

# FORCERAD FIBRINOLYS SKADAR MYOKARDIET

## Magnesiumterapi skonsam vid hjärtinfarkt

**Forcerad fibrinolys saknar positiv effekt på de första dagarnas mortalitet i hjärtinfarkt och skadar myokardiet. Efter någon vecka blir dock effekten av öppnad koronarcirkulation tydlig och mortaliteten minskar. En reperfusionsskada kvarstår emellertid och påverkar mortaliteten senare. Magnesiumprofylax minskar eller upphäver reperfusionsskadan och kan därmed reducera den slutliga mortaliteten med ca 20 procent. Andra behandlingsmöjligheter med samma målsättning prövas för närvarande.**

Med utgångspunkt i det sannolika antagandet att trombosbildning i koronarkärl utgör en huvudorsak till hjärtinfarkt infördes i slutet av 1970-talet sk trombolysbehandling. Efter vissa »barnsjukdomar», bl a i form av överkänslighetsreaktioner, har ett flertal stora multinationella undersökningar visat att fibrinolys gynnsamt påverkar mortaliteten [1].

Normgivande har framför allt den stora multinationella studien ISIS-2 varit [2] på grund av att man där kunnat jämföra effekten av en plasminogenaktivator dels i ett kontrollmaterial på ca 4 000 fall som icke behandlats specifikt, dels i ett material som behandlats med acetylsalicylsyra (ASA). Studien visade klart att både den använda plasminogenaktivatorn streptokinas (S) och

ASA signifikant minskade såväl 35-dagars- som ettårs- och tvåårsmortaliteten. Effekterna av S och ASA var additiva, med en sammanlagd minskning av ca 42 procent av den obehandlade mortaliteten.

### Ökar blödningsbenägenheten

Fibrinolys ökar blödningsbenägenheten. Särskilt allvarligt är detta om hjärnans kärl har ålders- eller andra förändringar [3]. Frekvensen hjärnblödningar varierar med val av medel och eventuellt tillägg av antikoagulantia. Ett medeltal är möjligen 0,3 procent [1], men i en artikel nyligen anges siffran till 1 procent [4]. Denna risk har emellertid ansetts så liten att fibrinolys borde vara obligatorisk vid misstänkt hjärtinfarkt [5]. Det faktum att 12,5 procent av de patienter som får hjärtinfarkt dör kan ju också uttryckas så, att 87,5 procent överlever, ofta med god bibehållen funktion [2] (Figur 1). Det är otillfredsställande att utsätta dessa patienter för de risker som en fibrinolysbehandling innebär om behandlingen inte förbättrar hjärtfunktionen, vilket man inte har kunnat visa.

Att forcerad fibrinolys tvärtom skadar myokardiet visas av den ökade mortaliteten under den första behandlingsdagen, en ökning som är signifikant i större material [1]. I samma riktning talar Galløes och Graudals påpekande [6] att i den italienska studien GISSI, som omfattade ca 12 000 patienter av vilka hälften behandlades med fibrinolys, mortaliteten efter tre månader var uppe i samma nivå som den för de obehandlade. De behandlade hade också dubbelt så hög frekvens av angina pectoris.

I ISIS-2 var tendensen beträffande mortaliteten likartad, men inte tydlig förrän efter ett år. Vi har dock, med ledning av tillgängliga siffror, räknat ut att mortaliteten mellan ett och två år var signifikant högre ( $2P < 0,001$ ) hos de behandlade patienterna än hos de obehandlade. Det är tankeväckande att uppföljningen avbröts när denna tendens blev synlig.

