdeněk Zadák, Alena Tichá, Radomír Hyšpler

Centrum pro výzkum a vývoj, Fakultní nemocnice Hradec Králové

Hořčík je významným faktorem v celé řadě metabolických reakcí, zejména při tvorbě energie, ve funkci mitochondrií, je součástí kofaktorů enzymů a moduluje funkci transportních pump a kanálů buněčné membrány. Deficit hořčíku je v populaci industriálně rozvinutých zemí velmi častý a pohybuje se kolem 33 % ve všech věkových skupinách mužů i žen. Diagnostika deplece hořčíku v organismu je složitá, vzhledem k tomu, že se tento iont vyskytuje v biologických systémech v několika frakcích, dále proto, že jeho maximum je obsaženo intracelulárně. Klinická symptomatologie hořčíkové deplece je velmi široká od minimálních obtíží až po život ohrožující arytmie. Správná suplementace hořčíku se řídí striktními pravidly, zejména pokud jde o cestu podání (perorální nebo parenterální).

Výskyt hypomagnezémie, zejména v industriálně rozvinutých zemích, je stále významný fenomén, který vyvolává značné medicínské problémy a je podceňován z klinického i preventivního hlediska.

Klíčová slova: hypomagnezémie, suplementace hořčíku, klinické projevy.

Magnesium supplementation: pharmacological mechanisms, routes of administration, and pitfalls

Magnesium is a significant factor in a whole range of metabolic reactions, particularly in energy production, in mitochondrial function, being a part of enzyme cofactors and modulating the function of transport pumps and cell membrane channels. Magnesium deficiency is very common in the population of industrialized countries, ranging around 33% in all male and female age groups. The diagnosis of magnesium depletion in the body is difficult, given that this ion is present in biological systems in several fractions and, furthermore, because its maxi-

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: prof. MUDr. Zdeněk Zadák, CSc., zdenek.zadak@fnhk.cz
Centrum pro výzkum a vývoj, Fakultní nemocnice Hradec Králové,
Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové

Převzato z: Klin Farmakol Farm 2017; 31(3): 16–18
Článek přijat redakcí: 31. 8. 2017
Článek přijat k publikaci: 8. 9. 2017



mum is contained intracellularly. The clinical symptomatology of magnesium depletion is very broad, ranging from minimal complaints to life-threatening arrhythmias. Proper magnesium supplementation follows strict rules, particularly in terms of the route of administration (oral or parenteral).

The occurrence of hypomagnesaemia, mainly in industrialized countries, remains a major phenomenon causing substantial health problems, and is underrated from both the clinical and preventive viewpoint.

Key words: hypomagnesaemia, magnesium supplementation, clinical manifestations.

Úvod

Hořčík (magnézium) patří mezi nejrozšířenější prvky v zemské kůře a tím se zčásti vysvětluje jeho multifunkční postavení v živé přírodě. Hořčík je hlavním intracelulárním kationtem kovového charakteru, jeho koncentrace v cytosolu se pohybuje kolem hodnoty 0,5 mmol/l (na rozdíl od cytosolového volného ionizovaného vápníku, který činí pouze 0,0001 extracelulární koncentrace). Hořčík vykazuje jen velmi malý extracelulární koncentrační gradient ve srovnání s intracelulární koncentrací.

K lepšímu porozumění role hořčíku ve fyziologických dějích – vápník i hořčík jsou charakteristické malé kationty, které velmi pevně váží vodu. Vzhledem k vodnímu plášti, který je pevně vázán na povrch iontu, se jeví tato částice jako poměrně velká. Na rozdíl od vápníku vytváří hořčík vazby s neutrální dusíkovou skupinou, jako jsou aminoskupiny, a kromě toho se váže ke kyslíku speciálně v kyselých skupinách. Výsledkem je, že se hořčík váže na protein. Z toho důvodu se specifického stanovení hořčíku dosahuje obtížně.

