

Ass. mr sc. dr Gordana Dragović¹,
 ass. mr sc. dr Nebojša Knežević¹,
 ass. mr sc. dr Dejan Nešić², dr Ivana
 Knežević³, dr Relja Lukić³,
 mr sc. dr Igor Jovanović⁴

¹Institut za farmakologiju, kliničku farmakologiju i toksikologiju, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

²Institut za fiziologiju, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

³Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

⁴KBC Bežanijska kosa, Beograd

Neuroprotektivno dejstvo magnezijuma

Ključne reči

magnezijum,
 neuroprotektivni efekat,
 moždani insult

Sažetak

Magnezijum ima brojne pozitivne efekte kako na nervnom, tako i na vaskularnom sistemu. U prilog ovoj tvrdnji su rezultati eksperimentalnih istraživanja na životinjskim modelima cerebralnog ishemijskog insulta u kojima je pokazano da magnezijum značajno smanjuje incidenciju cerebrovaskularnog ishemijskog insulta. Neuroprotektivno dejstvo magnezijuma je ispitivano na različitim modelima fokalne cerebralne ishemijske, pri čemu je utvrđeno da se pod dejstvom magnezijuma incidencija cerebrovaskularnog ishemijskog insulta redukuje za oko 25% a rezultati pojedinih kliničkih studija govore da se može redukovati čak za 61%. Utvrđeno je i da je maksimalni neuroprotektivni efekat magnezijuma u direktnoj korelaciji sa njegovom koncentracijom u plazmi. Pokazano je da magnezijum smanjuje stopu smrtnosti i smanjuje relativni rizik za razvoj cerebrovaskularnog ishemijskog insulta, što umnogome povećava ulogu i značaj primene magnezijuma u preventivne svrhe.

Uvod

Magnezijum ima čitav niz efekata kako na neuralnom, tako i na vaskularnom tkivu koji doprinose njegovoj zaštitnoj ulozi od ishemijskog moždanog insulta. Neuroprotektivno dejstvo i aktivnost magnezijuma je dokazana eksperimentalno na modelu indukovano g ishemijskog moždanog insulta na različitim životinjskim vrstama¹. Pored toga, postoje i određeni klinički dokazi o neuroprotektivnoj ulozi magnezijuma kod ishemijskog moždanog insulta u humano j populaciji^{2,3}.

Poznato je da patološko oslobađanje glutamata, kao i oslobađanje drugih ekscitatornih neurotransmitera i posledična hiperstimulacija postsinaptičkih receptora za glutamat (NMDA receptora), predstavlja ključnu karakteristiku fokalne ishemijske u eksperimentalnim životinjskim modelima. NMDA receptori su opisani kao medijatori ekscitotoksičnih procesa praćeni posledičnim uvećanim unosom jona kalcijuma i aktivacijom brojnih neurotoksičnih efekata, uključujući stvaranje slobodnih radikala, kao i aktivaciju apoptotičkih enzima i inicijaciju proteolize. Upravo zato je farmakološka

blokada ekscitotoksičnih puteva značajna neuroprotektivna strategija u životinjskim modelima fokalne ishemijske².

U fiziološkim uslovima, aktivni transport magnezijuma posredstvom krvno-moždane barijere održava koncentraciju magnezijuma višom u mozgu nego na periferiji i gotovo uvek na istom koncentracijskom nivou. U prilog tome govore rezultati prekliničkih i kliničkih studija, koji ukazuju na spori ulazak magnezijuma u cerebrospinalni likvor i moždano tkivo^{3,4}. Posle intravenske i/ili intramuskularne primene terapijskih doza magnezijuma, koje povećavaju koncentraciju magnezijuma u serumu za 50-100%, totalna koncentracija magnezijuma u cerebrospinalnom likvoru raste za samo oko 20%, čak i kod oštećenja krvno-moždane barijere^{4,5}. Međutim, istovremeno je pokazano na eksperimentalnim životinjskim modelima da koncentracija magnezijuma u okolini fokusa patološke aktivnosti (kao što su epileptički ili ishemijski fokus) raste i biva znatno veća^{6,7}. Nasuprot tome, koncentracija jonizovanog magnezijuma u cerebrospinalnom likvoru se ne povećava nakon kratkotrajne intravenske infuzije magnezijuma kod pacijenata sa raz-

ličitim povredama glave⁸. Značaj ove pojave nije jasan, naročito ukoliko se uporedi sa direktnim dokazima o terapijskom i neuroprotektivnom dejstvu magnezijuma^{7,8}.