### Reperfusionsskada

Den skada som orsakas av fibrinolys är en sk reperfusionsskada, vilket

### DEBATT

**”Det faktum att 12,5 procent av de patienter som får hjärtinfarkt dör kan ju också uttryckas så, att 87,5 procent överlever, ofta med god bibehållen funktion. Det är otillfredsställande att utsätta dessa patienter för de risker som en fibrinolysbehandling innebär om behandlingen inte förbättrar hjärtfunktionen, vilket man inte har kunnat visa.”**

har diskuterats tidigare i Läkartidningen av Emanuelsson och Währborg [7]. Denna skada, som senare endast delvis kan repareras, beror på av fibrinolysen förstärkta intramurala blödningar och akut inflammation. Den senare orsakas av aktiverade leukocyter och resulterar bl a i frisättning av fria syreradikaler [8], cytokiner [9] och endotelin [10]. Endotelin är ett av de starkast kärlkontraherande ämnen man känner till. Dess antidot är NO (kväveoxid), som emellertid snabbt inaktiveras av den ökade blödningen i myokardiet. Blödningen förlänger därför den anoxiska fasen, som också påverkas av inflammatoriskt ödem vilket komprimerar kapillärerna.

Hur länge fibrinolysen medför förbättringar av mortalitet och funktion tycks variera och påverkas troligen av adjungerande behandling.

### Magnesiums effekter

Att magnesium har effekter som bör vara gynnsamma vid behandling av hjärtinfarkt har länge varit känt. Dyckner visade text i sin avhandling 1979 [11] att magnesiumbrist är vanligt i ett kardiologiskt material och är relaterat till förekomsten av arytmier. Intravenöst tillfört magnesium har använts för att undertrycka ventrikulära arytmier [12]. Vidare minskar supranormala blodkoncentrationer såväl pulmonal

### Författare

CARL G NILSSON

överläkare, fd klinikchef, rehabiliteringsmedicinska kliniken, Hudinge sjukhus; för närvarande verksam vid enheten för tillämpad biokemi, Kliniskt forskningscentrum NOVUM, Hudinge sjukhus

HENRIK LAGERLÖF

professor emeritus (internmedicin), Karolinska institutet, Stockholm.

och koronar resistens [13] som ansträngningsangina och instabil angina pectoris [14]. Magnesium minskar också trombocyt-aggregation och disintegrerar trombocyt-tromber [15]. En del av ovan angivna verkningar torde bero på frisättning av prostacyclin, en av kroppens viktigaste försvarsmekanismer mot intravasal trombbildning.

Magnesiumbrist hos bl a råttor ger myokardskador som kännetecknas av leukocyt-/makrofagaktivering och förhöjda cirkulerande nivåer av inflammatoriska cytokiner, som interleukin-1, interleukin-6 och TNF- $\alpha$  (tumörnekrosfaktor alfa), vilket resulterar i endotelinaktivering och myokardis kemi [16].

Mot denna bakgrund är det naturligt att magnesium med framgång prövats vid hjärtinfarkt. Bland de första att studera effekterna av magnesiumbehandling var den danska gruppen kring HS Rasmussen [17].

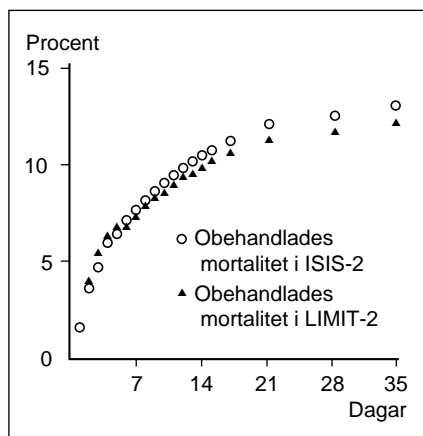
Efter honom har Horner gjort en meta-analys av åtta mindre studier [18]. Den visade en mortalitetssänkning med en oddsratio på 0,5 med 95 procents konfidensintervall (0,28–0,73; P 0,0006).

Det finns också en mönstergill mindre studie från Leicester (LIMIT-2) på ca 2 600 infarktpatienter, av vilka hälften fått magnesium tidigt [19]. Dess styrka ligger i en enhetlig övrig behandling på ett och samma sjukhus och en 99,5-procentig uppföljning under fyra år uppvisande en kontinuerlig förbättring av mortaliteten under denna tid, vilket talade för räddning av myokard. I denna studie var mortaliteten hos kontrollerna 10,3 procent; hos de magnesiumbehandlade 7,8 procent. Detta betyder en reduktion av mortaliteten med 2,5 procent efter 28 dagar, dvs av samma storleksordning som setts vid streptokinasbehandling i den normgivande ISIS-2-studien [2].

