

## بررسی تأثیر سولفات منیزیم در بهبود پیش آگهی بیمارستانی بیماران مبتلا به انفارکتوس حاد میوکارد توأم با ST elevation

دکتر فرزاد امامی\*

### چکیده:

در جریان انفارکتوس، منیزیم داخل سلولی میوکارد کاهش می یابد. از این رو استفاده از سولفات منیزیم تزریقی می تواند بعنوان یک روش درمانی مورد استفاده قرار گیرد. اما میزان و نوع اثرات آن در پرده ابهام می باشد که برای بررسی آنها این مطالعه با هدف تعیین تأثیر سولفات منیزیم در پیش آگهی داخل بیمارستانی بیماران مبتلا به انفارکتوس حاد میوکارد طراحی شده است.

تعداد ۶۰ بیمار مبتلا به AMI در دو گروه مساوی به طور تصادفی تقسیم شدند. در یک گروه سولفات منیزیم بصورت وریدی با دوز ۸ mmol در طی ۵ دقیقه اول و به دنبال آن ۶۵ mmol در عرض ۲۴ ساعت بعد تزریق گردید و در گروه دیگر با میزان مساوی سرم دکستروز ۵٪ (پلاسبو) تزریق شد. دو گروه از لحاظ مرگ و میر داخل بیمارستانی، آریتمی های بطنی و کسر خروجی (Ejection Fraction) مورد مقایسه قرار گرفتند.

فراوانی وجود آریتمی بطنی در گروه درمانی و پلاسبو به ترتیب ۷ نفر (۳/۲۳٪) و ۱۹ نفر (۳/۶۳٪) بود که از نظر آماری اختلاف معنی دار بود (P=0.002). همچنین فراوانی مرگ در گروه درمانی و پلاسبو به ترتیب یک نفر (۳/۳٪) و ۶ نفر (۳/۱۳٪) بود که اختلاف معنی دار نبود (P=0.177). در مورد EF نیز میانگین آن در گروه درمانی و پلاسبو به ترتیب ۳/۵۴٪ و ۵/۴۶٪ بوده و بر اساس آزمون آماری این اختلاف معنی دار بود (P=0.003).

نتایج این مطالعه نشان داد که داروی سولفات منیزیم وریدی در کاهش آریتمی های بطنی پس از انفارکتوس حاد میوکارد مؤثر بوده و همچنین EF را نیز بطور مشخص افزایش می دهد. در مورد فراوانی مرگ و میر، با وجود کاهش آن در گروه درمانی، این مقدار کاهش از نظر آماری معنی دار نبود.

**کلید واژه ها:** آریتمی / انفارکتوس حاد میوکارد / سولفات منیزیم / مرگ و میر بیمارستانی

### مقدمه:

اهمیت وافری برای انتخاب و بکار بردن روش های درمانی جدید و مناسب ایجاد می نماید (۱).

از جمله حوادث پاتولوژیک در طی AMI، کاهش مقدار منیزیم داخل سلولی است که نقش عمده ای در فرایندهای فیزیولوژیک سلول های میوکارد ایفا می کند (۱، ۲). از اینرو تجویز منیزیم برای بیماران پرخطر مبتلا به AMI تئوری مناسبی جهت درمان و کاهش عوارض AMI می باشد. البته چون هایپرمی منیزی می با ایجاد وازودیلاتاسیون عمومی می تواند موجب افت فشار خون و در نتیجه افزایش خطر

انفارکتوس حاد میوکارد (AMI) یکی از شایعترین تشخیص ها در بیماران بستری در بیمارستانهای کشورهای صنعتی می باشد (۱). AMI عموماً زمانی رخ می دهد که جریان خون کرونری بطور ناگهانی توسط یک انسداد ترومبوتیک مختل شده، قسمتی از میوکارد دچار انفارکتوس حاد گردد (۲). میزان بالای مرگ و میر AMI (۳۰٪) و عوارض حادی مانند انواع آریتمی ها و نقایص مکانیکی قلبی و از طرف دیگر محدودیت روش های درمانی موجود،

\* استادیار گروه داخلی - قلب و عروق دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی همدان

آنالیز قرار گرفت. در ضمن بیمارانی که در بدو مراجعه افت فشار خون سیستولی کمتر از ۱۰۰ میلی متر جیوه یا شواهدی به نفع نارسائی کلیه داشتند از مطالعه خارج شدند.

### نتایج:

در ۶۰ بیماری که بطور تصادفی انتخاب شده بودند ابتدا متغیرهای زمینه ای و مستقل مطالعه جهت اطمینان در دو گروه درمانی و پلاسبو مورد آنالیز و مقایسه قرار گرفتند.

