

Le magnésium en anesthésie-réanimation

F Sztark, JF Cochard

Département d'anesthésie-réanimation I, hôpital Pellegrin, 33076 Bordeaux cedex

POINTS ESSENTIELS

- Le magnésium est le deuxième cation intracellulaire après le potassium. C'est un cofacteur indispensable pour de nombreux systèmes enzymatiques.
- Le magnésium est impliqué dans la régulation du métabolisme énergétique cellulaire. La forme active de l'adénosine triphosphate (ATP) correspond à un complexe Mg^{2+} -ATP.
- L'action antagoniste calcique du magnésium explique la plupart de ses effets au niveau cardiovasculaire.
- La transmission neuromusculaire est bloquée par les sels de magnésium qui potentialisent l'effet des curares non dépolarisants.
- L'efficacité du magnésium au cours de la crise d'éclampsie est expliquée essentiellement par son action vasodilatatrice au niveau des vaisseaux cérébraux.
- Les métabolismes du calcium, du potassium et du magnésium sont étroitement liés. Au cours d'une hypomagnésémie, une hypocalcémie et une hypokaliémie sont souvent associées.
- Les déficits en magnésium sont fréquents, notamment en réanimation et chez l'alcoolique, et pourraient être associés à une augmentation de la morbidité et de la mortalité des patients.
- Le dosage du magnésium plasmatique ou intra-érythrocytaire ne permet pas une évaluation correcte du capital magnésien. Celui-ci serait au mieux apprécié par la mesure du magnésium dans les cellules sanguines mononucléées ou par la réalisation d'une épreuve de charge en magnésium.
- L'hypermagnésémie est rare ; elle est observée au cours de l'insuffisance rénale ou après administration de doses trop importantes de sels de magnésium.
- En cardiologie, les torsades de pointes et les arythmies digitaliques sont les indications majeures des sels de magnésium.

Le magnésium, sous la forme de sulfate de magnésium ($MgSO_4$), a longtemps été utilisé par les anesthésistes-réanimateurs, de façon empirique, au cours de la crise d'éclampsie. Ces dernières années, de nombreux travaux ont montré l'importance du magnésium dans le domaine de la cardiologie. C'est un antagoniste physiologique du calcium et un agent antiarythmique majeur, notamment pour les torsades de pointes. En réanimation, les déficits en magnésium sont relativement fréquents, mais encore trop souvent méconnus ; l'hypomagnésémie pourrait être associée à une augmentation de la morbidité et de la mortalité des patients de réanimation. La difficulté majeure reste l'estimation correcte du capital magnésien du patient. En anesthésie, le magnésium est fréquemment utilisé, et les interactions avec les agents anesthésiques doivent être connues. Après un rappel sur la biochimie et la physiologie du magnésium, les derniers travaux concernant ces différentes questions sont présentés.

RÉPARTITION ET BILAN DU MAGNÉSIUM DANS L'ORGANISME

Le magnésium est le deuxième cation intracellulaire après le potassium. Comme ce dernier, c'est un ion essentiellement intracellulaire dont la concentration varie entre 0,1 et 3 $mmol \cdot L^{-1}$. L'organisme contient environ 16 $mmol \cdot kg^{-1}$ de magnésium soit environ 24 g ; 60 à 70 % du magnésium total est situé dans l'os qui constitue une réserve mobilisable. Seul 1 % du contenu total en magnésium

est présent dans les espaces extracellulaires ; sa concentration plasmatique est de $0,9 \pm 0,1$ mmol · L⁻¹ dont 60 % correspond à la forme libre, non liée aux protéines, ni complexée avec des anions [1] .

L'équilibre entre les apports et les pertes de magnésium est assuré principalement par les variations de la réabsorption tubulaire rénale. L'alimentation normale (légumes verts, chocolat, fruit secs, eaux minérales) doit apporter, au minimum, $0,2$ mmol · kg⁻¹ · j⁻¹ de magnésium ; les besoins peuvent tripler chez l'enfant, au cours de la grossesse ou de l'allaitement [2] . L'absorption digestive (40 % environ du magnésium ingéré) a lieu essentiellement dans le jéjunum et l'iléon ; elle peut être diminuée par la présence simultanée de phosphates. Les sorties de magnésium correspondent aux pertes digestives obligatoires (augmentées en cas de diarrhée ou de fistule biliaire) et à une excrétion rénale modulable. La régulation des sorties rénales s'effectue par variation de la quantité de magnésium réabsorbée le long de l'anse de Henlé [3] . La réabsorption du magnésium se fait principalement au niveau de la partie large ascendante de l'anse, par un mécanisme passif de diffusion suivant le gradient électrique généré par le cotransport Na⁺-K⁺-2Cl⁻ (inhibé par le furosémide). Les mécanismes de l'adaptation de la réabsorption tubulaire du magnésium aux besoins de l'organisme sont encore mal connus : propriétés intrinsèques des cellules tubulaires, hormones modulant l'activité adénylcyclase (parathormone, hormone antidiurétique, glucagon, par exemple), expansion des volumes extracellulaires.

ACTIONS CELLULAIRES DU MAGNÉSIUM

Les effets cliniques du magnésium sont connus depuis plus de 60 ans, mais ce n'est que ces dernières années qu'ont pu être précisées ses actions au niveau cellulaire, sans parvenir toujours à distinguer ce qui relève de la physiologie de ce qui relève de la pharmacologie. Le magnésium est un cation ubiquitaire dans le corps humain. Cofacteur de nombreux systèmes enzymatiques, il est impliqué dans plus de 300 réactions enzymatiques différentes (métabolisme énergétique, synthèse des protéines et des acides nucléiques, par exemple). Il influence le métabolisme des cellules musculaires, myocardiques et nerveuses, ainsi que les transferts ioniques transmembranaires et intracellulaires dont ces cellules sont le siège.

Le magnésium intervient dans le contrôle de la respiration mitochondriale, il est indispensable aux réactions dépendantes de l'adénosine triphosphate (ATP) ; la forme intracellulaire active de l'ATP correspond en fait à un complexe Mg²⁺-ATP [4] [5] . Le magnésium intervient aussi dans l'activité de nombreuses ATPases, en particulier la Na⁺-K⁺-ATPase de la membrane plasmique et les Ca²⁺-ATPases membranaires. Un déficit cellulaire en magnésium aboutit à une inhibition de ces activités ATPasiques, entraînant une augmentation des concentrations cytosoliques de Na⁺ et de Ca²⁺, et une diminution de la concentration intracellulaire de K⁺. De même, l'activité adénylcyclase de la cellule, catalysant la synthèse d'adénosine monophosphate cyclique (AMPC) à partir de l'ATP, est dépendante du magnésium. L'AMPC en activant une protéine kinase joue un rôle majeur dans la modulation des phénomènes de contraction-relaxation du cardiomyocyte et de la cellule musculaire lisse vasculaire.

