

## **Význam sledování ionizované frakce magnezia v intenzivní péči**

M.Balík<sup>1</sup>, F.Duška<sup>2</sup>, V. Černý<sup>2-7</sup>, V. Šrámek<sup>8</sup>, M.Matějovič<sup>9</sup>

- <sup>1)</sup> Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny VFN a 1. LF UK, Praha
- <sup>2)</sup> Klinika anesteziologie a resuscitace, Fakultní nemocnice Královské Vinohrady, Univerzita Karlova v Praze, 3. LFUK, Praha
- <sup>3)</sup> Klinika anesteziologie, perioperační a intenzivní medicíny, Masarykova nemocnice v Ústí nad Labem, Univerzita J. E. Purkyně v Ústí nad Labem
- <sup>4)</sup> Národní institut kvality a excelence zdravotnictví, Praha
- <sup>5)</sup> Univerzita Karlova v Praze, Lékařská fakulta v Hradci Králové, Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny
- <sup>6)</sup> Dept. of Anesthesia, Pain Management and Perioperative Medicine, Dalhousie University, Halifax, Canada
- <sup>7)</sup> Technická univerzita Liberec, Ústav klinických oborů a biomedicíny
- <sup>8)</sup> Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny, Fakultní nemocnice U Sv. Anny, Masarykova Univerzita, Brno
- <sup>9)</sup> I. interní klinika, LF v Plzni, Univerzita Karlova a Fakultní nemocnice Plzeň

Korespondující autor: doc. MUDr. Balík Martin, Ph.D., EDIC

Adresa: Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny VFN a 1. LF UK, Praha, U nemocnice 2, Praha 2, 128 08, Kontakt: tel: +420 224962244, fax: +420 224962118, e-mail: [martin.balik@vfn.cz](mailto:martin.balik@vfn.cz); ORCID: 0000-0003-1864-2143

### **Deklarace střetu zájmů:**

Autoři deklarují absenci střetu zájmů ve vztahu ke stanovování  $Mg^{2+}$  nebo substituci magnezia. MB je inventorem, držitelem EU patentu a kanadského patentu pro dialyzační/substituční roztok obsahující magnezium o koncentraci 1,50 mmol/l.

## Abstrakt

Ionizované magnézium ( $Mg^{2+}$ ) představuje biologicky aktivní frakci celkového sérového magnézia a zásadní elektrolyt s přímým dopadem na buněčné funkce, metabolismus, tvorbu ATP, elektrickou stabilitu myokardu a neuromuskulární přenos. U kriticky nemocných pacientů dochází k výrazným změnám v acidobazické rovnováze, distribuci tekutin a hormonálních regulacích, které činí tradiční stanovení celkového magnézia nedostatečně informativním a potenciálně zavádějícím.

Společné stanovisko tří odborných společností shrnuje současné vědecké poznatky a klinické zkušenosti, předkládá odborná doporučení k zavedení rutinního měření  $Mg^{2+}$  v intenzivní péči.

Dostupnost stanovení  $Mg^{2+}$  u vybraných skupin pacientů je žádoucí v souvislosti s novými postupy v oblasti intenzivní medicíny a je významně podpořena známým deficitem magnezia v populaci. Stanovování  $Mg^{2+}$  vidíme jako vhodné pro potřeby jednotek intenzivní péče a kriticky nemocných v ČR. Indikaci vidíme hlavně v rámci regionální citrátové antikoagulace a renálního selhání, dále u pacientů se srdečním selháním a rizikem arytmií včetně perioperačních arytmií na komplexních kardiovaskulárních centrech. Dále u diabetiků a septických pacientů a všude, kde v rámci šokových stavů dochází k významným posunům v acidobazické rovnováze s pozitivní bilancí tekutin následovanou deresuscitační fází a eliminací tekutin. Vyšetření by mělo být dostupné rutinně 24/7 v rámci POCT analyzátorů a stanovováno stejně jako je v současné době stanovováno  $Ca^{2+}$ .

