

Magnezyumun Akut Miyokart Infarktüsünde Infarktüs Alanı, Mortalite ve Kalp Yetmezliği Sıklığına Etkileri

EFFECTS OF MAGNESIUM ON MYOCARDIAL INFARCTION SIZE, MORTALITY AND INCIDENCE OF HEART FAILURE IN MYOCARDIAL INFARCTION

Samı ÖZGÜL*

* i 7.1)jr. Kahramanmaraş Devlet Hastanesi Kardiyoloji Kliniği, KAHRAMANMARAŞ

Özet

Çalışmanın amacı miyokard infarktüsülü hastalarda magnezyumun miyokardiyal infarktüs alanı, mortalite ve kalp yetmezliği üzerine etkilerini araştırmaktır.

Yüzhir hasta, ilk defa Ç> dalgası oluşan, akut sol kalp pompa yetersizliği belirtileri bulunamayan, kliniğe hastalığın başlangıcından itibaren ilk 12 saat içinde başvuran akut miyokardiyal infarktüsülü hastalar arasından seçildi, magnezyum tedavisi 61 hastaya uygulandı. 39 hasta yalnız magnezyum infüzyonu uygulanan trombolitik tedavi uygulanmayan Grup I, 22 hasta magnezyum infüzyonu ve streptokinaz uygulananlar Grup II olarak belirlendi. Kontrol grubu 40 hastadan ibaretti, kontrol grubuna ne magnezyum infüzyonu, ne de trombolitik tedavi uygulandı. Miyokardiyal infarktüs alanı hastalığın 2. gününde QRS skorlama sistemine göre 12 derivasyonlu elektrokardiyografiden tespit edildi. ATL Ultramark 9 HDI ekokardiyografi cihazı ile tüm hastaların sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu hesap edildi. Kısa süre (1 ay) takip periyodunda nonfatal ventriküler fibrilasyon sıklığı, mortalite, rekürren miyokard infarktüsü sıklığı ve kalp yetmezliği insidensi araştırıldı.

İstatistik analiz için gruplar arasındaki klinik değişkenler için unpaired student t testi, gruplar arasındaki olumsuz sonuçların kıyaslanması için ki-kare testi uygulandı.

Grup I'deki hastalar kontrol grubuyla karşılaştırıldığında grup I'de miyokardiyal infarktüs alanı daha az ($p<0.001$), kalp yetmezliği insidansı daha düşük (%2.5 karşın %10.0, $p<0.05$) ve mortalite daha düşük (%2.5 karşın %12.5, $p<0.05$)'ti. Nonfatal ventriküler fibrilasyon kontrol grubunda 2 hastada meydana geldi grup I'de hiçbir hastada oluşmadı. Grup I ve Grup II arasında miyokard infarktüs alanı ve prognoz açısından anlamlı bir fark yoktu.

Sonuç olarak magnezyum, trombolitik tedavi uygulanmayan hastalarda miyokardiyal infarktüs alanını, mortaliteyi ve kalp yetmezliği sıklığını etkin olarak azaltır.

Anahtar Kelimeler: Akut miyokard infarktüsü,
Magnezyum sülfat

T Klin Kardiyoloji 1999, 12:104-108

Geliş Tarihi: 09.04.1999

Yazışma Adresi: Dr. Sami ÖZGÜL
Yenişehir Mah. Cumhuriyet Cad.
Köker Sitesi, 46100, KAHRAMANMARAŞ

Summary

The aim of the present study was the assessment of the effects of magnesium on myocardial infarction size, incidence of heart failure and mortality in patients with myocardial infarction.

101 patients with first Q-wave myocardial infarction without signs of acute left ventricular pump failure entered the clinic < 12 hours after onset of disease were included into the study. Among fifty patients desired for magnesium therapy, 39 patients had administration of magnesium infusion but had no concomitant thrombolytic therapy were assigned to Group I. Another 22 patients had undergone thrombolytic therapy with streptokinase and had magnesium entered the group II. Control group consisted of 40 patients who had no infusions no thrombolytic no magnesium. The myocardial infarction size was determined from 12 lead electrocardiogram on the second day of disease according to the QRS scoring system. 2-dimensional echocardiography with estimation of left ventricular ejection fraction (LVEF) was performed in all the patients using ATL Ultramark, USA.