Rezultati eksperimentalnih istraživanja cerebralne ishemije na životinjskim modelima

Rezultati eksperimentalnih istraživanja su pokazali da joni magnezijuma dovode do voltažno zavisne blokade jonskih kanala NMDA receptora^{9,10,11}. Povećana koncentracija ekstracelularnog magnezijuma takođe dovodi do povećanja njegove intracelularne koncentracije, što pojačava blokadu NMDA receptora. Rezultati pomenutih eksperimentalnih studija su pokazali da primenjen u terapijskim koncentracijama magnezijum smanjuje vezivanje za NMDA receptore^{12,13}. Pored toga, magnezijum inhibira atake indukovane agonistima NMDA receptora i ima neuroprotektivno dejstvo u ekscitotoksičnim uslovima^{14,15}.

S obzirom na činjenicu da joni magnezijuma antagonizuju ulazak kalcijuma kroz sve tipove voltažno zavisnih kalcijumovih kanala, može se zaključiti da preterani ulazak jona kalcijuma kroz postsinaptičke voltažno zavisne jonske kanale doprinosi odumiranju nervnih ćelija¹⁵. Egzogeno aplikacija magnezijuma može dovesti do povećanja njegove intracelularne koncentracije u meri u kojoj je magnezijum u mogućnosti da pojača antagonizam postsinaptičkih voltažno zavisnih kalcijumovih kanala^{11,12}. Uloga kalcijuma, kao i ulazak kalcijuma u ćeliju kroz voltažno zavisne kalcijumove kanale ne mora biti od presudnog značaja u objašnjenju potencijalnog mehanizma nastanka ishemijskog moždanog insulta. Isto tako, treba imati u vidu da su podaci prekliničkih istraživanja o eventualnom neuroprotektivnom efektu sintetskih dihidropiridinskih kalcijumovih antagonista vrlo ograničeni¹¹.

Još jedna značajna uloga magnezijuma u životinjskim modelima je njegova sposobnost da prevenira postanoksičnu depolarizaciju, odnosno pojavu koja može značajno da doprinese padu energije u kritički perfundovanom nervnom tkivu^{11,12}. Ovaj efekat je opisan posle intravenske primene magnezijuma u modelu subarahnoidalnog krvarenja kod pacova^{14,15}.

Prikaz rezultata pojedinih kliničkih studija o neuroprotektivnom dejstvu magnezijuma u humanoj populaciji

Pored opsežnih rezultata mnogobrojnih prekliničkih istraživanja, danas su dostupni i rezultati manjeg broja kliničkih studija koje su proučavale potencijalne neuroprotektivne efekte magnezijuma u terapiji moždanog insulta^{13,16,17}. U dužem periodu pomenute kliničke studije su svojim dizajnom i ciljevima obuhvatale relativno mali broj pacijenata lečenih magnezijumom tokom prvih 24 sata od nastanka ishemijskog moždanog insulta. Ishod primenjene terapije magnezijumom je procenjen u periodu od 30 dana do 6 meseci nakon preživljenog moždanog insulta^{6,7}.

Analizom rezultata pomenutih studija, utvrđeno je da je relativni rizik za pojavu smrtnog ishoda pri preventivnoj upotrebi magnezijuma, kao i rizik za pojavu trajne nesposobnosti smanjen za oko 0,67 (interval poverenja - IP 95% IP=0,35-

2,76). Pored toga, utvrđeno je da je apsolutni rizik od fatalnog ishoda takođe smanjen za 8,9%. Navedeni rezultati kliničkih studija imaju veliki, tj. širok interval poverenja, što govori u prilog činjenici da je relativno mali broj pacijenata bio uključen u pomenute studije, pa je samim tim i snaga statistički obrađenih podataka relativno mala. Međutim, rezultati većih kliničkih studija, sa nešto smanjenim, tj. "užim" vrednostima intervala poverenja, studija u koje je uključeno preko 800 ispitanika, pokazuju sličnu terapijsku efikasnost i nesumnjivu korist od terapijske primene magnezijuma kod pacijenata sa preživljenim ishemijskim moždanim insultom¹⁰.

