

Ocena wpływu okołooperacyjnej suplementacji magnezu na częstość występowania napadów migotania przedsionków po operacjach pomostowania tętnic wieńcowych



Assessment of the role of magnesium supplementation in prevention of atrial fibrillation in patients after coronary bypass grafting operations

Szymon Waligórski, Oktawiusz Mirecki, Tomasz Jędrzejczak, Arkadiusz Kazimierczak, Krzysztof Mokrzycki, Mirosław Brykczyński

Klinika Kardiologii, Pomorska Akademia Medyczna w Szczecinie

Kardiologia i Torakochirurgia Polska 2010; 7 (2): 141–145

Streszczenie

Wstęp: Znaczenie podawania magnezu w zapobieganiu występowania migotania przedsionków po operacjach serca nie jest całkowicie wyjaśnione. Dotychczas przeprowadzone badania dostarczają sprzecznych danych. Praca została zaplanowana jako duże badanie z randomizacją mające na celu dać odpowiedź na to pytanie. Niniejszy artykuł jest podsumowaniem dotychczas zgromadzonego materiału.

Materiał i metody: Badaniem objęto 227 chorych poddawanych operacji pomostowania tętnic wieńcowych. Po wyrażeniu świadomej zgody chorzy byli losowo przydzielani do grupy badanej ($n = 114$) lub kontrolnej ($n = 113$). Pacjenci w grupie badanej otrzymywali wlew roztworu 0,9% NaCl zawierający 3 g siarczanu magnezu w trakcie operacji, a następnie 1 g siarczanu magnezu dwa razy dziennie przez pięć dni po operacji. Chorzy w grupie kontrolnej otrzymywali tylko wlew roztworu 0,9% NaCl.

Wyniki: W okresie okołooperacyjnym poziom magnezu w surowicy u chorych z grupy badanej utrzymywał się w granicach normy. U chorych z grupy kontrolnej obserwowano spadek stężenia magnezu w surowicy poniżej normy. Wahania te nie miały wpływu na częstsze wystąpienie epizodów migotania przedsionków. Powikłanie to odnotowano u 26 chorych (22,8%) w grupie badanej oraz u 19 (16,8%) w grupie kontrolnej ($p = NS$). Przeprowadzone badanie potwierdziło natomiast częstsze występowanie nadkomorowych zaburzeń rytmu u chorych starszych ($p = 0,00004$) i z powiększonym lewym przedsionkiem ($p = 0,02$).

Wnioski:

1. Profilaktyczna suplementacja magnezu pozwala utrzymać w okresie okołooperacyjnym jego prawidłowe stężenie.

Abstract

Objectives: The role of magnesium administration in prevention of atrial fibrillation after cardiac surgery remains unclear, as there is conflicting evidence from studies performed so far. This study was designed as a randomized, placebo controlled trial based on a large group of patients.

Material and methods: 227 patients undergoing elective coronary operations in our institution were randomized to study ($n = 114$) or placebo ($n = 113$) groups. The study group patients received 3 g of magnesium sulfate as an infusion during the operation and then 1g of magnesium sulfate twice daily for five days after the surgery. The control group patients received saline infusion.

Results: The levels of serum magnesium were normal in the study group and low in the placebo group on the day of the operation and for the first two postoperative days. Atrial fibrillation occurred in 26 patients (22,8%) in the study group and in 19 (16,8%) in the placebo group. Atrial fibrillation correlated with patients age and the size of the left atrium.

Conclusions:

1. Prophylactic magnesium supplementation allows to maintain its normal serum level in the perioperative period.
2. Prophylactic magnesium supplementation does not reduce the occurrence of atrial fibrillation.
3. We have noted a correlation of atrial fibrillation with advanced age of patients and large diameter of the left atrium.

Key words: magnesium, atrial fibrillation, coronary artery surgery.

