
Metaanalyser, magnesium og akutt hjerteinfarkt

KOMMENTAR

KNUD LANDMARK

Email: k.h.landmark@ioks.uio.no

ÅSMUND REIKVAM

asmund.reikvam@ioks.uio.no

Institutt for farmakoterapi

Universitetet i Oslo

Postboks 1065 Blindern

0316 Oslo

Metaanalyser kan av ulike grunner gi upålitelige resultater. Publikasjonsskjevhet er en av dem. Som eksempel på slik skjevhet er blitt anført intravenøs magnesiumbehandling ved akutt hjerteinfarkt, hvor flere mindre studier og metaanalyser har vist gunstig effekt på dødeligheten, mens en stor, randomisert studie (ISIS-4) ikke kunne bekrefte dette. Imidlertid hadde ISIS4-studien svakheter som gjorde at magnesium ikke ble gitt under optimale forhold. I studien ble magnesium gitt sent i infarktforløpet og *etter* trombolytisk behandling. Postiskemisk myokardial dysfunksjon inntreffer i løpet av få minutter etter reperfusjon, og i dyreforsøk er det vist at den gunstige effekten av magnesium, er størst når det administreres før reperfusjon. Det råder fortsatt usikkerhet og uklarhet om magnesiumets potensial ved akutt hjerteinfarkt. Derfor er det nylig startet en stor internasjonal studie som sannsynligvis vil avklare dette spørsmålet.

Magnesiumbehandling ved akutt hjerteinfarkt er tidligere blitt omtalt i Tidsskriftet (1). Nylig hadde Ivar Sønbo Kristiansen en informativ leder i Tidsskriftet med tittelen *Metaanalyser – statistisk alkymi for det 21. århundre?* (2). Her anfører han noen kritiske merknader til metaanalyser, men også noen fordeler med slike analyser. Kristiansen er etter vår mening på tynn is når han refererer til en metaanalyse som har gitt upålitelige resultater på

grunn av formodet publikasjonsskjevhet. Han skriver: "Når metaanalyser som er bygd på mindre kliniske studier, følges opp med store, randomiserte undersøkelser, er konklusjonene ikke alltid de samme som i metaanalysen. Et klassisk eksempel er bruk av magnesium ved akutt hjerteinfarkt. En randomisert studie på 58 000 pasienter kunne ikke bekrefte den gunstige effekten man hadde funnet i en metaanalyse, formodentlig fordi den sistnevnte var utsatt for publikasjonsskjevhet."

Disse utsagnene er ikke i overensstemmelse med oppfatningen blant mange forskere på dette feltet. Snarere er det slik at når ISIS (International Study of Infarct Survival)-4-studien med sine 58 000 pasienter evalueres sammen med tidligere studier (1, 3 – 5), blir dette en illustrasjon på to av svakhetene ved metaanalyser som forfatteren diskuterer. Det ene er at metaanalyser kan bygge på en syntese av "epler" og "pærer", og det andre er at metaanalysens konklusjon kan bli diskutabel når den domineres av en enkelt, stor studie.

ISIS-organisasjonen, hvor en av oss (ÅR) hadde et betydelig engasjement, har fått et godt renommé pga. de nyskapende studiene som ble gjennomført i 1980-årene og tidlig i 1990-årene. Retrospektivt er det imidlertid lett å se at ISIS-4-studien, slik den endelige gjennomføringen ble, hadde svakheter som gjorde at magnesiumbehandlingen ikke ble gitt under optimale forhold. Studien hadde for øvrig en 2 · 2 · 2-faktoriell utforming der de andre behandlingsformene var mononitrat og ACE-hemmeren kaptopril.

Det mest problematiske ved ISIS-4-studien var at magnesium, i motsetning til i tidligere studier, ble gitt sent i forløpet av et akutt hjerteinfarkt, i gjennomsnitt åtte timer *etter* symptomdebut, og *etter* trombolytisk behandling, dvs. etter reperfusjon. Av de 30 % av pasientene i ISIS-4 som ikke fikk trombolysebehandling, ble vel halvparten randomisert til magnesium innen 12 timer etter symptomdebut (median sju timer).

Magnesium er blitt karakterisert som naturens fysiologiske kalsiumblokker. Forstyrrelser i hjertemuskelens kontraktile kraft (stunning) inntreffer i løpet av få minutter etter reperfusjon, og antas å være relatert til danning av frie oksygenradikaler, en ukontrollert økning av intracellulært kalsium og tap av høyenergetiske fosfater (6 – 8). I dyreforsøk er det funnet at postiskemisk myokardial dysfunksjon kunne dempes ved en økning av den ekstracellulære magnesiumkonsentrasjonen (8 – 12). Det terapeutiske vinduet for beskyttelse av myokardial dysfunksjon er sannsynligvis begrenset til de første par minuttene etter reperfusjon, og det er blitt hevdet at den gunstige effekten av magnesium er størst når midlet administreres *før* reperfusjon (7, 13 – 15). I dyreforsøk reduserte magnesium administrert *før* koronarokklusjon infarktstørrelsen med 50 % (etter 45 minutter), mens ingen effekt ble funnet ved sen reperfusjon (etter 90 minutter) (16).