### Mortalitetens tidsförlopp

Mortalitet är ett ensidigt sätt att mäta ett medels effektivitet. I LIMIT-2-studien framhålls att frekvensen vänsterkammarsvikt minskade med 25 procent hos de behandlade (konfidensintervall 7–39 procent). Även ventrikulär takykardi och ventrikelflimmer minskade – oddsratio 0,51 (konfidensintervall 0,34–0,78; P = 0,0008) – i Horners material. Liknande siffror har redovisats av Shechter och medarbetare för patienter som inte lämpat sig för fibrinolytbehandling [20].

Vi har med ledning av uppgifter i LIMIT-2 [19] och ISIS-2 [2] analyserat mortalitetens tidsförlopp vid behandling med magnesium (Mg), streptokinas (S) och acetylsalicylsyra (ASA) (Figur 2). Magnesiumeffekten är störst under tredje dagen och blir efter någon



Figur 1. Mortaliteten hos obehandlade patienter i ISIS-2 respektive LIMIT-2.

vecka konstant. Detta stämmer med magnesiums antioxidativa och antiinflammatoriska effekter på reperfusionen. S har en negativ effekt första dagen. Denna effekt är signifikant i större material. Den positiva effekten stiger successivt till mitten av andra veckan för att därefter ligga konstant och bli likvärdig med magnesiums. Resultatet stämmer väl överens med vad man vet både om magnesiums effekt på reperfusion [21–22] och om streptokinas betydelse för att öppna koronarartererna [23].

Våra studier bekräftar den uppfattning som uttrycks i såväl LIMIT-2 som ISIS-2, nämligen att Mg, S och ASA har additiva effekter. Tydligt har de också delvis olika angreppspunkter.

Med utgångspunkt i skadeverkningarna på myokardiet under den av streptokinas forcerade reperfusionsfasen, vilka yttrar sig i senare ökade mortalitet hos behandlade (Figur 2), anser vi det etiskt otillfredsställande att använda

trombolysbehandling utan att först söka mildra reperfusions-skadan. Magnesium har denna effekt om det ges före fibrinolysen, inte efter som i ISIS-4 [24]. Slutsatsen i ISIS-4 (där Mg gavs flera timmar efter fibrinolysen), nämligen att Mg inte har någon positiv effekt, har nyligen kritiserats kraftigt [25].

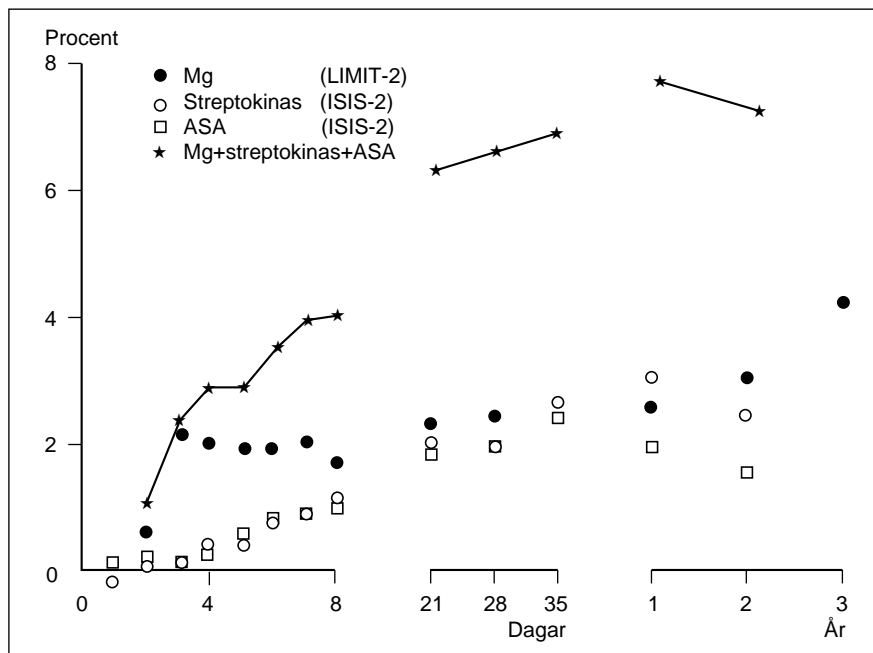
Vi anser att man genom att använda Mg, ASA och S på rätt sätt skulle kunna minska mortaliteten ytterligare, med ca 20 procent.