Adres do korespondencji: dr n. med. Szymon Waligórski, Al. Powstańców Wielkopolskich 72, 70-111 Szczecin, tel. +91 466 13 91 lub 607 151 364, faks +91 466 13 93, e-mail: mszo@hotmail.com

2. Suplementacja ta nie zmniejsza częstości występowania migotania przedsionków po operacjach pomostowania tętnic wieńcowych.
3. Migotanie przedsionków w okresie okołooperacyjnym zmiennie częściej występuje u chorych którzy ukończyli 65. r.ż. lub mają powiększony przedsionek lewy.

Słowa kluczowe: magnez, migotanie przedsionków, pomostowanie tętnic wieńcowych.

Wstęp

Migotanie przedsionków jest jednym z najczęstszych powikłań występujących we wczesnym okresie po operacjach serca. Według różnych źródeł dotyka ono od 15 do 50% operowanych chorych [1–3]. Jego wystąpienie może więc przyczynić się bezpośrednio do pogorszenia stanu zdrowia chorych, wydłużenia czasu ich hospitalizacji oraz zwiększenia kosztów leczenia. W celu zapobiegania występowaniu migotania przedsionków po operacjach serca Europejskie Towarzystwo Kardio-Torakochirurgów (EACTS) zaleca w okresie okołooperacyjnym obok stosowania β -blokerów i amiodaronu także suplementację magnezu [1]. Pomimo istnienia w literaturze medycznej wielu doniesień naukowych na ten temat, w tym wielu prac opartych na badaniach z randomizacją, wnioski płynące z tych artykułów są często niejednoznaczne, a czasami nawet sprzeczne [3–6]. Uznaliśmy zatem, że istnieje uzasadniona potrzeba przeprowadzenia badania z randomizacją opartego na dużej grupie chorych.

Materiał i metody

Badanie miało charakter prospektywnego porównania częstości występowania migotania przedsionków po operacjach pomostowania tętnic wieńcowych w grupie chorych, u których stosowano w okresie okołooperacyjnym suplementację magnezu oraz w grupie chorych, którzy otrzymywali placebo. Kryteria włączenia chorych do badania były następujące: planowa operacja pomostowania tętnic wieńcowych, wiek co najmniej 18 lat, brak w wywiadzie występujących wcześniej nadkomorowych zaburzeń rytmu, frakcja wyrzutowa powyżej 30% oraz prawidłowa funkcja nerek (kreatynina < 1,5 mg%). Chorym spełniającym powyższe kryteria proponowano udział w opisywanym programie badawczym. Po zapoznaniu pacjentów z zasadami programu i uzyskaniu od nich stosownej zgody losowo przydzielano ich do badanych grup. Kryteria wyłączenia chorych z programu były następujące: brak zgody chorego, współistniejąca wada zastawkowa, niewyrównana nadciśnienie lub niedociśnienie, stosowanie w leczeniu leków antyarytmicznych z wyjątkiem β -blokerów i blokerów kanału wapniowego. Do kryteriów wyłączenia chorych z badania po randomizacji zaliczono zespół małego rzutu serca oraz niewydolność nerek. Badaniem objęto 227 chorych operowanych planowo w Klinice Kardiochirurgii Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie od 15 marca 2007 r. do 15 grudnia 2008 r. Po uzyskaniu zgody Komisji Bioetycznej na przeprowadzenie badania oraz świadomej zgody chorych przydzielano