Hořčík je významnou složkou ve velkém množství enzymatických reakcí, zejména ve funkci enzymů, jejichž je kofaktorem nebo substrátem. Hořčík vytváří pravidelně komplexy s fosfotransferázami a hydrolázami, jako jsou ATPázy, které mají centrální roli v energetickém metabolismu buňky. Hořčík

zajišťuje mitochondriální integritu a v procesu vazby na buněčnou membránu moduluje funkci transportních pump a kanálů. Tímto způsobem ovlivňuje např. přenos cytosolové koncentrace vápníku a hořčíku intracelulárně. Obecně můžeme tvrdit, že hořčík má stabilizující a ochranný účinek na membrány, který může být zprostředkován elektrickým nábojem a inhibicí fosfolipázy A2.

Fyziologické a patofyziologické role hořčíku

Absorpce hořčíku z gastrointestinálního traktu

Hořčík je absorbován převážně v ileu a kolon. Absorpce hořčíku z gastrointestinálního traktu má primárně pasivní charakter paracelulárního mechanismu. Děje se tak pomocí koncentračního spádu. Současně s tím existuje i mechanismus antiportu vyjádřený $2\text{Na}^+/\text{Mg}^{2+}$. Existuje také mechanismus symportu vyjádřený vztahem $\text{Mg}^{2+} - 2\text{Cl}^-$.

Hormonální modulační transportu hořčíku

Klíčovými hormony v regulaci metabolismu hořčíku jsou parathormon, kalcitonin a vitamin D. Jejich účinky jsou velmi podobné účinku na hospodaření



vápníkem. Parathormon také podobným způsobem uvolňuje hořčík z kostní hmoty a zvyšuje jeho absorpci v tenkém střevě. Mechanismus působení vitaminu D na absorpci hořčíku ze střeva je zprostředkován nezávislým aktivním transportním mechanismem. Poměrně málo dat je o účinku kalcitoninu na metabolismus hořčíku.

Aldosteron vykazuje poměrně malý efekt na vylučování hořčíku ledvinami. Inzulin zvyšuje intracelulární vstup Mg^{2+} , který má receptorový charakter a je závislý na dávce Mg. Téměř opačně než inzulin působí glukagon. S účinkem glukagonu je synergický účinek argininu a vazopresinu. Tento děj je zprostředkován funkcí adenylcyklázy a cAMP (1).

Významný je účinek alfa-1-adrenergických agonistů a beta-adrenergických agonistů na eflux Mg^{2+} v srdečních a jaterních buňkách. Hořčík se podílí na regulaci excitability CNS cestou inhibičního neurotransmiteru GABA (kyselina gama-aminomáselná). Touto cestou se Mg^{2+} uplatňuje jako ochranný faktor při neurotoxickém poškození a při potlačení nadhraničního stresu (2).

Četné klinické studie ukazují, že pacienti trpící diabetem mellitem mají zvýšený výskyt hypomagnezémie a deficit hořčíku je prokazatelně svázán s výskytem a rychlostí rozvoje diabetických komplikací, zejména diabetickou retinopatií a diabetickou nefropatií. Hypomagnezémie těsně koreluje se stupněm a závažností hyperglykemie.

Z obecného pohledu však neexistuje zcela specifický hormon nebo endokrinní mechanismus, který by byl preferenční pro Mg, jak to pozorujeme u vápníku nebo sodíku.

Příjem a potřeba hořčíku

Důležitým zdrojem v potravě jsou ořechy, cereálie, listová zelenina a luštěniny. Velmi rozdílná však je biologická dostupnost hořčíku z uvedených

potravin, protože současný exces fosfátů, vápníku a fytátů velmi snižuje absorpci hořčíku. Ostatní potraviny, jako maso, ryby, mléko a většina ovoce, jsou chudými zdroji hořčíku a postrádají vyšší biologickou dostupnost. Běžná pitná voda může krýt necelých 10 % denní potřeby hořčíku, přičemž jsou výrazné rozdíly v iontovém složení vody a obsahu hořčíku v různých geografických oblastech. Doporučená dietní dávka (RDA) pro hořčík je stanovena na 350 mg za den pro muže a 280 mg za den pro ženy (3). Potřeba hořčíku stoupá během těhotenství a laktace (355 mg/den). Současné dietní studie ukazují, že průměrný příjem hořčíku v industriálních zemích je často pod požadovanou hodnotou RDA (4).