**Klíčová slova:** magnésium, ionizované magnésium, intenzivní péče, regionální citrátová antikoagulace, arytmie, srdeční selhání

## Summary

Ionised magnesium ( $\text{Mg}^{2+}$ ) represents biologically active form of total plasmatic magnesium and an essential electrolyte with an impact on cellular functions, metabolism, creation of energy substrates (ATP), myocardial electrical stability and the neuromuscular transmission. Critically ill patients face significant changes in acid-base regulation, distribution of body fluids and hormonal regulations, which render traditional estimates of total magnesium levels insufficiently informative and potentially misleading.

This collaborative intersocietal position statement summarizes current state-of-the-art scientific and clinical experiences, resulting in recommendations for introduction of a routine  $\text{Mg}^{2+}$  measurement in the critical care practice.

An availability of  $\text{Mg}^{2+}$  measurement in selected groups of patients is desirable in relation to new methods in the intensive care practice and is considerably supported by the known deficit of magnesium in the general population. The  $\text{Mg}^{2+}$  estimates are suitable for the intensive care units and the critically ill in Czechia. The prominent indications are especially regional citrate anticoagulation and renal failure, in patients with heart failure and a risk of arrhythmias including perioperative arrhythmias at the complex cardiovascular centres. Furthermore, the measurements are recommended in diabetic and septic patients.  $\text{Mg}^{2+}$  should be taken everywhere in shock accompanied with significant shifts in body fluids and acid-base regulation associating with a positive balance of fluids followed by a de-resuscitation phase and a subsequent fluid elimination. The measurement should be available 24/7 as part of the point-of-care analysis similarly as the level of ionised calcium ( $\text{Ca}^{2+}$ ).

**Key words:** magnesium, ionised magnesium, intensive care, regional citrate anticoagulation, arrhythmias, heart failure

## Úvod a fyziologie homeostázy magnézia

Magnézium je kofaktorem více než 300 enzymatických reakcí, včetně tvorby ATP, moduluje iontové kanály a je nezbytné pro udržení normální neuromuskulární excitability, aktivitu  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPázy, regulaci srdečního rytmu, metabolismus glukózy a laktátu, tubulární funkci ledvin. Ionizovaná frakce ( $\text{Mg}^{2+}$ ) má přímý biologický účinek.

$\text{Mg}^{2+}$  jako biologicky aktivní forma představuje více než polovinu celkového plazmatického magnézia, které ale reprezentuje jen asi 1% celkové tělesné zásoby činící pouhých 1000 mmol, která se nachází intracelulárně. (Obr.1)  $\text{Mg}^{2+}$ , tj. přibližně 60-70% bioaktivní frakce celkového magnézia (Mgtot), je vázané na proteiny a anionty (laktát, citrát, fosfát, bikarbonát atd.).  $\text{Mg}^{2+}$  oproti Mgtot lépe odráží změny tělesných bílkovin (hypo/hyperalbuminémie), acidobazické rovnováhy (acidóza  $\uparrow$   $\text{iMg}^{2+}$ , alkalóza  $\downarrow$   $\text{iMg}^{2+}$ ), změny ligandů (laktát, citrát, bikarbonát...) nebo třeba vlivy renálního selhání a náhrady funkce ledvin. U těchto v intenzivní péči častých stavech je přítomna 20–30 % diskordance Mgtot a  $\text{Mg}^{2+}$ , jinými slovy normální Mgtot může maskovat významnou ionizovanou hypomagnesémii nebo naopak. V praxi to může vést jak k nehrzení skryté hypomagnesémie, tak i k nadbytečné substituci řízené pouze Mgtot. (Obr.1)