Diskusija

Rezultati prekliničkih studija pokazuju signifikantnu neuroprotektivnu ulogu magnezijuma u nekoliko različitih eksperimentalnih modela ishemijskog moždanog insulta. U većem broju različitih laboratorija širom sveta eksperimentalno je pokazano da terapijska primena magnezijuma dovodi do povećanog postotka preživljavanja, smanjenja edema mozga i znatno boljeg funkcionalnog oporavka. Slična korist terapijske upotrebe magnezijuma je potvrđena na modelima subarahnoidalnog krvavljenja, povredama glave, epileptičnim napadima i u modelu ishemije kičmene moždine kod eksperimentalnih životinja^{12,16,17}.

Pored toga, postoje eksperimentalni dokazi o dejstvu magnezijuma u specifičnim neuronskim putevima, kod ekscitotoksičnih povreda posredovanih NMDA receptorima, ali i dokazi o drugim potencijalnim dejstvima koja uključuju antagonizovanje dejstva kalcijuma, vazodilataciju, antagonizovanje dejstva endotelina, kao i povećani regionalni moždani protok^{13,16,17}.

Klinički podaci su još uvek nedovoljni da bi omogućili konačne zaključke o efektima magnezijuma kod pacijenata s moždanim insultom. Do današnjih dana, sve kliničke studije koje su imale za cilj evaluaciju terapijskih i neuroprotektivnih efekata magnezijuma u studijama ishemijskog moždanog insulta, imale su relativno mali broj ispitanika. Međutim, nesumnjivo je da terapijska primena magnezijuma povećava procenat preživljavanja i smanjuje obim funkcionalne nesposobnosti pacijenata u periodu od prvog do šestog meseca posle moždanog insulta u poređenju s kontrolnim grupama^{13,16}. Pre procesa dizajniranja kliničkih studija kao što su IMAGES i FAST-MAG, utvrđen je veliki broj nedostataka u dizajnu prethodno urađenih kliničkih studija koje su se bavile istraživanjima ishemijskog moždanog insulta, koji su izbegnuti i prevaziđeni u procesu dizajniranja pomenutih kliničkih studija^{13,16}.

Zaključak

S obzirom na činjenicu da je moždani insult drugi najveći uzrok mortaliteta u svetu, čak i skromno smanjenje smrtnog ishoda, kao i smanjenje funkcionalne nesposobnosti posle preživljenog moždanog udara, u periodu rehabilitacije može imati ogroman značaj ukoliko se magnezijum bude široko primenjivao.

Međutim, pre tog koraka neophodno je upotpuniti, do kraja ispitati i verifikovati neuroprotektivni efekat magnezijuma u kliničkim studijama koje su u toku, kao i u budućim, potencijalnim kliničkim ispitivanjima.

Pored svega navedenog, svakako treba imati na umu da je

prednost terapijske upotrebe magnezijuma u činjenici da je on lako dostupan, njegova primena prilično jeftina i da se jednostavno može primenjivati u celom svetu. Takođe, ne treba zaboraviti činjenicu da neuroprotektivno dejstvo mag-

nezijuma ima bez sumnje terapijski profil uporediv ili čak superiorniji u poređenju sa do sada veštačkim putem sintetisanim lekovima s neuroprotektivnim dejstvom.