از نظر جنسی در گروه درمانی ۱۲ نفر (۴۰٪) مرد و ۱۸ نفر (۶۰٪) زن بودند و در گروه پلاسبو نیز ۱۴ نفر (۴۶٪) مرد و ۱۶ نفر (۵۳٪) زن بودند. این اختلاف بر اساس آزمون آماری معنی دار نبود ( $P=0.795$ ). همچنین میانگین سن در گروه درمانی  $61/6 \pm 21/5$  سال و در گروه پلاسبو  $57/6 \pm 22/7$  سال بود که بر اساس آزمون آماری اختلاف معنی داری نداشتند ( $P=0.795$ ).

از ۳۰ بیمار گروه درمانی، ۵ نفر سیگاری، ۷ نفر دیابتیک، ۱۰ نفر فشار خونی بودند و ۱۲ نفر هایپرلیپیدمی داشتند. در گروه پلاسبو نیز ۷ نفر سیگاری، ۹ نفر دیابتیک، ۱۱ نفر فشار خونی بودند و ۱۳ نفر هایپرلیپیدمی داشتند که اختلاف دو گروه از این نظر براساس آزمونهای آماری معنی دار نبود ( $P>0.05$ ).

در خصوص انواع MI در دو گروه نیز بیشترین نوع در گروه درمانی و پلاسبو نوع قدامی (Anterior) بوده که برترتیب ۱۹ نفر (۶۳٪) و ۱۶ نفر (۵۳٪) را به خود اختصاص داده بود. لذا اختلاف بین دو گروه در نوع AMI نیز معنی دار نبود ( $P=0.728$ ).

از لحاظ مصرف استرپتوکیناز نیز در گروه درمانی ۱۱ نفر (۳۶٪) و در گروه پلاسبو ۸ نفر تحت درمان با استرپتوکیناز قرار گرفتند. فراوانی مصرف این دارو در دو گروه بر اساس آزمون آماری اختلاف معنی داری را نشان نداد ( $P=0.29$ ).

در گروه درمانی ۱۷ بیمار در طبقه بندی Killip در کلاس I، ۸ نفر در کلاس II و ۵ نفر در کلاس III بودند. در گروه پلاسبو نیز ۱۶ نفر در کلاس I، ۱۰ نفر در کلاس II و ۴ نفر در کلاس III بودند. هیچکدام از بیماران مورد مطالعه در کلاس IV نبودند، لذا اختلاف دو گروه از لحاظ طبقه بندی Killip معنی دار نبود ( $P>0.05$ ).

در این مطالعه فراوانی همه انواع آریتمی بطنی در دو

شوک و نارسایی قلبی و از طرف دیگر برادیکاردی و اختلال هدایت شود. در این مطالعه میزانی از انفوزیون منیزیم استفاده شد که در مطالعات دیگر اثبات شده بود که باعث این عوارض نمی شود ( $65\text{mmol/d}$ ).

لذا به منظور بررسی صحت و سقم این تئوری و ارزیابی مزایا و معایب این روش درمانی این مطالعه با هدف تعیین تأثیر سولفات منیزیم در پیش آگهی بیمارستانی بیماران مبتلا به انفارکتوس حاد میوکارد طراحی شد.

### روش کار:

در این مطالعه دو سویه کور که از نوع clinical trial بود از بین بیماران بستری شده در بخش قلب بیمارستان اکباتان همدان در سال ۱۳۸۱، ۶۰ بیمار که دارای معیارهای مورد نظر STEMI بودند، به طریق نمونه گیری در دسترس انتخاب شده و به طور تصادفی در گروه های ۳۰ نفری A و B قرار گرفتند. برای گروه A رژیم درمانی سولفات منیزیم بصورت وریدی با دوز  $8\text{mmol}$  در طی ۵ دقیقه و به دنبال آن  $65\text{mmol}$  در عرض ۲۴ ساعت، بلافاصله پس از بستری بیماران بصورت محلول با دکستروز ۵٪ تجویز شد. برای گروه B به همین میزان دکستروز ۵٪ خالص به عنوان پلاسبو تزریق شد. سپس بیماران از نظر سه متغیر وابسته مورد ارزیابی قرار گرفتند: ۱- مانیتورینگ بیمار از نظر وجود آریتمی های بطنی توسط پرستار بخش (با حذف تورش مشاهده گر) ۲- اکو کاردیوگرافی و تعیین کسر خروجی (Ejection Fraction) در هنگام ترخیص ۳- تعیین میزان مرگ و میر بیماران در طی بستری در بیمارستان.