Contraction-relaxation des cellules musculaires cardiaques et vasculaires

En intervenant sur les différents systèmes contrôlant les mouvements calciques intracellulaires (canaux et pompes calciques), le magnésium agit comme un régulateur de ces flux. Aux doses pharmacologiques, il se comporte comme un inhibiteur calcique [6] . Cette action est partiellement responsable des effets hémodynamiques observés expérimentalement et en clinique humaine : effet inotrope négatif sur la cellule myocardique et relaxation de la cellule musculaire lisse vasculaire [7] [8] . À cette action anticalcique s'ajoute un effet direct sur l'appareil contractile des cellules musculaires cardiaques et vasculaires. Le magnésium inhibe de façon compétitive la fixation du Ca²⁺ sur la troponine C au niveau du myocyte et la formation du complexe calmoduline-Ca²⁺ au niveau de la cellule musculaire lisse.

Enfin, son intervention sur les flux calciques est à l'origine d'une modulation des phénomènes d'exocytose au niveau des terminaisons nerveuses adrénergiques et cholinergiques ; l'inhibition de

la libération des médiateurs adrénérgiques participe aussi aux effets hémodynamiques globaux du magnésium observés en clinique [9]. Au niveau du cœur entier, l'effet inotrope négatif du magnésium est compensé par une vasodilatation périphérique et une tachycardie qui aboutissent à une conservation voire une augmentation du débit cardiaque [10] [11].

Électrophysiologie cardiaque

Effets sur les canaux calciques

Les effets inhibiteurs du magnésium s'exercent sur au moins deux types de canaux : les canaux calciques potentiel-dépendants de type L [12] et le canal calcique du réticulum sarcoplasmique appelé aussi canal-récepteur à la ryanodine [13] [14]. Le magnésium qui peut emprunter le canal calcique de type L pour pénétrer dans la cellule, exerce une action antagoniste de type compétitif sur les flux entrants de Ca^{2+} . En inhibant l'activation Ca^{2+} -dépendante du canal-récepteur à la ryanodine, il limite la sortie du Ca^{2+} du réticulum sarcoplasmique qui est le site principal de stockage intracellulaire du Ca^{2+} . L'inhibition du phénomène de *calcium induced-calcium release* conduit ainsi à limiter l'augmentation de la concentration cytosolique de Ca^{2+} .

Effets sur les canaux potassiques

Il existe trois types principaux de canaux potassiques : les canaux voltage-dépendants, calcium-dépendants et ATP-dépendants. Les canaux voltage-dépendants s'ouvrent sous l'action de la dépolarisation de la membrane. Au cours de celle-ci, la probabilité d'ouverture du canal augmente ; celui-ci s'ouvre et se ferme à plusieurs reprises. Chaque ouverture permet le passage d'ions et la création d'un courant électrique. L'amplitude du courant électrique généré dépend du potentiel de membrane et la relation qui lie amplitude du courant et potentiel de membrane est linéaire (figure 1). La pente de la droite correspond à la conductance membranaire pour l'ion considéré (ici, le K^+) ; le courant s'annule pour une valeur de potentiel de membrane appelée potentiel d'inversion et qui correspond au potentiel d'équilibre électrochimique de l'ion. Certains canaux voltage-dépendants ont un comportement particulier, dans le sens où la relation qui lie potentiel et courant n'est pas linéaire. Ces canaux dits de rectification sont de deux types : des canaux à l'origine d'un courant de rectification entrant, qui sont caractérisés par une diminution de la conductance ionique, aboutissant à une diminution puis une annulation du courant potassique ; des canaux à l'origine d'un courant de rectification sortant, qui sont caractérisés par une augmentation de la conductance ionique, aboutissant à une augmentation du courant sortant (figure 1). Le courant de rectification entrant ralentit la repolarisation (phase 3 du potentiel d'action) et participe à la genèse des postpotentiels précoces (PPP) (figure 2). En inhibant ce courant, le magnésium accélère la repolarisation, et s'oppose au développement des PPP [15] [16].

Effets électrophysiologiques résultants

L'effet global le plus significatif semble s'exercer sur la modulation de l'activité du noeud auriculo-ventriculaire. On observe une augmentation de l'intervalle PR de 7 à 12 %, sans modification notable de la fréquence du noeud sinusal, de la durée du complexe QRS, ni de l'espace QT. L'intervalle AH est augmenté de 8 à 18 % tandis que la durée de la période réfractaire du noeud auriculo-ventriculaire s'allonge de 6 à 20 %. Parallèlement, les temps de récupération du noeud sinusal et de conduction sino-auriculaire peuvent être augmentés jusqu'à 10 et 25 %, respectivement. En revanche, le magnésium ne modifie pas l'intervalle HV ni les périodes réfractaires auriculaires et ventriculaires [17]. Enfin, aucun effet sur les périodes réfractaires antérogrades et rétrogrades des voies de préexcitation n'a pu être mis en évidence, même si un bloc antérograde a déjà été observé dans des voies de préexcitation, après injection intraveineuse de sels de magnésium.

Fig. 1. Relation amplitude du courant - potentiel de membrane pour un canal non rectifié et deux canaux de rectification.



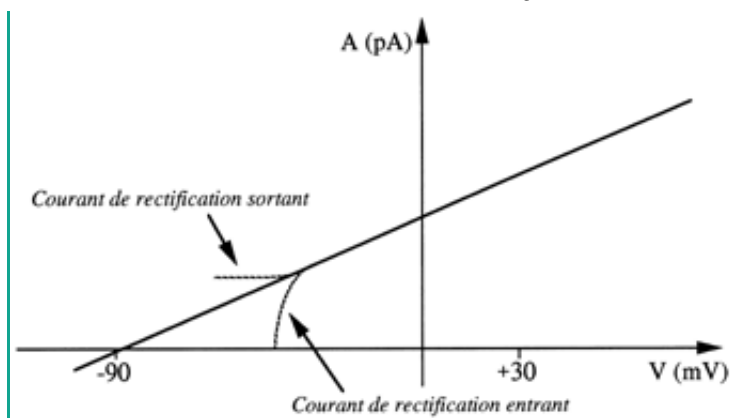
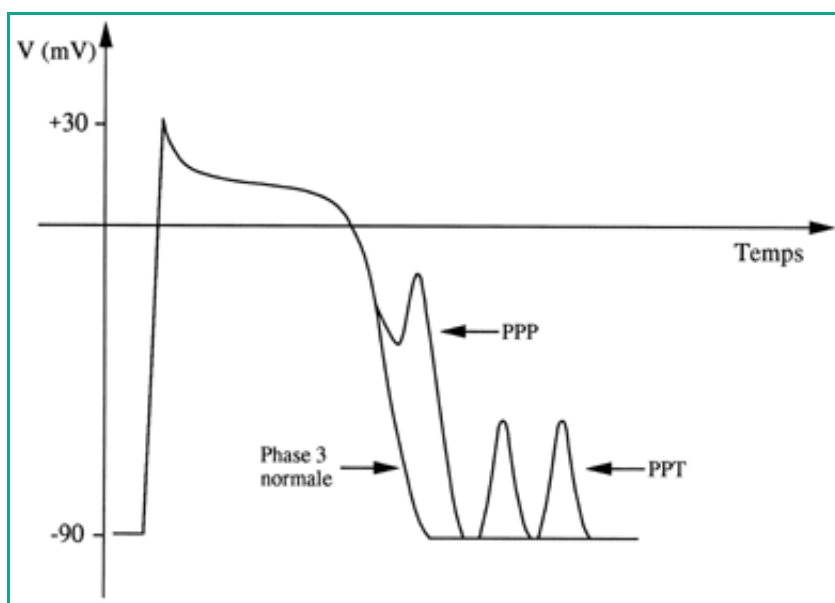