Již samotná hladina celkového magnezia extrapolovaná z Gaussovo křivky v populaci (0.7-1.1 mmol/l) nemusí nutně znamenat „normální úroveň“ pro správnou funkci všech homeostatických procesů, a někteří autoři doporučují posun dolní hranice k 0,85 mmol/l.(1, 2) V populaci je chronická, často normomagnesemická latentní  $\text{Mg}^{2+}$  deplece velmi častá (odhad cca 45–50 % populace v některých zemích). Přispívá k rozvoji řady neinfekčních chronických onemocnění (hypertenze, ICHS, arytmie, plicní hypertenze, migréna, epilepsie, deprese, osteoporóza ...). Řada pacientů přichází do intenzivní péče již s chronickou latentní deplecí, kdy sérové hodnoty mohou být ještě v normě, ale intracelulární zásoby jsou výrazně sniženy. V takovém terénu může regionální citrátová antikoagulace (RCA), diuretika nebo kritický stav deficit rychle prohloubit a projevit se arytmiemi, neuromuskulárními či metabolickými komplikacemi. Sledování v populaci pacientů přijímaných k hospitalizacím a do intenzivní péče odhalilo, že typické diagnózy (diabetes, srdeční selhání) trpí deficitem magnézia až v 74%.(3, 4) Pro jeho stanovení by byl nutný magneziový zátěžový test, kde pacienti retinují více než 70% nálože magnezia.(1, 2, 5)

Stanovení  $\text{Mg}^{2+}$  je důležité nejen pro zachycení deficitu, ale i pro prevenci iatrogenní hypermagnesémie při parenterální substituci. Ta je někdy zaváděna terapeuticky u preeklampsie a eklampsie s cílovými hodnotami Mgtot 2-3 mmol/l. Léčebné podání magnézia

vykazuje rozsáhlou terapeutickou šíří, protože až hodnoty nad 5 mmol/l mohou asociovat s vyšším rizikem nežádoucích účinků včetně svalové slabosti a bradyarytmií.

### **Implikace pro pacienty v intenzivní péči**

Hypomagnesemie má OR 1.9 pro mortalitu v nemocnici, související s rezistencí na inzulin v kritických stavech, sníženou clearance laktátu v septickém šoku, léčbou astmatu, hypertenze a plicnicové hypertenze.(4, 6-8) Je velmi dobře znám vztah magnezia k neuromuskulární funkci a křečovým stavům, stejně jako se využívá jeho substituce v léčbě preeklampsie a eklampsie. Nová data ukazují na riziko neobnovení funkce renálních tubulů u akutního renálního selhání při deficitu magnezia.(3, 9-12) Důležitost  $Mg^{2+}$  ukazují data z ICU, jeho stanovování by mohlo odhalit problematickou interpretaci zdánlivě normálních hladin magnézia u výkyvů v acidobazické rovnováze maskující jeho deficit dalším vyplavením již tak nízké intracelulární zásoby do extracelulární tekutiny, toto podtrhuje častá indikace k používání diuretik v intenzivní péči, nebo používání extrakorporálních náhrad funkce ledvin.(13-15) Nezvládnutí substituce magnesiového deficitu asociuje s délkou pobytu na intenzivní péči.(16)

Praktické aplikace s vhodností stanovování  $Mg^{2+}$  vidíme ve vztahu k perioperačním arytmiím, které postihují až třetinu pacientů podstupujících kardiochirurgické operace. Zde substituce magnezia může snížit výskyt perioperační fibrilace síní o polovinu.(17, 18)

Další indikací by mělo být používání regionální citrátové antikoagulace (RCA). Česká republika používá rutinně RCA prakticky u všech pacientů v intenzivní péči, RCA se využívá u pacientů rizikových z hlediska krvácení i v nefrologii.(19, 20) Přirozený vztah mezi ionizovanou a celkovou složkou magnézia je negativně ovlivňován eliminační metodou, a zvláště při použití RCA.(15) Aplikace citrátu vede k dekalifikaci krve přitékající na filtr eliminační metody, tím k bloádě aktivity serinových proteáz koagulačního systému a hypokoagulaci. Celý proces je do jisté míry vertován infuzí kalcia na návratu krve do pacienta. Chelatační mechanismus dvoumocného kalcia se logicky nevyhne dvoumocnému magnéziu, což prokázala studie nacházející korelát mezi hladinami obou ionizovaných kationtů za filtry systému.(21, 22) Existuje tedy korelát mezi poklesem  $Ca^{2+}$  a  $Mg^{2+}$ , magnézium se ale rutinně neměří ani nehradí.(15, 23) Bohužel, s výjimkou dialyzačního roztoku s hladinou Mg 1.50 mmol/l (22) se všichni pacienti na kontinuální eliminační metodě