losowo do jednej z dwóch grup. Chorzy w grupie badanej ($n = 114$) otrzymywali w dniu operacji wlew 100 ml 0,9% roztworu NaCl zawierającego dodatkowo 3 g siarczanu magnezu (Magnesium Sulphuricum, Polpharma). W kolejnych czterech dobach pooperacyjnych chorzy otrzymywali dwa razy dziennie wlew zawierający 1 g magnezu w 100 ml 0,9% NaCl. Chorzy w grupie kontrolnej ($n = 113$) otrzymywali wlewy 0,9% roztworu soli fizjologicznej według takiego samego schematu. Zgodnie z zasadami randomizacji chorych do badań klinicznych, o przydziale chorego do grupy badanej lub kontrolnej decydował lekarz wprowadzający chorego do badania. Decyzję o wyborze techniki operacyjnej podejmował chirurg przeprowadzający operację. W 186 (82%) przypadkach operację przeprowadzono z wykorzystaniem krążenia pozaustrojowego i zastosowaniem kardiopleginy krystalicznej niezawierającej jonów magnezu. 41 (18%) chorych operowano bez krążenia pozaustrojowego, przy czym u 7 (3%) z nich operację przeprowadzono poprzez mintorakotomię. Znieczulenie do operacji składało się z: premedykacji midazolamem, indukcji etomidatem 0,2–0,3 mg/kg, fentanylem 10–15 μ g/kg oraz pankuronium 0,08 mg/kg. W celu podtrzymania znieczulenia stosowano sewofluran oraz fentanyl i pankuronium. Pomiary poziomu magnezu wykonywano po zakwalifikowaniu chorych do badania, następnie w chwili rozpoczęcia i natychmiast po zakończeniu operacji, 6 godzin po zakończeniu operacji, rano i wieczorem w 1. dobie pooperacyjnej i dalej do 5. doby pooperacyjnej codziennie rano. Po pobraniu 3 ml krwi badanie było wykonywane niezwłocznie w laboratorium szpitalnym. Oznaczenie stężenia magnezu dokonano z użyciem analizatora Cobas Integra firmy Roche pozwalającego na określenie tego parametru. Zakres prawidłowego stężenia magnezu w surowicy oznaczony przy użyciu posiadanego przez nas sprzętu wynosił od 0,85 do 1,25 mmol/l.

Rytm serca monitorowano przez 48 godzin po operacji w sposób ciągły, a następnie dokumentowano wykonywanymi trzykrotnie w ciągu doby badaniami EKG. Notowano każde wystąpienie migotania przedsionków trwające co najmniej 5 minut. Analizując badane grupy, nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w zakresie takich cech, jak wiek, płeć, frakcja wyrzutowa, przedoperacyjny poziom magnezu, potasu, hemoglobiny i kreatyniny, stosowanie β -blokerów, liczbę operacji wykonanych z wykorzystaniem krążenia pozaustrojowego, czas klemowania aorty i krążenia pozaustrojowego, liczbę wykonanych pomostów aortalno-wieńcowych. Dokładną charakterystykę badanych grup zawiera tabela I.

Wyniki

Średni poziom magnezu w surowicy w grupie badanej utrzymywał się w zakresie normy w trakcie całego badania z wyjątkiem badania bezpośrednio po zakończeniu operacji, kiedy odnotowano jego spadek (0,76 mmol/l) poniżej normy. W grupie kontrolnej poziom Mg obniżał się

w trakcie operacji (0,68 mmol/l) i pozostawał poniżej normy przez kolejnych 48 pooperacyjnych godzin (tab. II). Pomimo braku prowadzenia suplementacji magnezu w 4. dobie pooperacyjnej stężenie tego pierwiastka w surowicy u chorych z grupy kontrolnej osiągnęło normę (0,86). Wystąpienie napadów migotania przedsionków stwierdzono 71 razy u 45 chorych. Nie stwierdzono różnicy w częstości występowania migotania przedsionków w grupie badanej (26 przypadków) i kontrolnej (19 przypadków). Napady migotania przedsionków występowały najczęściej w 2. i 3. dobie pooperacyjnej. Przeanalizowano wpływ na wystąpienie tego powikłania takich czynników, jak: wiek, płeć, BMI, występowanie cukrzycy, wymiar lewego przedsionka, frakcja wyrzutowa przed i po operacji, rodzaj operacji, czas krążenia pozaustrojowego i klemowania aorty, poziom kreatyniny, poziom hemoglobiny. Stwierdzono, że u chorych w wieku powyżej 65. r.ż. migotanie przedsionków wystąpiło