Fig. 2. Postpotentiels précoces (PPP) et tardifs (PPT).



Transmission neuromusculaire et contractilité musculaire

Des concentrations élevées de magnésium bloquent la transmission neuromusculaire par au moins deux mécanismes [18] : a) un blocage des canaux calciques de la membrane neuronale dont l'ouverture, secondaire à la dépolarisation, stimule la libération d'acétylcholine, et b) une diminution de la sensibilité à l'acétylcholine des récepteurs musculaires postsynaptiques. Magnésium et calcium ont des effets opposés au niveau musculaire : une hypomagnésémie entraîne une hyperexcitabilité neuromusculaire, alors qu'une hypermagnésémie est responsable d'une paralysie progressive. En anesthésie, le magnésium potentialise l'action des curares non dépolarisants [19] .

Système nerveux central

Les effets du magnésium sur le système nerveux central (SNC) ont fait l'objet de nombreuses controverses. Le magnésium est habituellement considéré comme un dépresseur du SNC et un coma peut être observé au cours d'une hypermagnésémie sévère. L'effet inhibiteur calcique du magnésium est retrouvé au niveau du SNC où il entraîne une vasodilatation artériolaire ; c'est aussi un antagoniste des récepteurs de type NMDA, avec des applications thérapeutiques potentielles (douleur postopératoire, par exemple) [20] . L'effet anticonvulsivant du magnésium est en revanche contesté et son efficacité certaine, dans le traitement de l'éclampsie, serait plutôt liée à ses effets sur la vascularisation cérébrale [21] .

EXPLORATIONS BIOCHIMIQUES

Le déficit en magnésium reste encore souvent méconnu car non recherché. Il a pourtant été montré une relation entre le statut magnésien et la mortalité ou la morbidité des patients hospitalisés en

réanimation [22]. Cette méconnaissance s'explique par la difficulté d'apprécier les concentrations intracellulaires de magnésium [23]. La forme active du magnésium, impliquée dans la régulation des fonctions cellulaires, correspond à la fraction libre ionisée dans la cellule. Celle-ci ne représente que 3 à 5 % du magnésium intracellulaire total.

L'examen biochimique standard dans l'évaluation d'une dysmagnésémie est toujours le dosage plasmatique du magnésium [24]. Le magnésium sérique ne correspond qu'à 0,3 % environ du pool total de magnésium de l'organisme. Plusieurs travaux ont confirmé l'absence de relation directe entre la magnésémie et les concentrations intratissulaires de magnésium : un déficit patent en magnésium peut être observé malgré une magnésémie normale ; en revanche, une hypomagnésémie est habituellement associée à une réelle déplétion de l'organisme en magnésium. Les signes cliniques d'une hypomagnésémie apparaissent en général en dessous de $0,5 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$. Face à une magnésémie normale, l'étude de l'excrétion urinaire du magnésium sur 24 heures, après une épreuve de charge, est préconisée pour rechercher une déplétion en magnésium : si le sujet sain excrète plus de 75 % de la dose de charge, l'élimination urinaire devient inférieure à 50 % lors d'un déficit magnésien [25].

D'autres dosages biochimiques ont été proposés pour mieux apprécier le pool magnésien. À la différence du calcium, le dosage plasmatique de la forme ionisée de magnésium ne semble pas très intéressant en raison de difficultés techniques, comme l'interférence avec les ions calcium au niveau de l'électrode à magnésium, et du fait de la prédominance naturelle de la forme ionisée du magnésium dans le plasma (supérieur à 60 %). En revanche, le dosage intracellulaire de magnésium devrait refléter au mieux le pool de magnésium de l'organisme. Les cellules sanguines sont facilement analysables. Le dosage du magnésium total dans les érythrocytes est le plus simple, mais il ne semble pas apporter des informations pertinentes concernant le capital magnésien des patients. Il existe une relation entre la concentration du magnésium dans les érythrocytes (cellules non nucléées) et sa concentration plasmatique, mais non avec le devenir des patients en unité de soins intensifs [26]. En revanche, la mesure du magnésium dans les cellules sanguines mononucléées (lymphocytes), encore en cours d'évaluation, pourrait être plus représentative de la concentration intratissulaire de magnésium, en particulier dans les cellules cardiaques [27] [28]. D'autres analyses non invasives ont été développées, comme la mesure du magnésium dans les cellules épithéliales sublinguales qui est très bien corrélée avec la concentration de magnésium dans les cellules cardiaques, et non pas avec sa concentration plasmatique [29]. Cependant, ces techniques (microscopie électronique couplée à un analyseur à rayons X) restent encore du domaine de la recherche. La technique idéale, non invasive, simple et pertinente, pourrait être la mesure du magnésium ionisé dans les cellules sanguines mononucléées, à l'aide de marqueurs fluorescents.

La mise en évidence d'un déficit magnésien reposerait plus sur la variation d'une concentration de magnésium (plasmatique ou cellulaire) que sur une valeur absolue. Ainsi, chez des patients de chirurgie, la différence périopératoire des concentrations sériques de magnésium est corrélée à celle des concentrations intracellulaires (lymphocytes) et permet de prédire l'aggravation des troubles du rythme cardiaque en postopératoire. Une diminution de la magnésémie (supérieure à $0,125 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$) ou de la concentration cellulaire (supérieure à $6 \text{ nmol} \cdot \text{mg}^{-1}$, soit plus de 10 % de la concentration basale) apparaît comme un facteur de risque indépendant de l'aggravation d'un trouble du rythme [30].