I The Second Leicester Intravenous Magnesium Intervention Trial (LIMIT-2), som omfattet 2 316 pasienter innlagt med mistanke om et akutt hjerteinfarkt, var det en signifikant 24 % reduksjon i 28-dagersdødeligheten hos de magnesiumbehandlede pasientene, 7,8 % versus 10,3 % (4). I tillegg reduserte magnesium signifikant hyppigheten av venstre ventrikkelsvikt, med 25 %. Magnesium ble i denne studien administrert innen tre timer etter symptomdebut. Blant dem som fikk trombolytisk behandling (36 %), ble

magnesium gitt før denne behandlingen ble påbegynt. Pasientene ble deretter fulgt i gjennomsnittlig 2,7 år, og dødeligheten av iskemisk hjertesykdom og total død var da signifikant redusert med henholdsvis 21 % og 16 % (17). Resultatene fra LIMIT-2 er for øvrig i overensstemmelse med resultatene i flere mindre undersøkelser (1, 5).

På grunn av det anførte har det rådet en del uklarhet og usikkerhet om magnesiumets potensial ved et akutt hjerteinfarkt. Et enkelt, billig og potensielt effektivt behandlingsalternativ har ikke fått en optimal evaluering i kliniske studier. Derfor er det nylig startet en stor internasjonal magnesiumstudie ved akutt hjerteinfarkt (Magnesium in Coronaries, (MAGIC). Beregnet antall inkluderte pasienter er ca. 10 500. Behandling med magnesium intravenøst må påbegynnes innen seks timer etter symptomdebut og *før* eventuell trombolytisk behandling. Tre norske sykehus vil delta i undersøkelsen.

LITTERATUR

1. Landmark K. Magnesiumbehandling ved akutt hjerteinfarkt. Tidsskr Nor Lægeforen 1995; 115: 2268 – 70.
2. Kristiansen IS. Metaanalyser – statistisk alkymi for det 21. århundre? Tidsskr Nor Lægeforen 2000; 120: 2615.
3. ISIS-4: a randomised factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate, and intravenous magnesium sulphate in 58 050 patients with suspected acute myocardial infarction. Lancet 1995, 345: 669 – 85.
4. 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.
5. Teo KT, Yusuf S, Collins R, Held PH, Peto R. Effects of intravenous magnesium in suspected acute myocardial infarction: review of randomized trials. BMJ 1991; 303: 1499 – 503.
6. Bolli R, Jeroudi MO, Patel BS, Arouma OI, Halliwell B, Lai EK et al. Marked reduction of free radical generation and contractile dysfunction by antioxidant therapy begun at the time of reperfusion. Evidence that myocardial "stunning" is a manifestation of reperfusion injury. Circ Res 1989; 65: 607 – 22.
7. Bolli R. Mechanisms of myocardial "stunning". Circulation 1990; 82: 723 – 38.
8. du Toit EF, Opie LH. Modulation of severity of reperfusion stunning in the isolated rat heart by agents altering calcium influx at the onset of reperfusion. Circ Res 1992; 70: 960 – 7.
9. Borchgrevink PC, Bergan AS, Bakøy OE, Jynge P. Magnesium and reperfusion of ischemic rat heart as assessed by ³¹P-NMR. Am J Physiol

1989; 256: H195-H204.

10. Hara A, Matsumura H, Abiko Y. Beneficial effect of magnesium on the isolated perfused rat heart during reperfusion after ischaemia: comparison between pre-ischaemic and post-ischaemic administration of magnesium. *Naunyn-Schiedebergs Arch Pharmacol* 1990; 343: 100 – 6.
11. Herzog WR, Atar D. Magnesium and myocardial infarction. *Lancet* 1994; 343: 1285 – 6.
12. Atar D, Serebruany V, Poulton J, Godard J, Schneider A, Herzog WR. Effects of magnesium supplementation in a porcine model of myocardial ischemia and reperfusion. *J Cardiovasc Pharmacol* 1994; 24: 603 – 11.
13. Yano I, Milam DF, Alexander JC jr. Terminal magnesium cardioplegia: protective effect in the isolated rat heart model using calcium accentuated ischemic damage. *J Surg Res* 1985; 39: 529 – 34.
14. Opie LH. Myocardial stunning – are calcium antagonists useful? *Cardiovasc Drugs Ther* 1994; 8: 533 – 4.
15. Hearse DJ, Stewart DA, Braimbridge MV. Myocardial protection during ischemic cardiac arrest. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1978; 75: 877 – 85.
16. Leor J, Kloner RA. Does magnesium have a place in the therapy of acute myocardial infarction ? Significance of early vs. late reperfusion. 44th Annual Scientific Session, American College of Cardiology, March 19 – 22, New Orleans, Louisiana. *J Am Coll Cardiol* 1995; 28: 189A.
17. Woods KL, Fletcher S. Long-term outcome after intravenous magnesium sulphate in suspected myocardial infarction: the second Leicester Intravenous Magnesium Intervention Trial (LIMIT-2). *Lancet* 1994; 343: 816 – 9.

Publisert: 10. januar 2001. Tidsskr Nor Legeforen.

Opphavsrett: © Tidsskriftet 2026 Lastet ned fra tidsskriftet.no 29. mars 2026.