از آریتمی های بوجود آمده توسط سر پرستار شیفت مربوطه که تسلط کافی به انواع آریتمی ها داشت نمونه گرفته شد سپس توسط شخص سومی که از دریافت یا عدم دریافت منیزیم بی اطلاع بود بررسی شد. اکوکاردیوگرافی ها نیز توسط یکدستگاه و توسط پزشک معالج بدون آنکه از دریافت منیزیم اطلاع داشته باشد انجام شد.

بیمارانی وارد این مطالعه شدند که اولین مورد MI آنها بود. چون بیماران بطور تصادفی در دو گروه قرار گرفتند از لحاظ سن، جنس و داروهای که در زمان بستری دریافت کردند تفاوت معنی داری بین دو گروه نبود. بیماران تا زمان ثابت شدن علائم همودینامیک در CCU تحت مونیتور بودند. در انتها نتایج دو گروه A و B از نظر سه متغیر فوق مقایسه و با کمک آزمونهای آماری t-student و  $\chi^2$  مورد

میزان بروز آن در گروه درمانی نسبت به گروه پلاسبو کاهش نشان داد، ولی این اختلاف از نظر آماری معنی دار نبود. در مقایسه با سایر کتب و مطالعات در خصوص آریتمی VT و PVC مشابه نتایج این مطالعه به دست آمده است (۳، ۵، ۶). با وجود اینکه موارد مرگ در گروه درمانی از گروه پلاسبو کمتر بود، ولی این کاهش از نظر آماری معنی دار نبود و نشان دهنده این است که داروی سولفات منیزیم اثر چشمگیری در کاهش مرگ و میر بیمارستانی AMI نداشته است ولی در مطالعه Shechter و همکارانش میزان بروز مرگ بیمارستانی AMI در گروه درمانی به طور معنی داری کمتر از گروه پلاسبو بوده است (۶). در تحقیقی که Gustein و همکاران در سال ۱۹۸۸ انجام دادند به این نتیجه رسیدند که منیزیم تأثیری در کاهش مورتالیتی پس از AMI ندارد که نتایج این مطالعه نیز با مطالعه حاضر همخوانی دارد (۷).

میزان (Ejection Fraction) نیز همانند سایر مطالعات (۳، ۸، ۹) در گروه درمانی از گروه پلاسبو بیشتر بود که حاکی از اثر داروی سولفات منیزیم در بهبود عملکرد قلب می باشد. در مطالعه ISIS-4 بیمارانی که بعد از AMI منیزیم دریافت کرده بودند بیشتر از گروه پلاسبو، دچار بلوک درجه ۲ و درجه ۳ قلبی، نارسایی قلبی و مرگ ناشی از شوک کاردیوژنیک شده بودند که این کاملاً برخلاف آمار مطالعه حاضر و بعضی دیگر از مطالعات می باشد (۱۰). بررسی علت این موضوع نیز مشخص شد که عامل مهم در این میان دوز منیزیم تجویز شده بوده است، بطوریکه در مطالعه ISIS-4 بیمارانی 80mmol در روز سولفات منیزیم دریافت کرده بودند و در سایر مطالعاتی نیز که بیمارانی بیشتر از 65mmol در روز منیزیم دریافت کرده بودند، عوارض ناشی از منیزیم بالاتر بوده است.

با وجود اینکه در برخی مطالعات بر بی اثر بودن این دارو تأکید شده است (۷، ۸، ۱۰) اما در مجموع همانطور که در این مطالعه نیز مشخص شده است پژوهشهای متعددی مؤثر بودن آن را نشان داده اند. لذا پیشنهاد می گردد از سولفات منیزیم بطور روتین در بهبود بیمارانی مبتلا به AMI استفاده گردد.

#### منابع:

1. Harrison TR, Fauci AS. Harrison's principle of internal medicine. 14th ed. NewYork: McGraw-Hill, 1998.
2. Braunwald E, Antman EM, Barold SS.

گروه تحت درمان با سولفات منیزیم ۷ نفر (۲۳/۳٪) و در گروه پلاسبو ۱۹ نفر (۶۳/۳٪) بدست آمد که تفاوت بدست آمده از نظر آماری معنی دار می باشد (P=0.002). از نظر نوع آریتمی نیز مشخص گردید آریتمی انقباض زودرس بطنی (PVC) تفاوت معنی دار آماری با مصرف دارو دارد (P=0.001). چنین ارتباطی در مورد فیبریلاسیون بطنی (VF) و تاکیکاردی بطنی (VT) نیز مشخص گردید. اما تفاوت آماری در مورد سایر انواع آریتمی ها اثبات نشد. در مورد مقایسه دو گروه از نظر تفاوت در میزان Ejection Fraction ملاحظه گردید میانگین EF در گروه درمانی ۵۴/۳٪ و در گروه پلاسبو ۴۶/۵٪ می باشد که از نظر آماری معنی دار است (P=0.003).