DYSMAGNÉSÉMIES

Hypomagnésémies

L'hypomagnésémie est définie par la diminution de la concentration plasmatique de magnésium en dessous de $0,7 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$. Comme nous venons de le voir, la magnésémie ne reflète que très partiellement le statut magnésien de l'individu et des valeurs subnormales peuvent correspondre à des déplétions sévères. Dans ces cas et en présence de signes cliniques, les autres tests biochimiques doivent être utilisés.

Les déficits en magnésium sont fréquents et sont observés chez plus de 60 % des patients de

réanimation [31] ou de soins intensifs chirurgicaux [32]. Cependant, l'hypomagnésémie ne serait reconnue cliniquement que dans 10 % environ des cas [33]. Plusieurs travaux ont montré une relation entre la sévérité de l'hypomagnésémie et la morbidité et la mortalité des patients. Dans une étude prospective chez des patients admis en urgence et suivis au cours de leur hospitalisation (en réanimation ou non), une hypomagnésémie ($< 0,62 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$) était mise en évidence chez 73/381 patients (19 %) ; la mortalité était 2 fois plus élevée dans ce groupe, alors que le score APACHE II moyen n'était pas significativement différent [22].

Sur le plan clinique, l'hypomagnésémie est le plus souvent latente. Sinon, selon la gravité de la déplétion magnésique, des manifestations neuromusculaires ou cardiovasculaires sont observées (tableau I) [34]. Sur le plan biologique, une hypokaliémie et une hypocalcémie sont souvent associées à l'hypomagnésémie et participent à la genèse des troubles cliniques et électrocardiographiques. L'hypokaliémie est expliquée par la diminution de la concentration intracellulaire de potassium (liée à l'inhibition de la $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATPase}$, en particulier), associée à une augmentation de la kaliurèse [35].

Tableau I. Séméiologie de l'hypomagnésémie.

Manifestations neuromusculaires	Hyperexcitabilité
	Fasciculations, myoclonies, tétanie
	Paralysie (hypomagnésémie profonde)
	Troubles du comportement (irritabilité, anxiété, délire)
Manifestations cardiovasculaires	Troubles du rythme (torsades de pointes, tachycardie ventriculaire)
	Modifications de l'ECG (allongement de l'espace PR, modification de l'onde T)
	Spasme coronaire
	Hypertension artérielle
Désordres métaboliques	Hypokaliémie
	Hypocalcémie

L'hypocalcémie témoigne des interactions complexes entre les métabolismes du calcium et du magnésium. L'hypomagnésémie sévère s'accompagne d'une hypocalcémie souvent réfractaire à la supplémentation calcique. Elle est expliquée par une inhibition de la sécrétion de la parathormone et par une résistance périphérique à l'action de cette hormone [36]. La diminution de la synthèse d'AMPC, lors des déplétions magnésiques, serait à l'origine de ces effets.

L'hypomagnésémie est rarement due à un défaut d'apport (nutrition artificielle mal équilibrée, par exemple), mais le plus souvent à une augmentation des pertes rénales ou digestives [1]. Les différentes causes des hypomagnésémies sont résumées dans le tableau II.

Tableau II. Étiologies des hypomagnésémies.

Apport insuffisant	Malnutrition
	Nutrition parentérale inadaptée
Atteintes digestives (défaut d'absorption ou augmentation des pertes)	Vomissements ou aspiration gastrique prolongée
	Diarrhées aiguës ou chroniques
	Fistules biliaires ou intestinales
	Malabsorption intestinale
	Pancréatites aiguës
	Cirrhose alcoolique
	Anomalies congénitales de la réabsorption rénale de magnésium (syndromes de Bartter ou de Gitelman, acidose tubulaire rénale...)
Pertes rénales	Intoxication éthylique aiguë ou chronique
	Hypophosphatémie, hypercalcémie
	Médicaments (diurétiques, cisplatine, aminosides, pentamidine, ciclosporine)
	Dialyse avec un bain pauvre en magnésium
	Hyperparathyroïdie primaire
Endocrinopathies (fuite rénale et redistribution cellulaire)	Hypoparathyroïdie
	Diabète insulino-dépendant, acidocétose diabétique
	Hyperaldostéronisme primaire
	SIADH

Hypermagnésémies

L'hypermagnésémie est beaucoup moins fréquente que l'hypomagnésémie. Elle est observée dans

6 % des analyses biochimiques réalisées en routine dans un hôpital, contre 47 % pour l'hypomagnésémie, mais le diagnostic clinique d'hypermagnésémie n'est posé que dans 13 % des cas [33]. La principale cause d'hypermagnésémie est l'insuffisance rénale, et l'apport de magnésium doit être strictement contrôlé chez ces patients, notamment lors du traitement des arythmies cardiaques. Des hypermagnésémies sévères ont été aussi rapportées après administration de doses trop importantes de sels de magnésium lors du traitement de l'éclampsie.

Sur le plan clinique, des manifestations neuromusculaires et cardiaques sont observées lors d'une hypermagnésémie sévère [1]. L'hypermagnésémie ($> 2 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$) provoque un blocage progressif de la transmission neuromusculaire avec une diminution des réflexes ostéotendineux, voire une paralysie des muscles respiratoires. L'effet des curares en anesthésie est potentialisé par l'hypermagnésémie. Les troubles de la conscience peuvent aller jusqu'au coma profond. Enfin sur le plan cardiaque, l'effet calcium-bloqueur du magnésium retentit sur la conduction avec un risque de bloc auriculoventriculaire complet, voire d'arrêt cardiaque.

Le traitement d'une hypermagnésémie est avant tout préventif. En présence de signes cliniques, il faut augmenter l'élimination urinaire du magnésium par les diurétiques de l'anse, administrer des sels de calcium, et dialyser avec un bain pauvre en magnésium lors d'une insuffisance rénale.

UTILISATION DU MAGNÉSIUM

Plusieurs sels de magnésium (sulfate, chlorure, en particulier) sont disponibles en pharmacie et peuvent être utilisés par voie entérale ou parentérale. Les nombreuses formes orales ne sont proposées que pour la prévention ou le traitement des hypomagnésémies modérées ainsi que dans le traitement des manifestations fonctionnelles des crises d'anxiété. La voie entérale est la voie habituelle pour un apport rapide de magnésium (déplétion symptomatique, trouble du rythme). La seule contre-indication (relative) à un apport magnésique est l'insuffisance rénale.