Tab. I. Porównanie badanych grup

Zmienne	Grupa badana (n = 114)	Grupa kontrolna (n = 113)	p
wiek (lata)	61,7 ±8,4	61,0 ±7,9	NS
mężczyźni	90 (79%)	88 (78%)	NS
kobiety	24 (21%)	25 (22%)	NS
frakcja wyrzutowa (%)	51,2 ±8,5	52,9 ±9,6	NS
stężenie magnezu (mmol/l)	0,87 ±0,8	0,86 ±0,8	NS
poziom hemoglobiny (mmol/l)	8,95 ±7,6	8,90 ±7,3	NS
stężenie kreatyniny (mmol/l)	76,8 ±14,9	78,4 ±16,6	NS
stosowane β-blokery	109 (96%)	103 (91%)	NS
operacje z użyciem CPB	91 (80%)	95 (84%)	NS
średni czas AoCx (min)	30,5 ±8,6	32,4 ±12,7	NS
średni czas CPB (min)	45,6 ±23,9	52,6 ±26,7	NS
liczba pomostów	3,0 ±0,9	3,2 ±1,0	NS
średnia przetoczeń KKCz (j.)	1,15	0,93	NS
zwiększenie się CKMB > 120	4 (3,5%)	4 (3,5%)	NS
liczba zgonów	2 (1,8%)	0 (0%)	NS

Tab. IV. Zależność częstości występowania migotania przedsionków od wieku i wielkości lewego przedsionka

Czynnik	W sumie			p
	liczba	FA liczba/%	RZM liczba/%	
> 65. r.ż.	77	27/35	50/65	0,00004
< 65 r.ż.	150	18/12	132/88	
LP > 4 cm	56	17/30	39/70	0,02
LP < 4 cm	169	27/16	142/84	

Tab. II. Średnie stężenie magnezu w kolejnych badaniach

Grupa	Przed op.	Op 1	Op 2	Po oper.	Doba 0.	Doba 1.	Doba 2.	Doba 3.	Doba 4.	Doba 5.
badana	0,88	0,83	0,76	0,93	0,95	0,98	0,95	1,00	1,07	0,95
kontrolna	0,85	0,78	0,68	0,71	0,74	0,77	0,77	0,83	0,86	0,88

Tab. III. Występowanie napadów migotania przedsionków w kolejnych dobach po operacji

Grupa	Doba 0.	Doba 1.	Doba 2.	Doba 3.	Doba 4.	Doba 5.
badana	1	5	14	13	4	4
kontrolna	1	5	10	8	4	2
razem	2	10	24	21	8	6

Tab. V. Przegląd piśmiennictwa

Badanie	Liczebność	Dawka Mg (g)	Sposób podawania	AF w grupie Mg (%)	AF w grupie kontrolnej (%)
Toraman, 2001	200	9	1,5 g 1 dzień przed operacją, w dniu operacji i codziennie do 4. doby	2	21
Tiryakioglu, 2009	128	15	12 godz. przed operacją, natychmiast po operacji i codziennie do 3. doby	17	37
Hazelrigg, 2004	202	7	80 mg/kg przed operacją, po operacji wlew 8 mg/kg/godz. przez 48 godz.	30	42
Kohno, 2005	200	7,5	2,5 g w trzech dobach pooperacyjnych	16	35
Maslow, 2000	108	5	1 × w czasie operacji bez krążenia (OPCAB)	12	29
Dąbrowski, 2008	120	10	wlew przez 18 godz. od początku operacji	10	45
Cook, 2009	927	25	5 g w trakcie operacji i codziennie do 4. doby	15	16
Waligórski, 2010	227	13	3 g w trakcie operacji i następnie 2 × 1 g codziennie do 5. doby	22	16

w 35% przypadków, podczas gdy u młodszych tylko u 12% ($p = 0,00004$). Wśród chorych, u których stwierdzono powiększenie ponad 4 cm lewego przedsionka, analizowane powiększenie wystąpiło u 26,3% badanych, w porównaniu z 14,6% chorych z jego normalną wielkością ($p = 0,02$).