Ass. mr sc. dr Gordana Dragović¹,
ass. mr sc. dr Nebojša Knežević¹, ass.
mr sc. dr Dejan Nešić², dr Ivana
Knežević³, dr Relja Lukić³, mr sc. dr
Igor Jovanović⁴

¹Institute of Pharmacology, Clinical Pharmacology and Toxicology, School of Medicine, University of Belgrade

²Institute of Physiology, School of Medicine, University of Belgrade

³School of Medicine, University of Belgrade

⁴CHC „Bezanijska kosa“, Belgrade

Neuroprotective activity of magnesium

Key words:

Magnesium,
Neuroprotection,
Ischemic brain stroke

Abstract

It has already been proved that magnesium has protective effects on neuronal and vascular system as well. Therefore, a huge number of experiments on different animal models have been shown that magnesium may decrease the incidence of ischemic brain stroke. So, it is shown that significant neuroprotective effect of magnesium on different experimental models of focal cerebral ischemia in many laboratories, reduce infarct volume ratio between 25-61%. However, maximal neuroprotective effect of magnesium directly correlate with plasma concentration of magnesium in the brain. According to the results from different experimental studies and various clinical trials we could conclude that magnesium decrease the relative risk of cerebrovascular ischemic stroke. Magnesium could also have a major role in prevention of neurological diseases, predominantly ischemic stroke.

1. Knežević N, Dragović G, Knežević I, Lukić R, Jovanović I, Nešić D. *Neuroprotektivno dejstvo magnezijuma kod starih*. Gerontologija 2002;1:137-42.
2. Oppelt W, MacIntyre I, Rai P. *Magnesium exchange between blood and cerebrospinal fluid*. Am J Physiol 1963;205:959-62.
3. Fuchs-Buder T, Trainer R, Tassonyi E. *Cerebrospinal fluid passage of intravenous magnesium sulfate in neurosurgical patients*. J Neurosurg Anesthesiol 1999;9:324-8.
4. Thurnau R, Kemp B, Jarvis A. *Cerebrospinal fluid levels of magnesium in patients with preeclampsia after treatment with intravenous magnesium sulfate: a preliminary report*. Am J Obstet Gynecol 1999;157:1435-8.
5. Fong J, Gurewitschairsch D, Volpe L, et al. *Baseline serum and cerebrospinal fluid magnesium levels in normal pregnancy and preeclampsia*. Obstet Gynecol 1999;85:444-8.
6. Hallak M, Berman F, Irtenkauf M, et al. *Peripheral magnesium sulfate enters the brain and increases the threshold for hippocampal seizures in rats*. Am J Obstet Gynecol 2002;167:1605-10.
7. Sjostrom G, Wester P. *Accumulation of magnesium in rat brain after intravenously induced hypermagnesiemia*. Cerebrovasc Dis 2003; 5:241-7.
8. Brewer P, Parra A, Hopkins B, et al. *Magnesium sulfate does not increase ventricular cerebrospinal fluid ionized magnesium concentration in patients with intracranial hypertension*. Stroke 2001;32:375-389.
9. Nowak L, Bregestovski P, Ascher P, et al. *Magnesium gates glutamate-activated channels in mouse central neurons*. Nature 1994; 307:462-5.
10. Johnson W, Ascher P. *Voltage-dependent block by intracellular Mg²⁺ of N-methyl-D-aspartate-activated channels*. Biophys J 2001;57:1085-90.
11. Li-Smerin Y, Johnson W. *Kinetics of the block by intracellular Mg²⁺ of the NMDA-activated channel in cultured rat neurons*. J Physiol 1996;491:121-35.
12. Brocard B, Rajdev G, Reynolds N. *Glutamate-induced increases in intracellular free Mg²⁺ in cultured cortical neurons*. Neuron 1999;11:751-7.
13. Hallak M, Berman F, Irtenkauf M, et al. *Magnesium sulfate treatment decreases N-methyl-D-aspartate receptor binding in the rat brain: an autoradiographic study*. J Soc Gynecol Investig 2004;1:25-30.
14. Cotton B, Hallak M, Janusz C, et al. *Central anticonvulsant effects of magnesium sulfate on N-methyl-D-aspartate-induced seizures*. Am J Obstet Gynecol 2003;168:974-8.
15. McDonald W, Silverstein S, Johnston V. *Magnesium reduces N-methyl-D-aspartate NMDA 1-mediated brain injury in perinatal rats*. Neurosci Lea 1999; 109:234-8.