Prévention et traitement des déplétions magnésiques

Les déficits magnésiens sont fréquents en réanimation. Il convient de vérifier les apports quotidiens en magnésium ; lors d'une nutrition parentérale, un apport intraveineux de 4 à 5 $\text{mmol} \cdot \text{j}^{-1}$ peut être recommandé (1 g de $\text{MgSO}_4 = 100 \text{ mg de Mg} = 4,1 \text{ mmol de Mg}$). Face à une hypomagnésémie sévère ($< 0,5 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$) ou associée à des signes cliniques (hyperexcitabilité neuromusculaire, troubles du rythme), les quantités de magnésium à apporter sont difficiles à estimer. Différents protocoles ont été proposés : injection IV lente de 4 à 8 mmol de magnésium, suivie d'un apport quotidien de 24 à 28 mmol pendant 3 à 5 jours ; ou bien perfusion de 24 mmol de magnésium sur 3 heures, suivie d'un apport de 24 à 36 mmol sur 24 heures [37] [38]. Dans tous les cas, une surveillance clinique et électrocardiographique est nécessaire, ainsi que le dosage quotidien de la magnésémie.

Pathologie cardiaque

Troubles du rythme cardiaque

Les effets antiarythmiques des sels de magnésium sont liés à leur action stabilisante de membrane. Cette action s'oppose à la genèse des postpotentiels dépolarisants, à l'origine d'un certain nombre de troubles du rythme. On en décrit deux types : les PPP qui surviennent au cours de la phase 3 de repolarisation du potentiel d'action et les postpotentiels tardifs (PPT) qui surviennent au cours de la phase 4 du potentiel d'action (figure 2). L'apparition de PPP est favorisée par l'allongement de la durée du potentiel d'action. Celui-ci peut être d'origine congénitale, mais il est en règle induit par des facteurs pathologiques souvent associés entre eux comme l'hypomagnésémie, l'hypokaliémie, la bradycardie et la prise de certains toxiques (césium, baryum, antiarythmiques de type quinidinique, antipaludéens). L'allongement de la durée du potentiel d'action est secondaire à l'allongement de la phase de repolarisation, liée à l'ouverture de canaux de rectification de type entrant [39] [40]. Sur ce fond d'allongement de la durée de la repolarisation, l'ouverture des canaux calciques de type L est à l'origine des PPP. Ceux-ci peuvent induire des phénomènes de réexcitation et des troubles du rythme ventriculaire dont l'expression classique est les torsades de pointes.

Les PPT correspondent à des oscillations du potentiel de membrane de repos. Ces oscillations sont liées à une accumulation intracellulaire de Na^+ , de Ca^{2+} , ainsi qu'à une augmentation des flux sortants de K^+ [41]. Ils sont provoqués par les digitaliques à forte concentration, les catécholamines, la caféine et l'histamine. Quel que soit le mode d'action de ces substances (inhibition de la $\text{Na}^+-\text{K}^+-\text{ATPase}$ pour les digitaliques, augmentation de la concentration intracellulaire d'AMPc par activation du système adénylcyclase pour les catécholamines ou par inhibition de sa dégradation par les phosphodiesterases pour la caféine, activation du système des phosphatidylinositols pour l'histamine), elles aboutissent toutes à une augmentation de la concentration cytosolique de Ca^{2+} . On conçoit que le magnésium par son action anticalcique puisse s'opposer à la genèse des PPT.

Utilisation en clinique :

• Torsades de pointes

L'efficacité des sels de magnésium dans cette indication est connue depuis longtemps [42]. Agissant en quelques secondes, ils permettent en règle générale de prévenir les récurrences dans l'attente de l'efficacité d'un éventuel traitement causal [43]. Ils ne présentent, par ailleurs, aucun risque dans le cas où un diagnostic de torsades de pointes aurait été porté par erreur devant une tachycardie ventriculaire.

• Arythmie digitalique

Depuis leur première utilisation en 1935, l'intérêt des sels de magnésium est bien démontré dans les arythmies ventriculaires liées à une intoxication digitalique [41].

• Autres arythmies ventriculaires

Le sulfate de magnésium a été proposé dans le traitement de divers troubles du rythme ventriculaire, avec une efficacité moins nette, que dans les arythmies précédentes. Il a été ainsi utilisé dans les arythmies ventriculaires liées à une intoxication aux antidépresseurs et à l'aconitine.

• Arythmies supraventriculaires

L'efficacité des sels de magnésium est inférieure à celle de l'ATP (Striadyne®) dans les tachycardies jonctionnelles de type Bouveret [44], mais elle est comparable voire supérieure à celle de l'amiodarone dans la fibrillation auriculaire, que cette efficacité soit évaluée en termes de ralentissement du rythme ventriculaire ou de réduction du trouble du rythme [45].

En résumé, les torsades de pointes et les arythmies digitaliques représentent les indications majeures des sels de magnésium, ceux-ci méritant d'être testés en première intention dans les autres troubles du rythme. Dans ces indications, la posologie recommandée est de 8,2 mmol de magnésium (2 g de MgSO_4) sur 5 min, suivie d'une perfusion de $4,1 \text{ mmol} \cdot \text{h}^{-1}$, associée à une recharge potassique.

Infarctus du myocarde

L'administration de magnésium, au cours de l'infarctus du myocarde, est justifiée par ses effets protecteurs cellulaires vis-à-vis de l'ischémie [46] [47] [48], son action vasodilatatrice coronarienne [49], ses effets antiarythmiques, et son action inhibitrice sur l'hémostase primaire et la coagulation [50]. Compte tenu de la fréquence de l'hypomagnésémie à la phase aiguë de l'infarctus du myocarde, la prescription systématique de sels de magnésium a été proposée dans l'infarctus du myocarde dans le but de réduire sa mortalité. En 1992, une méta-analyse [51] et une étude contrôlée enrôlant 2 316 patients (LIMIT-2) [52] avaient conclu à l'efficacité d'une supplémentation en magnésium. Toutefois, l'étude ISIS-4 (58 050 patients) ne retrouvait pas de différence statistiquement significative entre la mortalité des patients du groupe contrôle et celle des patients recevant de façon préventive du sulfate de magnésium [53].

Insuffisance cardiaque

Compte tenu de la fréquence de l'hypomagnésémie, son contrôle et sa correction ont été proposés dans l'insuffisance cardiaque en raison des effets bénéfiques du magnésium sur la prévention des troubles du rythme et la performance myocardique [54].

Éclampsie

Les sels de magnésium restent très largement utilisés en obstétrique dans l'hypertension artérielle de la prééclampsie et de l'éclampsie. Ce sont des agents tocolytiques et vasodilatateurs [55]. Ils diminuent la pression artérielle sans modifier le débit sanguin utérin [56]. Ils ont par ailleurs un effet préventif et curatif sur le spasme vasculaire cérébral, tenu pour responsable des convulsions observées dans ces états [21]. Enfin, leur action inhibitrice sur l'hémostase et la coagulation présente un intérêt supplémentaire. Sans être à proprement parler des anticonvulsivants, ils gardent toute leur place dans ce contexte. Les doses utilisées sont souvent très importantes (6 g de $MgSO_4$ suivie d'une perfusion de $2 \text{ g} \cdot \text{h}^{-1}$), elles nécessitent une surveillance clinique, électrocardiographique et biologique stricte.