Hodnocení rovnováhy hořčíku v organismu – obtíže a úskalí

V těle dospělého člověka je obsaženo 21–28 g (přibližně 1 mol) hořčíku. Z toho polovina je přítomna v měkkých tkáních a další polovina v kostech. Pouze 1 % celkového hořčíku je obsaženo v plazmě a v červených krvinkách. Z toho je zřejmé, že stanovení plazmatické koncentrace hořčíku není spolehlivým ukazatelem jeho rovnováhy, případně deficitu. V plazmě je hořčík obsažen ve třech frakcích. Je to:

1. ultrafiltrabilní ionizovaná frakce hořčíku (70–80 %),
2. vázaná v biologických komplexech (1–2 %),
3. neultrafiltrabilní frakce (20–30 %).

Referenční hodnoty pro celkovou koncentraci hořčíku v krvi jsou 0,65–1,05 mmol/l, pro ionizovanou frakci hořčíku 0,55–0,75 mmol/l. Pro celkový hořčík v erytrocytech docházíme k hodnotám 1,65–2,65 mmol/l. V současné době je pro klinické účely nejlépe využitelná hodnota ionizovaného hořčíku.



Poměrně komplikovaný je problém průkazu deficitu hořčíku. Vyplývá ze skutečnosti, že plazmatický hořčík tvoří pouze 1 % celkové jeho zásoby a většina tohoto minerálu je umístěna intracelulárně. Z těchto důvodů se dává přednost stanovení koncentrace hořčíku v erytrocytech. Možností pro průkaz dlouhodobého deficitu hořčíku je stanovení hořčíku ve vlasech. Zde ovšem musí být poměrně velká opatrnost v interpretaci. Další možností hodnocení stavu hořčíku a jeho zásob je analýza moči. Podle našich vlastních zkušeností jsou jeho snížené hodnoty u významné části populace (deficit u 14 %, nedostatek u 42 %).

Vzhledem k problémům se správným sběrem moči za 24 hodin je lépe vztáhnout koncentraci hořčíku v moči na miligram kreatininu. Přes obtíže se spolehlivostí stanovení odpadu hořčíku za 24 hod. můžeme deficit předpokládat, pokud bude exkrece hořčíku do moči menší než 0,5 mmol/24 hod. Další problémy s hodnocením odpadu hořčíku do moči jsou způsobeny zejména zevními faktory. V první řadě dietou v době sběru moči. Daleko přesnější pro zhodnocení celkového deficitu hořčíku v organismu je intravenózní zátěžový test hořčíkem, který dá lepší informaci, je však z technického hlediska náročnější (5).

Další okolnosti, které musíme respektovat při stanovení hořčíku v plazmě, jsou následující:

1. Odběr krve musí být proveden bez zaškrcení u sedícího pacienta. Nedoporučuje se využít svalové pumpy ke zlepšení venózního odběru.
2. Změny pH a pokles tenze CO_2 zřetelně ovlivňuje rovnováhu hořčíku v séru. Z toho důvodu je důležitý anaerobní odběr s použitím Vacutaineru.
3. Nedoporučuje se používat k odběru heparin jako protisrážlivé činidlo, vzhledem k vazbě hořčíku na heparin.

4. Dáváme přednost stanovení ionizovaného hořčíku v plné krvi nebo v plazmě z venózní krve a musíme mít na zřeteli, že plazmatická koncentrace hořčíku reprezentuje pouze 1 % celkové zásoby hořčíkův těle.

Terapie hypomagnezemie

Léčba hypomagnezemie se zakládá na zjištění poklesu koncentrace hořčíku v plazmě pod 0,5 mmol/l, dále na sníženém odpadu hořčíku močí a závažnosti klinické a laboratorní symptomatologie. Hlavními klinickými příznaky jsou svalové křeče, závažné srdeční komorové arytmie, hypokalemie rezistentní na přívod draslíku, psychické deprese, neurologické příznaky (zejména parestézie), zvracení, zmatenost až kóma. Před účinnou suplementací hořčíku je třeba zhodnotit možnost iatrogenního vzniku (z léčiv je to např. podávání blokátorů protonové pumpy, thiazidů, cisplatiny, gentamycinu, cyklosporinu A). Indikační schéma pro suplementaci hořčíku demonstruje obr. 1.