bez navyšování substituce magnézia (minimálně o dalších 2-3 g  $\text{MgSO}_4$  denně) dostávají do progresivního magnézievého deficitu. Ten může být pro lidský organismus zcela zásadní při mediánu kontinuální metody okolo 1 týdne a déle.(21, 24) Deficit magnézia umocňují diuretika a základní diagnóza pacienta zmiňovaná výše. Důvodem prohlubujícího se deficitu magnézia během kontinuální eliminační metody je fakt, že s výjimkou výše zmiňovaného roztoku (24) jsou koncentrace magnézia ve všech dialyzačních a substitučních roztocích mezi 0.5-1.0 mmol/l, což nestačí pro vykrytí ztrát asociovaných s použitím RCA v terénu renálního selhání v intenzivní péči.

### **Doporučení pro klinickou praxi**

Považujeme rutinní měření ionizovaného  $\text{Mg}^{2+}$  za nezbytnou součást intenzivní péče založené na důkazech.  $\text{Mg}^{2+}$  by mělo být dostupné v režimu point-of-care 24/7, začleněné do standardního panelu iontů. Stanovení  $\text{Mg}^{2+}$  je nízkonákladové vyšetření a jeho implementace vyžaduje minimální technické úpravy.

Doporučujeme:

1. Rutinně měřit  $\text{Mg}^{2+}$ :

- minimálně 1x denně spolu s Mgtot u všech pacientů přijímaných na JIP
- opakovaně u ARF a RRT, zvláště při použití RCA
- opakovaně perioperačně v kardiochirurgii
- opakovaně u pacientů s arytmiemi, selháním jater/ledvin, v šokových stavech spojených s přesuny tělesných tekutin a použitím diuretik, u neuromuskulární poruch a křečových stavů, u nestabilního diabetu a inzulinorezistence, u snížené clearance laktátu

2. Řídit suplementaci magnézia podle  $\text{Mg}^{2+}$ , nejen podle Mgtot

## Literatura:

1. Huijgen HJ, Soesan M, Sanders R, Mairuhu WM, Kesecioglu J, Sanders GT. Magnesium levels in critically ill patients. What should we measure? *Am J Clin Pathol*. 2000;114(5):688-95.
2. Ismail Y, Ismail AA, Ismail AA. The underestimated problem of using serum magnesium measurements to exclude magnesium deficiency in adults; a health warning is needed for "normal" results. *Clin Chem Lab Med*. 2010;48(3):323-7.
3. Curiel-García JA, Rodríguez-Morán M, Guerrero-Romero F. Hypomagnesemia and mortality in patients with type 2 diabetes. *Magnes Res*. 2008;21(3):163-6.
4. Escuela MP, Guerra M, Anon JM, Martinez-Vizcaino V, Zapatero MD, Garcia-Jalon A, et al. Total and ionized serum magnesium in critically ill patients. *Intensive Care Med*. 2005;31(1):151-6.
5. Hébert P, Mehta N, Wang J, Hindmarsh T, Jones G, Cardinal P. Functional magnesium deficiency in critically ill patients identified using a magnesium-loading test. *Crit Care Med*. 1997;25(5):749-55.
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(6):1349-58.
7. Matias PJ AA LI, Navarro D, Mendes M, Ferreira C, Amaral T, Jorge C, Aires I, Gil C, Ferreira A. Lower serum magnesium is associated with cardiovascular risk factors and mortality in haemodialysis patients. *Blood Purif*. 2014;38:244-52.
8. Noormandi A, Khalili H, Mohammadi M, Abdollahi A. Effect of magnesium supplementation on lactate clearance in critically ill patients with severe sepsis: a randomized clinical trial. *Eur J Clin Pharmacol*. 2020;76(2):175-84.
9. Kielstein JT, David S. Magnesium: the 'earth cure' of AKI? *Nephrol Dial Transplant*. 2013;28(4):785-7.
10. Santos MS, Seguro AC, Andrade L. Hypomagnesemia is a risk factor for nonrecovery of renal function and mortality in AIDS patients with acute kidney injury. *Braz J Med Biol Res*. 2010;43(3):316-23.
11. Matias PJ, Ávila G, Domingos D, Gil C, Ferreira A. Lower serum magnesium levels are associated with a higher risk of fractures and vascular calcifications in hemodialysis patients. *Clin Kidney J*. 2025;18(1):sfæ381.
12. Alves SC, Tomasi CD, Constantino L, Giombelli V, Candal R, Bristot Mde L, et al. Hypomagnesemia as a risk factor for the non-recovery of the renal function in critically ill patients with acute kidney injury. *Nephrol Dial Transplant*. 2013;28(4):910-6.
13. Scarpati G, Baldassarre D, Oliva F, Pascale G, Piazza O. Ionized or Total Magnesium levels, what should we measure in critical ill patients? *Transl Med UniSa*. 2020;23:68-76.
14. Soliman HM, Mercan D, Lobo SS, Melot C, Vincent JL. Development of ionized hypomagnesemia is associated with higher mortality rates. *Crit Care Med*. 2003;31(4):1082-7.
15. Hutten TJA, Sikma MA, Stokwielder RH, Wesseling M, Hoefer IE, Tiel Groenestege WM. Ionized and not total magnesium as a discriminating biomarker for hypomagnesaemia in continuous venovenous haemofiltration patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2021;36(4):742-3.
16. Peres IT, Hamacher S, Oliveira FLC, Thomé AMT, Bozza FA. What factors predict length of stay in the intensive care unit? Systematic review and meta-analysis. *J Crit Care*. 2020;60:183-94.