### Skadeverkningarna måste begränsas

Tiden är nu mogen att i stor skala testa den ofarliga, billiga och från obstetrikens välkända magnesiumbehandling, samt utreda vilka ytterligare möjligheter som kan finnas för att minimera de reperfusions-skador som fibrinolytbehandling kan ge de patienter som också behöver fibrinolyt. Att detta inte gäller alla med misstänkt hjärtinfarkt framgår av kända kontraindikationer, liksom av det faktum att en del infarkter, som Leif Erhardt påpekat [26], inte beror på koronartrombos.

Utöver den påvisade effekten av magnesium kan vi snart förvänta oss klinisk användning av andra ofarliga behandlingar riktade mot reperfusionsgenererad myokardskada. Hit hör t ex allopurinol [27], effektiva radikalfångare som liponsyra och dess reducerade

Figur 2. Reducerad mortalitet i procent vid olika tidpunkter avseende på olika sätt behandlade patienter i LIMIT-2 respektive ISIS-2. Alla effekter är lika med placebomortalitet minus mortalitet efter behandling. Obehandlades mortalitet i båda studierna är jämförbar. Effekten av kombinerade behandlingar (Mg + streptokinas + ASA) kan kalkyleras eftersom effekterna är additiva.

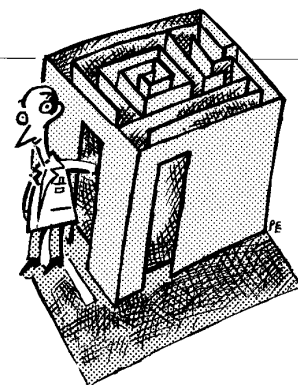


form dihydroliponsyra [28], endotelin-receptorblockerare som t ex bosentan [29], L-arginin [30] samt endotelinantikroppar [31]. Alla dessa kan förväntas minska risken för reperfusionsskador orsakade av såväl spontan som farmakainducerad fibrinolys.