Důležité poznámky k úpravě hypomagnezemie – pasti v suplementaci

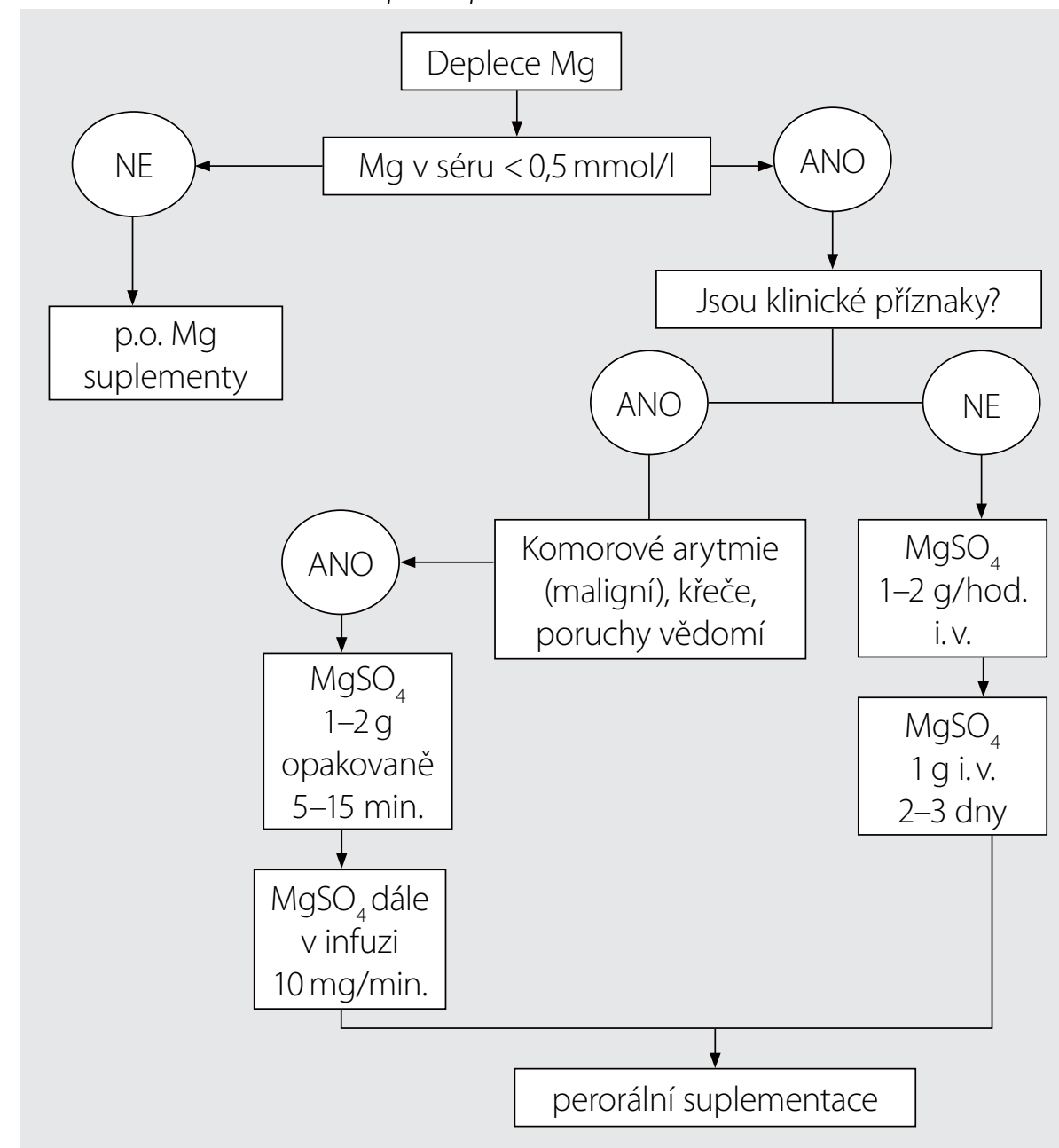
- 1) Mírná asymptomatická hypomagnezemie je upravována dietními opatřeními a nutričními suplementy. Přitom je však nutné vzít v úvahu následující skutečnosti:
 - Mg se špatně vstřebává za přítomnosti potravin obsahujících volný tuk, se kterými jsou vytvářena nevstřebatelná mýdla (strava v zařízeních rychlého občerstvení).
 - Hodnoty uvádějící obsah Mg v potravinách nemusí odpovídat biologické dostupnosti tohoto prvku pro organismus. Biologická dostupnost z některých potravin i při vysokém obsahu je nízká (ovlivnění přítomnosti hrubé vlákniny, fytátů, organických kyselin).