Omówienie

Magnez jest mikroelementem odgrywającym ważną rolę w fizjologii układu krążenia. Jako koenzym bierze udział w wielu wewnątrzkomórkowych procesach enzymatycznych. Szczególnie zaś wpływa na przewodnictwo nerwowo-mięśniowe. Odpowiedzialny jest za utrzymywanie potencjałów błonowych komórek oraz regulację działania jonów sodu, potasu i wapnia. Wynikiem tego działania jest jego wpływ na proces skurczu mięśni serca, a także wpływ na utrzymanie prawidłowego rytmu serca [7–9]. Oprócz tego magnez uczestniczy w procesach krzepnięcia krwi, odporności i oddychania. Jego niedobór powoduje znaczne zaburzenia tych procesów i dlatego u niektórych chorych zaleca się jego suplementację [1, 8, 9]. Hipertermia występuje rzadko. Znaczenie kliniczne ma właściwie tylko w okresie skrajnej niewydolności nerek [10]. Dominującymi objawami ze strony układu krążenia mogą być wówczas spadek ciśnienia oraz zaburzenia przewodzenia [11]. Hipomagnezemia jest zjawiskiem często obserwowanym po operacjach serca. Jest wywoływana przez hemodylucję, stosowanie diuretyków i katecholamin [5, 6]. Związek hipomagnezemia oraz migotania przedsionków był tematem wielu prac naukowych. Ich wyniki stały się podstawą sformułowanych przez Europejskie Towarzystwo Kardio-Torakochirurgii zaleceń dotyczących zapobiegania i leczenia migotania przedsionków po operacjach w obrębie klatki piersiowej [1].

Jednak nie wszyscy badacze uzyskiwali podobne wyniki (zestawienie kilku artykułów z zaznaczonymi różnicami zawiera tabela V). Przykładem mogą stanowić prace Hazelrigga [6] czy Cooka [3], którym nie udało się wykazać korzyści z suplementacji magnezu. Można założyć, że istnieje kilka potencjalnych przyczyn uzyskiwania różnych wyników w pracach dotyczących tego zagadnienia. Należą do nich: możliwość popełnienia błędów statystycznych (wynikających z niewielkiej liczebności porównywanych grup chorych w dotychczas prowadzonych badaniach); różnice w sposobie podawania magnezu oraz różnice w pooperacyjnym leczeniu chorych, np. w stosowaniu β -blokerów. Badanie prowadzone przez nas objęło grupę 227 chorych. Jest ono jednym z większych dotąd przeprowadzonych. Większość innych prac opiera się na znacznie mniejszych grupach chorych [2, 4, 12, 13]. Kilka opublikowanych prac oparto na populacjach badanych chorych nie mniejszych niż 200 chorych. Wśród nich Toraman [5] uzyskał „dramatyczny” spadek z 21 do 2% częstości występowania migotania przedsionków u chorych. Kohno [13] uzyskał zmniejszenie częstości tego powikłania z 35 do 16%. Kaplan [14] i Hazelrigg [6] nie uzyskali istotnych statystycznie różnic między grupami badanymi i kontrolnymi. Tylko Cook [3], którego wyniki zbliżone są z naszymi, oparł swoje badanie na populacji 927 pacjentów. Sposób dawkowania magnezu u operowanych

chorych różni się we wszystkich opublikowanych pracach. W związku z tym uznaliśmy za konieczne przeprowadzenie wcześniej badania pilotażowego, wyjaśniającego, jak dużego spadku stężenia magnezu można się spodziewać w naszej populacji oraz jak duże dawki siarczanu magnezu należy zastosować, by jego poziom pozostawał w normie w okresie okołoperacyjnym. Opracowany przez nas w 2005 r. schemat suplementacji magnezu jest zgodny z opublikowanymi w 2006 r. zaleceniami EACTS.

Prawie wszyscy chorzy operowani w naszym ośrodku otrzymują β -bloker przed (93%) i po operacji (97%). Jest to najwyższy odnotowany odsetek chorych we wszystkich publikowanych dotąd pracach [6, 15]. Być może ten fakt stanowi o braku różnicy w wynikach pomiędzy badanymi grupami w naszej populacji chorych.

Koszty badania zostały pokryte ze środków na naukę Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego w latach 2005–2009 jako projekt badawczy nr 2 P05C 068 29.