During short-term (1 month) follow-up period we assessed the frequency of nonfatal ventricular fibrillation, mortality, incidence of recurrent MI and heart failure. Statistical analysis was accomplished using unpaired student's t test for comparison clinical variables between group and Chi square test was used for the comparison of frequency of unfavourable outcomes between groups.

Patients of group I in comparison with controls had lower myocardial infarction size ($p<0.001$), lower incidence of heart failure (2.5% vs. 10.0%, $p<0.05$) and mortality (2.5% vs. 12.5%, $p<0.05$). The nonfatal ventricular fibrillation developed in 2 patients of control group (2), while not in group I.

No significant differences exist between Group I and Group II as regards with myocardial infarction size and prognosis.

In conclusion, magnesium effectively reduces myocardial infarction size, mortality and incidence of heart failure in patients with myocardial infarction not eligible for thrombolytic therapy.

Key Words: Acute myocardial infarction,
Magnesium sulfate

T Klin J Cardiol 1999, 12:104-108

Miyokard infarktüsünde trombolitik tedavinin faydalı olduğu, mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir (1,2).

Ancak akut miyokard infarktüsü geçiren hastaların yarısına hala hastaların geç gelmesi veya kont-raendikasyondan dolayı trombolitik tedavi yapılamamaktadır (3). Bundan dolayı akut miyokard infarktüsünde sonucun kötü olmasını belirleyici asıl faktör hayatı tehdit edici aritmilerdir (4,5). Aritmiyi tetikleyen farklı mekanizmalar arasında elektrolit bozukluğu (hipopotasemi ve hipomagnesemi gibi) önemli bir faktördür (6).

LİMİT çalışması ve diğer birçok çalışmalar akut miyokard infarktüsülü hastalarda erken magnezyum infüzyonunun sağkalım üzerine yararlı etkileri olduğunu göstermiştir (8,9). Böylece magnezyumla tedavi edilmiş hastalar plaseboyla mukayese edildiğinde magnezyumla tedavi edilen grupta mortalité %7.8, plasebo grubunda % 10.3 idi ($p<0.05$). Buna karşın ISIS-4 çalışması yaklaşık 58000 hasta üzerinde uygulanan magnezyum tedavisinin mortaliteyi hiç azaltmadığını gösterdi (10). Birçok araştırma, böyle bir sonucun elde edilmesinin magnezyumun geç verilmesi ve kontrol grubunda mortalitenin düşük olmasından kaynaklandığını ilen sürdüler (11).

Bu çalışmanın amacı akut miyokard infarktüsünde magnezyum infüzyonunun klinik gidişe, sol ventrikül fonksiyonlarına ve mortaliteye etkisini araştırmaktır.

Materyel ve Metod

İlk defa Q dalgası oluşmuş, Akut sol ventrikül pompa yetersizliği belirtileri olmayan , şikayetlerin başlangıcından itibaren 12 saatten daha önce hastaneye müracaat edenler çalışmaya alındı. Miyokard infarktüsü tanısı WHO (dünya sağlık örgütü) kriterlerine göre belirlendi (12). 61 hastaya magnezyum tedavisi uygulandı. Bunlardan 39 tanesine yalnız magnezyum infüzyonu uygulandı ve grup I olarak belirlendi. Geri kalan 22 hasta magnezyum infüzyonu ile birlikte trombolitik tedavi (1500000 U streptokinaz) uygulanan, grup II olarak belirlendi. Kontrol grubu olarak belirlenen 40 hastaya ne magnezyum infüzyonu ne de trombolitik tedavi uygulandı. Magnezyum sülfat infüzyonu 12 mmol/saat şeklinde 24 saat verildi. İnfüzyon süresince ilk 1 saat için her 15 dakikada bir, da-