- V minerálních vodách je Mg dobře dostupné, pokud je ve formě uhličitanu, tam, kde je síran hořečnatý, je dostupnost z gastrointestinálního traktu nízká (má spíše mírný projímavý účinek).
- 2) Při akutní symptomatické hypomagnezemii (křeče, dysrytmie) je indikováno podání Mg výhradně paranterálně (6). Je nutné zajistit účinek hořčíku v minutách nebo desítkách minut. Úprava deplece Mg se při perorálním podání (šumivé tablety, doplňky stravy) projeví až za relativně dlouhou dobu (desítky hodin nebo spíše dny). Mg ze střeva se vstřebává pomalu, je z portálního oběhu zadrženo v játrech a v systémovém oběhu (a tím ve svalech, mozku, myokardu) se objeví až se zpožděním. Nelze tak očekávat efekt perorálně podaných přípravků s hořčíkem pro akutní řešení svalových křečí nebo dysrytmií.
- 3) Při řešení akutních projevů hypomagnezemie intravenózní cestou se po překročení ledvinného prahu asi 50 % podaného hořčíku vyloučí močí. Po parenterálním podání je hladina hořčíku již krátce po podání vyšší, než je očekávání, protože k rovnováze mezi extracelulární a intracelulární koncentrací Mg probíhá pomalu. Následně však dojde opět k poklesu hořčíku, který vyžaduje další suplementaci. Tato past může být klinicky významná v případě výrazné klinické symptomatologie z deficitu hořčíku při rozhodování o pokračování v infuzním podávání Mg (7).

Závěr

Hořčík je mimořádně důležitý prvek, jehož deficit má četné akutní i chronické symptomy. Důležitost hořčíku bývá v klinické medicíně podhodnocena. Některé komplikace z deficitu hořčíku mají výrazné chronické i akutní důsledky (vznik maligních arytmií, případně současně s hypokalemií rezistentní na léčbu). To má zásadní význam pro osud

Obr. 1. Indikační schéma pro suplementaci hořčíku



nemocného. Málo jsou doceněny interakce s léčivý a mnohdy je nesprávně interpretován údaj o obsahu hořčíku v potravinách ve vztahu k jeho biologické dostupnosti. Podobně je málo využívána znalost



vyhodnocení laboratorních nálezů, zejména význam plazmatických koncentrací hořčíku, stanovení ionizovaného Mg^{2+} , odpadu Mg do

moči a zátěžového testu k objektivizaci významné deplece hořčíku intracelulárně.

Podpořeno MZ ČR – RVO (FNHK, 00179906).

LITERATURA

1. Saris NEL, Mervaala E, Karppanen H, Khawaja JA, Lewenstam A. Magnesium. An update on physiological, clinical and analytical aspects. Clin Chim Acta 2000; 294: 1–26.
2. Seelig MS. Consequences of Magnesium Deficiency on the Enhancement of Stress Reactions; Preventive and Therapeutic Implications (A Review). J Am Coll Nutr 1994; 13(5): 429–446.
3. National Research Council (US). Recommended dietary allowances. 10th ed. Washington, DC:National Academy Press, 1989.
4. USDA. Continuing survey of food intake by individuals 1989 and 1990, USDA Public Use Data Tape. Washington, DC:USDA, 1990.
5. Cohen I, Laor A. Correlation between bone magnesium concentration and magnesium retention in the intravenous magnesium load test. Magnes Res 1990; 3: 271–274.
6. Fairley J, Glassford NJ, Zhang L, Bellomo R. Magnesium status and magnesium therapy in critically ill patients: A systematic review. J Crit Care 2015; 30: 1349–1358.
7. Ayuk J, Gittoes NJL. Treatment of Hypomagnesemia. Am J Kidney Dis 2014; 63(4): 691–695.