از نظر فراوانی مرگ و میر، ۵ بیمار در طی بستری در بیمارستان فوت نمودند. که ۴ بیمار (۱۳/۳٪) در گروه پلاسبو و یک نفر (۳/۳٪) در گروه درمانی قرار داشت، اما این تفاوت از نظر آماری معنی دار نبود (P=0.177). در طی تجویز سولفات منیزیم هیچکدام از بیمارانی دچار عوارضی که بتوان آنرا به سولفات منیزیم منسوب کرد پیدا نکردند.

#### بحث:

آنالیز داده های کسب شده نشان داد که میزان بروز آریتمی های بطنی در گروه درمانی نسبت به گروه شاهد به میزان معنی داری کاهش داشته است. در مطالعه ای که Parika و همکارانش در سال ۱۹۹۹ بر روی ۵۹ بیمار انجام دادند نیز ضربانهای زودرس بطنی (PVC) و تاکیکاردی بطنی (VT) بطور معنی داری در گروه درمانی از گروه شاهد کمتر بود (۳). همچنین در مطالعه Smith و همکاران بر روی ۱۹۴ بیمار میزان آریتمی در گروه شاهد ۴۰٪ و در گروه درمانی ۲۷٪ بود که از لحاظ آماری اختلاف دو گروه معنی دار بود (P=0.04). این آمار و نتایج با مطالعه حاضر همخوانی دارد (۴).

از نظر نوع آریتمی ها همانگونه که بیان گردید، بروز تاکیکاردی بطنی (VT)، فیبریلاسیون بطنی (VF) و انقباض زودرس بطنی (PVC) بطور معنی داری در گروه درمانی کاهش داشته است. در انواع فیبریلاسیون دهلیزی (AF)، بلوک کامل قلبی (CHB) و انقباض زودرس دهلیزی (PAC) فراوانی در دو گروه کاملاً یکسان بود و در مورد سندرم گره سینوس بیمارگونه (SSS)، تاکیکاردی حمله ای دهلیزی (PAT) و ریتم اتصالی (Junctional) با وجود اینکه

- Heart disease. 6th ed. Vol 2. Philadelphia: W.B.Saunders, 2001.
3. Parika H, Toivonen L, Naukkarinen V. Decreases by magnesium of QT dispersion and ventricular arrhythmias in patients with acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 1999 Jan; 20(2): 111-20.
  4. Smith LF, Heagerty AM, Bing RF. Intravenous infusion of magnesium sulphate after acute myocardial infarction: effects on arrhythmias and mortality. *Int J Cardiol* 1986 Aug; 12(2): 175-83.
  5. Woods KL, Fletcher S. Long-term outcome after intravenous magnesium sulphate in suspected acute myocardial infarction: The second leicester intravenous magnesium intervention trial(LIMIT-2). *Lancet* 1994; 343:816.
  6. Shechter M, Hod H, Chouraqui P. Acute myocardial infarction without thrombolytic therapy: beneficial effects of magnesium sulphate. *Hurst* 1997 Jun; 22 (Suppl 1): 73-6
  7. Gustein DE, Fuster V. Pathophysiologic basis for adjunctive therapies in the treatment and secondary prevention of acute myocardial infarction. *Clin Cardiol* 1998 Mar; 21(3):161-8.
  8. Seelig MS, Elin RJ, Antman EM. Magnesium in acute myocardial infarction: still an open question. *Can J Cardiol* 1998 May; 14(5):745-9.
  9. Raghu C, Peddeswara R, Seshagiri R. Protective effect of intravenous magnesium in acute myocardial infarction following thrombolytic therapy. *Int J Cardiol* 1999 Aug; 71; 209-215.
  10. ISIS-4 collaborative Group . ISIS-4 : a randomized factorial trial assessing early oral coptpril , oral mononitrate, and intravenous magnesium sulphate in 58050 patients with suspected acute myocardial infarction. *Lancet* 1995, 345: 669-685.
  11. Rabbani LE, Antman EM. The role of magnesium therapy in acute myocardial infarction. *Clin Cardiol* 1996 Nov; 19(11):841-4.