ha sonra saatte bir kan basıncı ölçüldü. Tüm hastaların ventriküler taşikardi sıklığını tespit etmek için 24 saatlik Holter EKG kayıtları alındı. Miyokardiyal infarktüs alanı Wagner ve arkadaşlarının (13) QRS skorlama sistemine göre hastalığın ikinci gününde çekilen 12 derivasyonlu elektrokardiyo-grafiden hesaplandı. Tüm hastaların ATL ultramark 9 HDI, USA eko cihazı, 2-3 Mhz broad band transducer ile sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (LVEF) hesaplandı. Kısa süreli (1 ay) takip periyodunda ventriküler fibrilasyon sıklığı, mortalité, miyokard infarktüs rekürrensi ve kalp yetmezliği sıklığı tespit edildi. İki grup arasında klinik değişiklikleri karşılaştırmak için unpaired sfudent t testi, gruplar arasındaki olumsuz sonuçların karşılaştırılması için ki-kare testi uygulandı.

Sonuçlar

Tablo 1'de görüldüğü gibi I. grup ve kontrol grubunda hastaların yaşlarında önemli fark yoktu, streptokinaz alanlar I. grup ve kontrol grubuyla karşılaştırıldığında daha genç idiler. Hasta grupları arasında miyokard infarktüsünün lokalizasyonuna göre, koroner arter risk faktörlerine göre ($p>0.05$) ve hastaneden çıkmadan önceki sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonuna göre önemli fark yoktu. İnfüzyon süresince 2 hastada tedaviyi kesmeyi gerektiren aşırı hipotansiyon oldu. Geri kalan hastaların ortalama kan basıncında (OKB) önemli bir düşme olmadı (infüzyon süresince) ($p>0.05$).

Tablo 1. Klinik özellikler

Parametreler	I.grup (n=39)	II.grup (n=22)	Kontrol (n=40)
Yaş	60.5± 10.1	51.0±12.8	57.5±10.4
SKB,mmHg	126.6±25.8	115.0±16.4	121.4±7.8
DKB,mmHg	82.2±10.0	75.0±15.1	78.8±9.9
OKB,mmHg	97.0±4.5	88.3±5.0	93.0±12.5
MI lokal izasyon			
Anterior %	46.1%(18)	45.4%(10)	42.5%(17)
İnferior %	53.8%(21)	54.5%(12)	57.5%(23)
Hipertansiyon, %	41.0%(16)	36.3%(8)	37.5%(15)
Sigara,%	82.0%(32)	72.7(16)	85.0%(34)
LVEF,%	+8.4±1.5	50.1±1.7	49.7±2.1

SKB: sistolik kan basıncı, DKB: diyastolik kan basıncı, OKB: ortalama kanbasıncı

Tablo 2. Magnezyumun miyokardiyal infarktüs alanı üzerine etkisi

Parametreler	I.grup (n=39)	II. grup (n=22)	Kontrol (n=40)	
infarktüs alanı				
anteriyör (puanlar)	4.25±1.7	3.25±1.8*	7.28±2.26	<0.001
inferiyör (puanlar)	2.21±1.8	2.71±1.3*	4.78±1.8	<0.001

* I. grup ve II. grup arasındaki fark anlamlı değil (P>0.05)

Magnezyumun miyokardiyal infarktüs alanı üzerine etkisi (Tablo 2):

Miyokardiyal infarktüs alanı magnezyum infüzyonu alanlarda, magnezyum infüzyonu almayanlara göre önemli ölçüde daha düşük (anteriyör miyokard infarktüsü lokalizasyonu için p<0.001 ve inferiyör miyokard infarktüs lokalizasyonu için p<0.001) bulundu.

Miyokardiyal infarktüs alanı yalnız magnezyum infüzyonu alan ve magnezyum infüzyonu ile birlikte streptokinaz alanlar arasında mukayese edildiğinde önemli bir fark yoktu (p>0.05).