Anesthésie

Chirurgie cardiaque

Très fréquente chez les patients de chirurgie cardiaque, l'hypomagnésémie est accentuée par la circulation extracorporelle [57]. Les propriétés antiarythmiques du magnésium, son effet protecteur vis-à-vis de l'ischémie et son action vasodilatatrice ont fait proposer par certains auteurs la prescription systématique de sels de magnésium durant la période périopératoire, sans que cette attitude n'ait été validée objectivement [58] [59].

Phéochromocytome

L'utilisation de sels de magnésium, au cours de la chirurgie du phéochromocytome, présente un intérêt théorique certain. L'inhibition de la sécrétion adrénérgique qu'ils provoquent, leur action antiarythmique particulièrement nette sur les arythmies d'origine adrénérgique ainsi que leurs propriétés antihypertensives pourraient leur conférer une place de choix dans cette chirurgie [60] [61]. Ils sont surtout efficaces à l'induction et durant l'intubation ; leur intérêt semble moindre au cours de la manipulation de la tumeur.

Interférences avec les agents anesthésiques

Le magnésium potentialise l'action des anesthésiques généraux [62]. Il peut aggraver les effets hypotenseurs des agents anesthésiques ou d'une anesthésie rachidienne [63]. Les interactions pharmacodynamiques les plus significatives concernent, en fait, les myorelaxants non dépolarisants dont la puissance et la durée d'action sont augmentées par le magnésium [19] [64] [65] [66]. Il convient, dans ce cas, de réduire les posologies habituelles des curares et de surveiller le bloc moteur.

Douleur postopératoire

L'action antagoniste des récepteurs NMDA du magnésium a motivé des études cliniques et expérimentales concernant son intérêt éventuel dans l'analgésie postopératoire [20] [67] [68]. Dans une étude clinique contrôlée, la perfusion périopératoire de magnésium permettait de réduire significativement les doses de morphine consommées au cours des 48 premières heures postopératoires [20].

Réanimation médicale

Pathologies respiratoires

Le magnésium, en freinant l'entrée du calcium dans la cellule, a une action relaxante sur le muscle lisse bronchique [69]. Il est actuellement proposé dans le traitement de l'asthme aigu grave sans que cette indication n'ait été validée [70] [71] [72]. D'autres pathologies respiratoires ont donné lieu à une évaluation de l'utilisation du magnésium ; il a été ainsi testé dans l'hypertension artérielle pulmonaire du nouveau-né [73], et pour atténuer la toxicité de l'oxygène [74].

Tétanos

Le magnésium a été utilisé au cours du traitement des formes sévères de tétanos. Il permet de limiter les réponses dysautonomiques et l'instabilité hémodynamique des patients [75]. Une étude récente a même montré qu'il permettait le contrôle des contractures musculaires, en évitant le recours à la sédation et la ventilation artificielle [76].

CONCLUSION

Le magnésium a des effets physiologiques et pharmacologiques remarquables dans le domaine de l'anesthésie-réanimation. Il doit être avant tout considéré comme un agent antiarythmique et un inhibiteur calcique qui a montré son efficacité dans des situations très diverses (éclampsie, chirurgie du phéochromocytome, asthme aigu grave, entre autres). Les hypomagnésémies, ou plutôt les déficits en magnésium, sont encore très souvent méconnus devant les difficultés d'interprétation des données biologiques. Cependant, dans de nombreuses circonstances (réanimation, alcoolisme, par exemple), la recherche d'une dysmagnésémie devrait être systématique.

RÉFÉRENCES

- 1 Essig M, Amiel C. Désordres de la magnésémie. In : Offenstadt G, Brunette MG, eds. *Désordres acido-basiques et hydro-électrolytiques*. Paris : Arnette Blackwell ; 1997. p 379-406
- 2 Jones JE, Manalo R, Flink EB. Magnesium requirements in adults. *Am J Clin Nutr* 1967 ; 20 : 632-5
- 3 De Rouffignac C, Quamme GA. Renal magnesium handling and its hormonal control. *Physiol Rev* 1994 ; 74 : 305-55
- 4 Panov A, Scarpa A. Mg^{2+} control of respiration in isolated rat liver mitochondria. *Biochemistry* 1996 ; 35 : 12849-56
- 5 Rodriguez-Zavala JS, Moreno-Sanchez R. Modulation of oxidative phosphorylation by Mg^{2+} in rat heart mitochondria. *J Biol Chem* 1998 ; 273 : 7850-5
- 6 Iseri LT, French JH. Magnesium: nature's physiologic cardiac blocker. *Am Heart J* 1984 ; 108 : 188-93
- 7 Paddle BM, Haugaard N. Role of magnesium in effects of epinephrine on heart contraction and metabolism. *Am J Physiol* 1971 ; 221 : 1178-84
- 8 Kafiluddi R, Kennedy RH, Seifen E. Effects of buffer magnesium on positive inotropic agents in guinea pig cardiac muscle. *Eur J Pharmacol* 1989 ; 165 : 181-9
- 9 James MFM, Beer RE, Esser JD. Intravenous magnesium sulfate inhibits catecholamine release associated with tracheal intubation. *Anesth Analg* 1989 ; 68 : 772-6
- 10 Bosch J, Gilard M, Etienne Y, Roriz R, Jobic Y, Penther P et al. Effets hémodynamiques du sulfate de magnésium intraveineux chez l'homme. *Arch Mal Coeur Vaiss* 1989 ; 82 : 361-4
- 11 Vigorito C, Giordano A, Ferraro P, Acanfora D, De Caprio L, Naddeo C et al. Hemodynamic effects of magnesium sulfate on the normal human heart. *Am J Cardiol* 1991 ; 67 : 1435-7
- 12 Fleckenstein-Grun G, Matyas S, Dumont L. Voltage dependence of the pharmacological Mg^{2+} bloc of the Ca^{2+} entry into vascular smooth muscle cells. *Magnes Res* 1997 ; 10 : 101-6
- 13 Xu L, Mann G, Meissner G. Regulation of cardiac Ca^{2+} release channel (ryanodine receptor) by Ca^{2+} , H^+ , Mg^+ , and adenine nucleotides under normal and simulated ischemic conditions. *Circ Res* 1996 ; 79 : 1100-9
- 14 Valdivia HH, Kaplan JH, Ellis-Davies GC, Lederer WJ. Rapid adaptation of cardiac ryanodine receptors: modulation by Mg^{2+} and phosphorylation. *Science* 1995 ; 267 : 1997-2000
- 15 Williams BA, Beatch GN. Magnesium shifts voltage dependence of activation of delayed rectifier I (K) in guinea pig ventricular myocytes. *Am J Physiol* 1997 ; 272 : H1292-1301
- 16 Chuang H, Jan YN, Jan LY. Regulation of IRK3 inward rectifier K^+ channel by m1 acetylcholine receptor and intracellular magnesium. *Cell* 1997 ; 89 : 1121-32
- 17 Akazawa S, Shimizu R, Nakaigawa Y, Ishii R, Ikeno S, Yamato R. Effects of magnesium sulphate on atrioventricular conduction times and surface electrocardiogram in dogs anaesthetized with sevoflurane. *Br J Anaesth* 1997 ; 78 : 75-80
- 18 Krendel DA. Hypermagnesemia and neuromuscular transmission. *Semin Neurol* 1990 ; 10 : 42-5
- 19 Feldman S, Karalliedde L. Drug interactions with neuromuscular blockers. *Drug Saf* 1996 ; 15 : 261-73
- 20 Tramer MR, Schneider J, Marti RA, Rifat K. Role of magnesium sulfate in postoperative analgesia. *Anesthesiology* 1996 ; 84 : 340-7
- 21 Belfort MA, Moise KJ. Effect of magnesium sulfate on maternal brain blood flow in pre-eclampsia: a randomised placebo controlled study. *Am J Obstet Gynecol* 1992 ; 167 : 661-6