Wnioski

1. Profilaktyczna suplementacja magnezu pozwala utrzymać w okresie okołoperacyjnym jego prawidłowe stężenie.
2. Suplementacja ta nie zmniejsza częstości występowania migotania przedsionków po operacjach pomostowania tętnic wieńcowych.
3. Migotanie przedsionków w okresie okołoperacyjnym z namiennie częściej występuje u chorych, którzy ukończyli 65. r.ż. lub mają powiększony przedsionek lewy.

Piśmiennictwo

1. Dunning J, Treasure T, Versteegh M, Nashef SA; EACTS Audit and Guidelines Committee. Guidelines on the prevention and management of de novo atrial fibrillation after cardiac and thoracic surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2006; 30: 852-872.
2. Maslow AD, Regan MM, Heindle S, Panzica P, Cohn WE, Johnson RG. Post-operative atrial tachyarrhythmias in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery without cardiopulmonary bypass: a role for intraoperative magnesium supplementation. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2000; 14: 524-530.
3. Cook RC, Humphries KH, Gin K, Janusz MT, Slavik RS, Bernstein V, Tholin M, Lee MK. Prophylactic intravenous magnesium sulphate in addition to oral beta-blockade does not prevent atrial arrhythmias after coronary artery or valvular heart surgery: a randomized, controlled trial. *Circulation* 2009; 120 (11 Suppl): S163-169.
4. Dabrowski W, Rzecki Z, Sztanke M, Visconti J, Wacinski P, Pasternak K. The efficiency of magnesium supplementation in patients undergoing cardiopulmonary bypass: changes in serum magnesium concentrations and atrial fibrillation episodes. *Magnes Res* 2008; 21: 205-217.
5. Toraman F, Karabulut EH, Alhan HC, Dagdelen S, Tarcan S. Magnesium infusion dramatically decreases the incidence of atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 2001; 72: 1256-1261.
6. Hazelrigg SR, Boley TM, Cetindag IB, Moulton KP, Trammell GL, Polancic JE, Shawgo TS, Quin JA, Verhulst S. The efficacy of supplemental magnesium in reducing atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 2004; 77: 824-830.
7. Tong GM, Rude RK. Magnesium deficiency in critical illness. *J Intensive Care Med* 2005; 20: 3-17.
8. Cybulski J, Budaj A, Danielewicz H, Maciejewicz J, Ceremużyński L. A new-onset atrial fibrillation: the incidence of potassium and magnesium deficiency. The efficacy of intravenous potassium/magnesium supplementation in cardioversion to sinus rhythm. *Kardiologia Polska* 2004; 60: 578-581.

9. Maciejewski P, Bednarz B, Chamiec T, Górecki A, Łukaszewicz R, Ceremużyński L. Acute coronary syndrome: potassium, magnesium and cardiac arrhythmia. *Kardiol Pol* 2003; 59: 402-407.
10. Kelepouris E, Agus ZS. Hypomagnesemia: renal magnesium handling. *Semin Nephrol* 1998; 18: 58-73.
11. Altura BM, Altura BT. New perspectives on the role of magnesium in the pathophysiology of the cardiovascular system. I. Clinical aspects. *Magnesium* 1985; 4: 226-244.
12. Tiryakioglu O, Demirtas S, Ari H, Tiryakioglu SK, Huysal K, Selimoglu O, Ozyazicioglu A. Magnesium sulphate and amiodarone prophylaxis for prevention of postoperative arrhythmia in coronary by-pass operations. *J Cardiothorac Surg* 2009; 4: 8.
13. Kohno H, Koyanagi T, Kasegawa H, Miyazaki M. Three-day magnesium administration prevents atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 2005; 79: 117-126.
14. Kaplan M, Kut MS, Icer UA, Demirtas MM. Intravenous magnesium sulfate prophylaxis for atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003; 125: 344-352.
15. Ho KM, Lewis JP. Prevention of atrial fibrillation in cardiac surgery: time to consider a multimodality pharmacological approach. *Cardiovasc Ther* 2010; 28: 59-65.