Magnezyumun aritmi sıklığı üzerine etkisi

Tüm gruplarda "nonsustained" ventriküler taşikardi sıklığı benzer orandaydı (Grup I'de %10.2, Grup H'de %18.8, ve kontrol grubunda %12.5). Magnezyum infüzyonu yapılmayan 2 hastada hastanede non fatal ventriküler fibrilasyon gelişti.

Magnezyumun mortalité, reinfarktüs, kalp yetmezliği üzerine (Tablo 3'deki sonuçlara) etkisi

Takip periyodunda kontrol grubunda 5 (%12.5) hasta, I.grupta yalnız 1 (%2.5) hasta öldü (<0.03). Kalp yetmezliği sıklığı I. grupta %2.5, kontrol grubunda %10. Gözlem süresince I grupta bir hastada, kontrol grubunda iki hastada reinfarktüs oluştu. İkinci grupta hiç ölüm olmadı, ne kalp yetmezliği ne de reinfarktüs gelişti.

Tartışma

Bizim çalışmalarımız magnezyum infüzyonunun trombolitik tedavi almayan akut miyokard infarktüsli hastalarda kontrol grubuyla kıyaslandığında miyokard infarktüs alanı üzerine, mortalité, ventriküler fibrilasyon sıklığı ve kalp yetmezliği bakımından faydalı olduğunu gösteriyor. Biz I.grup ve kontrol grubu arasında miyokardiyal infarktüs

Tablo 3. Miyokard infarktüsli hastalarda olumsuz sonuçların sıklığı

Parametreler	I. Grup (n=39)	Kontrol (n=40)	
Mortalité, %	2.5%(1)	12.5%(5)	<0.05
Kalp yetmezliği, %	2.5%(1)	10.0%(4)	<0.05
reinfarktüs, %	2.5%(1)	5%(2)	anlamsız

alanı (p<0.001) ve kalp yetmezliği sıklığı (p<0.05) bakımından önemli farklılık bulduk. Magnezyumla tedavi edilen hastalarda kalp yetmezliği insidensinin düşük olmasının sebebi, magnezyumla tedavi edilen hastalarda infarktüs alanının daha küçük olmasından kaynaklandığı (p<0.001) şeklinde izah edilebilir. Bu bulgular, magnezyumun miyokardiyal protektivitesini teyit eden deneysel bilgiler ve infarktüs alanını azalttığı yönündeki bilgilerle uygunluk gösterdi (14-17).

Bizim çalışmamızda kısa takip periyodunda magnezyumla tedavi edilenler kontrol grubuyla kıyaslandığında, magnezyumla tedavi edilenlerde mortalité daha düşüktü (%2.5 karşılık %12.5 p<0.05).

Bu bulgular magnezyum sülfatla tedavi edilmiş hastalarda daha düşük mortalité olduğunu bildiren çalışmalarla (9) uygunluk göstermektedir. LIMIT-2 çalışmasında (9) mortalité oranında %16, kalp yetmezliği sıklığında %23 azalma tespit edildi. Singh ve arkadaşlarının başka bir çalışmasında (18) 2 yıllık takip süresince magnezyumla tedavi edilmiş hastalarda mortalité %11.1, plaseboda %24.6 (p<0.05) bulunmuştu. Trombolitik tedavi için uygun olmayan 194 akut miyokard infarktüsli hasta-ya intravenöz magnezyum sülfat verilerek yapılan

randomize, çift kör, plasebo kontrollü çalışmada (8), magnezyum sülfat alanlar placeboyla kıyaslandığında hastane mortalitesinde azalma (%4'e karşın %17; $p<0.01$), keza yaşlı hastalar sınıbgrubunda (70 yaşından büyük olanlar) (%9'a karşın %23; $p=0.09$) bulunmuştu.

Bizim hastaların Holter EKG kayıtlarında ventriküler aritmi sıklığı açısından trombolitik tedavi almayan magnezyum sülfatla tedavi edilenlerle kontrol grubu arasında önemli bir fark yoktu ($p>0.05$). Benzer olarak Roffe ve arkadaşları (19) akut miyokard infarktüsli hastaların Holter kayıtlarında kalp bloğu ve ventriküler aritmi sıklığına intravenöz magnezyum infüzyonunun önemli bir etkisi olmadığını fakat mortaliteyi azalttığını tespit ettiler.