- 22 Rubeiz GJ, Thill-Baharozian M, Hardie D, Carlson RW. Association of hypomagnesemia and mortality in acutely ill medical patients. *Crit Care Med* 1993 ; 21 : 203-9
- 23 Arnold A, Tovey J, Mangat P, Penny W, Jacobs S. Magnesium deficiency in critically ill patients. *Anaesthesia* 1995 ; 50 : 203-5
- 24 Elin RJ. Determination of serum magnesium concentration by clinical laboratories. *Magnes Trace Elem* 1992 ; 10 : 60-6
- 25 Hebert 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 : 749-55
- 26 Guérin C, Cousin C, Mignot F, Manchon M, Fournier G. Serum and erythrocyte magnesium in critically ill patients. *Intensive Care Med* 1996 ; 22 : 724-7
- 27 Girardin E, Paunier L. Relationship between magnesium, potassium and sodium concentrations in lymphocytes and erythrocytes from normal subjects. *Magnesium* 1985 ; 4 : 188-9
- 28 Reinhart RA, Broste SK, Spencer S, Marx JJ Jr, Haas RG, Rae P. Relation between magnesium and potassium concentrations in myocardium, skeletal muscle, and mononuclear blood cells. *Clin Chem* 1992 ; 38 : 2444-8
- 29 Haigney MC, Berger R, Schulman S, Gerstenblith G, Tunin C, Silver B et al. Tissue magnesium levels and the arrhythmic substrate in humans. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1997 ; 8 : 980-6
- 30 Zuccala G, Pahor M, Lattanzio F, Vagnoni S, Rodola F, De Sole P et al. Detection of arrhythmogenic cellular magnesium depletion in hip surgery patients. *Br J Anaesth* 1997 ; 79 : 776-81
- 31 Ryzen E, Wagers PW, Singer FR, Rude RK. Magnesium deficiency in a medical ICU population. *Crit Care Med* 1985 ; 13 : 19-21
- 32 Chernow B, Bamberger S, Stoiko M, Vadnais M, Mills S, Hoellerich V et al. Hypomagnesemia in patients in postoperative intensive care. *Chest* 1989 ; 95 : 391-7
- 33 Whang R, Ryder KW. Frequency of hypomagnesemia and hypermagnesemia. Requested vs routine. *JAMA* 1990 ; 263 : 3063-4
- 34 Delhumeau A, Granry JC, Monrigal JP, Costerousse F. Indications du magnésium en anesthésie-réanimation. *Ann Fr Anesth Réanim* 1995 ; 14 : 406-16
- 35 Whang R, Whang DD, Ryan MP. Refractory potassium repletion. A consequence of magnesium deficiency. *Arch Int Med* 1992 ; 152 : 40-5
- 36 Rude RK. Parathyroid function in magnesium deficiency. In : Bilezikian JP, Levine MA, Marons R, eds. *The parathyroids* . New York : Raven Press ; 1994. p 829-42
- 37 Olerich MA, Rude RK. Should we supplement magnesium in critically ill patients? *New Horizons* 1994 ; 2 : 186-92
- 38 Hamill-Ruth RJ, McGory R. Magnesium repletion and its effect on potassium homeostasis in critically ill adults: results of a double-blind, randomized, controlled trial. *Crit Care Med* 1996 ; 24 : 38-45
- 39 Zhou Y, Hao X, Fan J, Liu T. Characteristics of the inward-rectifying potassium current in mouse ventricular myocytes and its relation to early after-depolarization. *Sci China C Life Sci* 1996 ; 39 : 133-43
- 40 Smith PL, Baukowitz T, Yellen G. The inward rectification mechanism of the HERG cardiac potassium channel. *Nature* 1996 ; 379 : 833-6
- 41 Maurat JP, Kantelip JP, Anguenot P, Platonoff N. Pathologie cardiovasculaire et magnésium. *Thérapie* 1993 ; 48 : 599-607
- 42 Etienne Y, Blanc JJ, Songy B, Boschat J, Guiserix J, Etienne E et al. Effets antiarythmiques du sulfate de magnésium intraveineux dans les torsades de pointe. *Arch Mal Coeur* 1986 ; 79 : 362-7
- 43 Fazekas T, Scherlag BJ, Vos M, Wellens HJJ, Lazzara R. Magnesium and the heart - Antiarrhythmic therapy with magnesium. *Clin Cardiol* 1993 ; 16 : 768-74
- 44 Viskin S, Belhassen B, Sheps D, Laniado S. Clinical and electrophysiologic effects of magnesium sulfate on paroxysmal supraventricular tachycardia and comparison with adenosine triphosphate. *Am J Cardiol* 1992 ; 70 : 879-85
- 45 Moran JL, Gallagher J, Peake SL, Cunningham DN, Salagaras M, Leppard P. Parenteral magnesium sulphate versus amiodarone in the therapy of atrial tachyarrhythmias: a prospective, randomized study. *Crit Care Med* 1995 ; 23 : 1816-24
- 46 Ferrari R, Albertini A, Curello S, Ceonic C, DiLisa F, Raddino R et al. Myocardial recovery during post-ischaemic reperfusion: effects of nifedipine, calcium and magnesium. *J Mol Cell Cardiol* 1986 ; 18 : 487-98
- 47 Harris MN, Crowther A, Jupp RA, Aps C. Magnesium and coronary revascularization. *Br J Anaesth* 1988 ; 60 : 779-83
- 48 Shechter M, Hod H, Kaplinsky E, Rabinowitz B. The rationale of magnesium as alternative therapy for patients with acute myocardial infarction without thrombolytic therapy. *Am Heart J* 1996 ; 132 : 483-6
- 49 Kimura T, Yasue H, Sakaino N, Rokutanda M, Jougasaki M, Araki H. Effects of magnesium on the tone of