17. Tohme J, Sleilaty G, Jabbour K, Gergess A, Hayek G, Jebara V, et al. Preoperative oral magnesium loading to prevent postoperative atrial fibrillation following coronary surgery: a prospective randomized controlled trial. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2022;62(5).
18. Osawa EA, Cutuli SL, Cioccari L, Bitker L, Peck L, Young H, et al. Continuous Magnesium Infusion to Prevent Atrial Fibrillation After Cardiac Surgery: A Sequential Matched Case-Controlled Pilot Study. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2020;34(11):2940-7.
19. Morgera S, Schneider M, Slowinski T, Vargas-Hein O, Zuckermann-Becker H, Peters H, et al. A safe citrate anticoagulation protocol with variable treatment efficacy and excellent control of the acid-base status. *Crit Care Med*. 2009;37(6):2018-24.
20. Zhang Z, Hongying N. Efficacy and safety of regional citrate anticoagulation in critically ill patients undergoing continuous renal replacement therapy. *Intensive Care Med*. 2012;38(1):20-8.
21. Zakharchenko M, Leden P, Rulišek J, Los F, Brodska H, Balik M. Ionized Magnesium and Regional Citrate Anticoagulation for Continuous Renal Replacement Therapy. *Blood Purif*. 2016;41(1-3):41-7.
22. Balik M, Zakharchenko M, Leden P, Otahal M, Rulisek J, Brodska H, et al. The effects of a novel calcium-free lactate buffered dialysis and substitution fluid for regional citrate anticoagulation--prospective feasibility study. *Blood Purif*. 2014;38(3-4):263-72.
23. Boer W, Fizez T, Vander Laenen M, Bruckers L, Grön HJ, Schetz M, et al. Citrate dose for continuous hemofiltration: effect on calcium and magnesium balance, parathormone and vitamin D status, a randomized controlled trial. *BMC Nephrol*. 2021;22(1):409.
24. Zakharchenko M, Los F, Brodska H, Balik M. The Effects of High Level Magnesium Dialysis/Substitution Fluid on Magnesium Homeostasis under Regional Citrate Anticoagulation in Critically Ill. *PLoS One*. 2016;11(7):e0158179.



Obr.1: Distribuce tělesného magnézia v organismu v procentech (přibližně 1000 mmol celkem)