Ülkemizde Nurözler ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada (25), koroner by-pass olan hastalarda magnezyum sülfatın atrial fibrilasyon sıklığını azalttığını bildirmişlerdir.

Başka bir çalışmada (20), magnezyumla tedavi edilmiş gruplarda mortalitede azalma, nonsustained venriküler taşikardide artma tespit edildi. Bundan dolayı magnezyumun mortaliteyi azalttığı fakat antiaritmik özelliği olmadığı düşünülebilir.

Magnezyumla birlikte trombolitik tedavi almış grubun klinik özelliklerinin ve sonuçlarının mukayesesinde, aritmi sıklığınının benzer olduğu.kalp yetmezliği gelişmediği ve hiç ölüm olmadığı gözlemlendi. Bizim streptokinaz grubumuz küçük ve yaşlan daha gençti. Bu sonuçlar trombolitik tedavi yapılan gruplarda magnezyumun ilave bir faydası olmadığı düşüncesiyle aynıydı (10,15,20).

Magnezyumun mortaliteyi etkileme mekanizması açık olarak bilinmemektedir. Magnezyumun koroner, sistemik ve pulmoner vazodilatatör, miyokardiyal protektif özellikli kalsiyum antagonisti olduğu düşünülüyor (7). Deneysel çalışmalarda elektro fizyolojik antiaritmik özelliği (21), reperfüzyondan sonra hemostatik profilin düzeldiği, endotelin-1 ve fibronektin seviyesinde azalma olduğu belirtildi (22). Magnezyumun in vitro ve sağlıklı kişilerde trombosit inhibitör ve antiagregan etkilen bildirildi (23,24). Deneysel araştırmalarda magnezyum erken verildiği zaman infarkt alanını azalttığı ve iskemi ve lezyon alanını daralttığı gösterilmiştir (14,16,17).

Sonuç olarak magnezyum, trombolitik tedavi için uygun olmayan hastalarda miyokard infarktüsünden sonra hastaların infarktüs alanında, mortalitede ve kalp yetmezliği sıklığında önemli ölçüde azalma sağlar.

KAYNAKLAR-

1. Gruppo Italiano per lo Studio della streptochinasi nell'Infarto Miocardico (GISSI-I). Effectiveness of intravenous thrombolytic treatment in acute myocardial infarction. *Lancet* 1986; 1:397-401.
2. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. Randomized trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction:ISIS-2, *Lancet* 1988; 349-60.
3. Cragg DR, Friedman HZ, Bonema JD, Jaiyesimi IA, Ramos RG, Timmis Gc, O'Neill WW. Outcome of patients with acute myocardial infarction who ineligible for thrombolytic therapy. *Ann Int Med* 1991; 1 15:173-7.
4. Bigger J, Fleiss J, Kleiger R. et al. The relationships among ventricular arrhythmias, left ventricular dysfunction, and mortality in two-years after myocardial infarction. *Circulation* 1984, 68:250-8.
5. Mukharji J, Rude RE, Poole K, et al. MILIS study group. Risk factors for sudden death after myocardial infarction: Two year follow-up. *Am J Cardiol* 1984; 54:3 1-6.
6. Ryzem E, Ekayam U, Rude RK. Low blood mononuclear cell magnesium in intensive cardiac care unit patients. *Am Heart J* 111,475-88.
7. Woods KL. Possible pharmacological actions of magnesium in acute myocardial infarction. *Br J Clin Pharmacol* 1991; 32:3-10.
8. Shechter M, Hod H, Chouraqui P, Kaplinsky E, Rabinowitz B. Magnesium therapy in acute myocardial infarction when patients are not candidates for thrombolytic therapy. *Am J Cardiol* 1995 Feb.; 15. 75(5). 321-3.
9. Woods KL, Fletcher S. Long-term outcome after intravenous magnesium suspected acute myocardial infarction: the second Leicester Intravenous magnesium Intervention Trial (LIMIT-2) *Lancet*. 1994 Apr 2.343(8901).816-9.
10. ISIS-4: a randomised factorial trial assessing early oral captoprilforal mononitrate, and intravenous magnesium sulphate in 58,050 patients with suspected acute myocardial infarction. ISIS-4 (Fourth International study of Infarct survival) Collaborative Group. *Lancet*. 1995 Mar 18. 345(8951). 669-85.
11. Antman EM, Samuel A. Magnesium in acute myocardial infarction: Overview of available evidence. *Am Heart J*. 1996 Aug. 132 (pt 2 su). 487-95.
12. Nomenclature and criteria for diagnosis of ischemic heart disease. *Circulation* 1979; 59:607-9.