## Referenser

- Appleby P, Baigent C, Collins R, Flather M, Parish S, Pero R. Fibrinolytic Therapy Trialists' (FTT) Collaboratory Group. Indications for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction: collaborative overview of early mortality and major morbidity results from all randomized trials of more than 1 000 patients. *Lancet* 1994; 343: 311-22.
- ISIS. Clinical Trial Service Unit, Department of cardiovascular medicine, Radcliffe Infirmary, Oxford. Randomized trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17 187 cases of suspected myocardial infarction: ISIS-2. *Lancet* 1988; 2: 349-60.
- The Multicenter Acute Stroke Trial – Europe Study Group. Thrombolytic therapy with streptokinase in acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 1996; 3: 145-50.
- Joint Efficacy Comparison of Thrombolytics. Randomized, doubleblind comparison of reteplase double-bolus administration with streptokinase in acute myocardial infarction (INJECT): trial to investigate equivalence. *Lancet* 1995; 346: 329-36.
- »Människor dör i onödan» [intervju med professor Björn Beermann, Läkemedelsverket]. *Svenska Dagbladet* 1995 maj 15; del 1:11.
- Galløe AM, Graudal NA. Magnesiumbehandling av patienter med akut myokardiefarkt. *Ugeskr Laeger* 1995; 157: 437-40.
- Remuzzi G, Benigni A. Endothelins in control of cardiovascular and renal function. *Lancet* 1993; 342: 589-93.
- Wang QD. Endothelin and nitric oxide in coronary vascular regulation with special reference to myocardial ischemia/reperfusion injury [dissertation]. Stockholm: Karolinska institutet, 1996.
- Weglicki WB, Phillips TM, Freedman AM, Cassidy MM, Dickens BF. Magnesium-deficiency elevates circulating levels of inflammatory cytokines and endothelin. *Mol Cell Biochem* 1992; 110: 169-73.
- Rasmussen HS, McNair P, Nørregård P, Backer V, Lindeneg O, Balslev S. Intravenous magnesium in acute myocardial infarction. *Lancet* 1986; 1: 234-6.
- Horner SM. Efficacy of intravenous magnesium in acute myocardial infarction in reducing arrhythmias and mortality. *Circulation* 1992; 86: 774-9.
- Woods KL, Fletcher S. Long-term outcome after intravenous MgSO<sub>4</sub> in suspected acute myocardial infarction: the second Leicester intravenous magnesium intervention trial (LIMIT-2). *Lancet* 1994; 343: 816-9.
- Shechter M, Hod H, Chouraqui P, Kaplinski E, Rabinowitz B. Magnesium therapy in acute myocardial infarction when patients are not candidates for thrombolytic therapy. *Am J Cardiol* 1995; 75: 321-3.
- ISIS-4: A randomized factorial trial assessing early captopril, oral mononitrate and intravenous magnesium sulphate in 58 050 patients with acute myocardial infarction. *Lancet* 1995; 345: 669-85.
- Antman EM. Magnesium in acute MI timing is critical [editorial]. *Circulation* 1995; 92: 2367-72.
- Akizuki S, Yoshida S, Chamberts DE, Eddy JE, Parmley LF, Yellon DM et al. Infarct size limitation by the xanthine oxidase inhibitor allopurinol in closed-chest dogs with small infarcts. *Cardiovasc Res* 1985; 19: 686-92.
- Haramaki N, Packer L, Assadnazari H, Zimmer G. Cardiac recovery during post-ischemic reperfusion is improved by combination of vitamin E with dihydrolipoic acid. *Biochem Biophys Res Commun* 1993; 196(3): 1101-7.
- Li XS, Wang QD, Pernow J. Beneficial effects of the endothelin receptor antagonist bosentan in preventing myocardial and endothelial injury following ischemia/reperfusion in the rat. *Eur J Pharmacol* 1995; 283: 161-8.
- Weyrich AS, Ma XI, Lefer AM. The role of L-arginine in ameliorating reperfusion injury after myocardial ischemia in the cat. *Circulation* 1992; 86: 276-88.
- Watanabe T, Suzuki N, Shimamoto N, Fujino M, Imada A. Endothelin in myocardial infarction. *Nature* 1990; 344: 114.

*En fullständig referenslista kan rekvideras från CG Nilsson, KFC NOVUM, Huddinge sjukhus, 141 86 Huddinge.*



**enligt  
min  
erfarenhet**

## Läkartidningens serie 1990–1992 i särtryck

När konsensus saknas om hur läkaren bör behandla, spelar den beprövade erfarenheten stor roll. Det 48-sidiga häftet innehåller 32 korta, praktiskt inriktade artiklar med anknytning till vårdens vardag och vänder sig till alla kliniskt verksamma läkare. Förutom diagnostik med terapi speglas goda exempel på prevention, ledningsfrågor och administration.

Pris 55 kr. Vid 11–50 ex 50 kr, vid högre upplagor 47 kr/ex.

Beställ här:

..... exemplar av  
Enligt min erfarenhet

Namn .....

Adress.....

Sändes till Läkartidningen,  
Box 5603, 114 86 Stockholm

Märk gärna kuvertet med  
»Enligt min erfarenhet»

Beställning per fax:  
08-20 76 19