- isolated human coronary arteries. Comparison with diltiazem and nitroglycerin. *Circulation* 1989 ; 79 : 1118-24
- 50 Yoshimura M, Oshima T, Matsuura H, Inoue T, Kambe M, Kajiyama G. Differential effects of extracellular Mg^{2+} on thrombin-induced and capacitative Ca^{2+} entry in human coronary arterial endothelial cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997 ; 17 : 3356-61
- 51 Horner SM. Efficacy of intravenous magnesium in acute myocardial infarction in reducing arrhythmias and mortality. Meta-analysis of magnesium in acute myocardial infarction. *Circulation* 1992 ; 86 : 774-9
- 52 Woods KL, Fletcher S, Roffe C, Haider Y. Intravenous magnesium sulphate in suspected acute myocardial infarction: results of the second Leicester intravenous magnesium intervention trial (LIMIT-2). *Lancet* 1992 ; 339 : 1553-8
- 53 Flather M, Pipilis A, Collins R, Budaj A, Hargreaves A, Kolettis T et al. Randomized controlled trial of oral captopril, of oral isosorbide mononitrate and of intravenous magnesium sulphate started early in acute myocardial infarction: safety and haemodynamic effects. ISIS-4 (Fourth International Study of Infarct Survival) pilot study investigators. *Eur Heart J* 1994 ; 15 : 608-19
- 54 Douban S, Brodsky MA, Whang DD, Whang R. Significance of magnesium in congestive heart failure. *Am Heart J* 1996 ; 132 : 664-71
- 55 Rudnicki M, Frolich A, Rasmussen NF, McNair P. The effect of magnesium on maternal blood pressure in pregnancy induced hypertension. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1991 ; 70 : 445-50
- 56 Vincent RD, Chesnut DH, Sipes SL, Weiner CP, De Bruyn CS, Bleuer SA. Magnesium sulfate decreases maternal blood pressure but not uterine blood flow during epidural anesthesia in gravid ewes. *Anesthesiology* 1991 ; 74 : 77-82
- 57 Brookes CIO, Fry CH. Ionised magnesium and calcium in plasma from healthy volunteers and patients undergoing cardiopulmonary bypass. *Br Heart J* 1993 ; 69 : 404-8
- 58 Knopes KD, Hecker BR. Magnesium is not a valuable therapy in the cardiac surgical patient. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1991 ; 5 : 522-4
- 59 England MR, Gordon G, Salem M, Chernow B. Magnesium administration and dysrhythmias after cardiac surgery. A placebo-controlled, double-blind, randomized trial. *JAMA* 1992 ; 268 : 2395-402
- 60 James MFM. Use of magnesium sulphate in the anaesthetic management of pheochromocytoma: a review of 17 anaesthetics. *Br J Anaesth* 1989 ; 62 : 616-23
- 61 Drolet P, Girard M. L'utilisation du sulfate de magnésium pendant la chirurgie du phéochromocytome : à propos de deux cas. *Can J Anaesth* 1993 ; 40 : 521-5
- 62 Aldrete JA, Vazeery A. Is magnesium sulphate an anesthetic? *Anesth Analg* 1989 ; 68 : 186-7
- 63 Sipes SL, Chesnut DH, Vincent RD, DeBruyn CS, Bleuer SA, Chatterjee P. Which vasopressor should be used to treat hypotension during magnesium sulfate infusion and epidural anesthesia? *Anesthesiology* 1992 ; 77 : 101-8
- 64 Sinatra RS, Philip BK, Naulty JS, Ostheimer GW. Prolonged neuromuscular blockade with vecuronium in a patient treated with magnesium sulfate. *Anesth Analg* 1985 ; 64 : 1220-2
- 65 Fuchs-Buder T, Wilder-Smith OH, Borgeat A, Tassonyi E. Interaction of magnesium sulphate with vecuronium-induced neuromuscular block. *Br J Anaesth* 1995 ; 74 : 405-9
- 66 Ahn EK, Bai SJ, Cho BJ, Shin YS. The infusion rate of mivacurium and its spontaneous neuromuscular recovery in magnesium-treated parturients. *Anesth Analg* 1998 ; 86 : 523-6
- 67 Wilder-Smith CH, Knopfli R, Wilder-Smith OH. Perioperative magnesium infusion and postoperative pain. *Acta Anaesthesiol Scand* 1997 ; 41 : 1023-7
- 68 McCarthy RJ, Kroin JS, Tuman KJ, Penn RD, Ivankovich AD. Antinociceptive potentiation and attenuation of tolerance by intrathecal co-infusion of magnesium sulfate and morphine in rats. *Anesth Analg* 1998 ; 86 : 830-6
- 69 Kumasaka D, Lindeman KS, Clancy J, Lande B, Croxton TL, Hirshman CA. $MgSO_4$ relaxes porcine airway smooth muscle by reducing Ca^{2+} entry. *Am J Physiol* 1996 ; 270 : L469-74
- 70 Noppen M, Vanmaele L, Impens N, Schandevyl W. Bronchodilating effect of intravenous magnesium sulfate in acute severe bronchial asthma. *Chest* 1990 ; 97 : 373-6
- 71 Sydow M, Crozier TA, Zielmann S, Radke J, Burchardi H. High-dose intravenous magnesium sulphate in the management of life-threatening status asthmaticus. *Intensive Care Med* 1993 ; 19 : 467-71
- 72 Mills R, Leadbeater M, Ravalia A. Intravenous magnesium sulphate in the management of refractory bronchospasm in a ventilated asthmatic. *Anaesthesia* 1997 ; 52 : 782-5
- 73 Patole SK, Finer NN. Experimental and clinical effects of magnesium infusion in the treatment of neonatal pulmonary hypertension. *Magnes Res* 1995 ; 8 : 373-88
- 74 Flink EB, Dedhia HV, Dinsmore J, Doshi HM, Banks D, Hsieh P. High-dose magnesium sulfate attenuates pulmonary oxygen toxicity. *Crit Care Med* 1992 ; 20 : 1692-8

75 Sutton DN, Tremlett MR, Woodcock TE, Nielsen MS. Management of autonomic dysfunction in severe tetanus: the use of magnesium sulphate and clonidine. *Intensive Care Med* 1990 ; 16 : 75-80

76 Attygalle D, Rodrigo N. Magnesium sulphate for control of spasms in severe tetanus. Can we avoid sedation and artificial ventilation? *Anaesthesia* 1997 ; 52 : 956-62