13. Wagner G, Freye C, Palmeri S. Evaluation of a QRS scoring system for estimating of a myocardial infarction size. I. Specificity and observer agreement. *Circulation* 1982; 65: 342-7.
14. Herzog WR, Schlossberg ML, MacMurdy KS, Edenbaum LR, Gerber MJ, Vogel RA, Serebruany VL. Timing of magnesium therapy affects experimental infarct size. *Circulation* 1995 Nov.; 192(9): 2622-6.
15. Bhargava B, Chandra S, Agarwal VV, Kaul U, Vashishth S, Wash HS. Adjunctive magnesium infusion therapy in acute myocardial infarction. *Int J Cardiol* 1995 Nov.; 24, 52(2):95-9.
16. Bairos LF, Chagas AC, Da luz PL, Pileggi F. Magnesium treatment of acute myocardial infarction : effects on necrosis in an occlusion /reperfusion dog model. *Int J Cardiol* 1995 Jan.; 27. 48(1). 3-9.
17. Roth A, Kornowski R, Agmon Y, Vardinon N, Sheps D, Graph E, Burke M, Laniado S, Yust I. High-dose intravenous magnesium attenuates complement consumption after acute myocardial infarction treated by streptokinase.
18. Singh RB, Singh NK, Niaz MA, Sharma JP. Effect of treatment with magnesium and potassium on mortality and reinfarction rate of patients with suspected acute myocardial infarction. *Int J Clin Pharmacol Ther* 1996 May; 34(5). 219-25.
19. Roffe C, Fletcher S, Woods KL. Investigation of the effects of intravenous magnesium sulphate on cardiac rhythm in acute myocardial infarction. *Br Heart J* 1994 Feb.; 71(2). 141-5.
20. Thogersen AM, Johnson O, Wester PO. Effects of magnesium infusion on thrombolytic and non-thrombolytic treated patients with acute myocardial infarction. *Int J Cardiol* 1993 Apr.; 39(1). 13-22.
21. Yamamoto K, Bando S. Effects of verapamil and magnesium sulfate on electrophysiologic changes during acute myocardial ischemia and following reperfusion in dog : comparative effects of administration by intravenous and coronary sinus retroperfusion routes. *Angiology* 1996 Jun.; 47(6). 557-68.
22. Serebruany VL, Herzog WR, Schlossberg ML, Edenbaum LR, Gurbel PA. Hemostatic changes after early versus late intracoronary magnesium during acute myocardial infarction in swine. *J Cardiovasc Pharmacol* 1996 Dec; 28(6). 817-23.
23. Ravn HB, Vissinger H, Kristensen SD, Husted SE. Magnesium inhibits platelet activity- an in vitro study. *Thromb Haemost* 1996 Jul.; 76(1). 88-93.
24. Ravn HB, Vissinger H, Kristensen SD, Wennmalm A, Thygesen K, Husted SE. Magnesium inhibits platelet activity- an infusion study in healthy volunteers. *Thromb Haemost* 1996 Jun.; 75(6):939-44.
25. Nurözler F, Tokgözoğlu L, Paşaoğlu İ, et al. Atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery: Predictors and the role of MgSO4 replacement. *J Card Search* 1996; 11:421-7.
26. Oto A. Magnesium treatment in acute myocardial infarction: An unresolved consensus. *Eur Heart J* 1999; 20:86-8.