

SỬ DỤNG MAGNESIUM SULFATE PHÒNG NGỪA CO GIẬT TRONG TIỀN SẢN GIẬT NẶNG VÀ SẢN GIẬT

BS. Đào Thị Hải Yến, BS. CKI Bùi Quang Trung

Bệnh viện Mỹ Đức

GIỚI THIỆU

Tiền sản giật là một rối loạn đa cơ quan ảnh hưởng đáng kể đến sức khỏe bà mẹ và trẻ sơ sinh gặp ở 2 – 8% tổng số thai kỳ trên toàn thế giới (Ghulmiyyah và Sibai, 2012). Tiền sản giật và sản giật là một trong những nguyên nhân phổ biến nhất liên quan đến bệnh tật, tử vong mẹ và tử vong chu sinh ở các quốc gia có thu nhập thấp và trung bình (Ngwenya, 2017). Trong một nghiên cứu của Tổ chức Y tế Thế giới (WHO) thấy 14% các trường hợp tử vong mẹ có liên quan đến tình trạng tăng huyết áp (Say và cs, 2014). Ở Hoa Kỳ, từ năm 2011 đến 2013 có 7,4% các trường hợp tử vong mẹ do tiền sản giật và sản giật (Creanga và cs, 2017).

Năm 1906, Horn lần đầu sử dụng magnesium sulfate để điều trị tiền sản giật (Chesley, 1984). Từ 2002 đến nay, magnesium sulfate là thuốc được lựa chọn hàng đầu để phòng ngừa co giật ở phụ nữ tiền sản giật nặng, và phòng ngừa co giật tái phát ở phụ nữ sản giật (ACOG, 2002).

Trong bài viết này, chúng ta sẽ tìm hiểu rõ hơn về vai trò, cách dùng cũng như các tác dụng bất lợi của magnesium sulfate trong phòng ngừa co giật ở thai phụ tiền sản giật nặng hay sản giật.

CƠ CHẾ

Tiền sản giật là một hội chứng bao gồm tăng huyết áp kèm đạm niệu hoặc tăng huyết áp kèm các triệu chứng khác xuất hiện sau 20 tuần ở những phụ nữ trước đó có huyết áp bình thường (ACOG, 2020). Mặc dù cơ chế bệnh sinh chính xác gây ra tiền sản giật còn chưa rõ, nhưng các

bằng chứng hiện nay cho thấy có sự rối loạn chức năng bánh nhau dẫn đến sự giảm tưới máu giường tử cung (Gerretsen và cs, 1983). Kết cục cuối cùng là hiện tượng co mạch và tình trạng co mạch máu não có thể dẫn đến sản giật, đặc trưng bởi cơn co giật mới xuất hiện, tăng trương lực, giật cứng, khu trú hay đa ổ mà không do các nguyên nhân khác như động kinh, thiếu máu hay nhồi máu não, xuất huyết nội sọ hay sử dụng độc chất (Fishel Bartal & Sibai, 2020).

Cơ chế chống co giật của magnesium sulfate chưa được xác định rõ ràng (Chiarello và cs, 2018). Các cơ chế được đề xuất bao gồm: (i) magnesium sulfate ức chế thụ thể n-methyl d-aspartate (NMDA) giảm sự hưng phấn của tế bào thần kinh và ngăn ngừa các cơn co giật (Cotton và cs, 1993); (ii) giảm phóng thích acetylcholine tại đầu dây thần kinh vận động dẫn đến giãn cơ (Fuchs-Buder và Tassonyi, 1996); (iii) tăng cường hoạt động adenosine làm tăng tạo nitric oxide (NO) dẫn đến giãn mạch và làm tăng lưu lượng máu qua nhau thai (Salsoso và cs, 2017; Vásquez và cs, 2004).

HIỆU QUẢ NGỪA CO GIẬT CỦA MAGNESIUM SULFATE

Có nhiều bằng chứng thuyết phục về hiệu quả của magnesium sulfate trong việc phòng ngừa co giật:

– Năm 1995, nhóm cộng tác thử nghiệm về sản giật đã báo cáo rằng khi sử dụng magnesium sulfate để điều trị, nguy cơ co giật tái phát ở phụ nữ bị sản giật đã giảm 52% khi so sánh với

diazepam và 67% khi so sánh với phenytoin (The Eclampsia Trial Collaborative Group, 1995).

- Một nghiên cứu lớn trên 10.110 thai phụ cho kết quả là những thai phụ bị tiền sản giật nặng được sử dụng magnesium sulfate có nguy cơ co giật thấp hơn 58% (KTC 95%, 40 – 71) so với những thai phụ được sử dụng giả dược. Tử vong mẹ cũng thấp hơn ở những phụ nữ được sử dụng magnesium sulfate (nguy cơ tương đối RR 0,55; KTC 95%, 0,26 – 1,14) (Lelia Duley, 2002).

- Trong bài tổng quan Cochrane cũng cho thấy magnesium sulfate làm giảm hơn một nửa nguy cơ sản giật so với nhóm chứng (RR 0,41; KTC 95%, 0,29 – 0,58), giảm nguy cơ nhau bong non (RR 0,54; KTC 95%, 0,29 – 0,58), và giảm nguy cơ tử vong mẹ mặc dù sự giảm này không có ý nghĩa thống kê (RR 0,54; KTC 95%, 0,26 – 1,10). Không có sự khác biệt về bệnh suất và tử vong chu sinh (Lelia và cs, 2010).

Từ những kết quả nghiên cứu này mà Hiệp hội Sản Phụ khoa Hoa Kỳ (American College of Obstetricians and Gynecologists – ACOG) (ACOG, 2020) đã đưa ra khuyến cáo sử dụng magnesium sulfate để phòng co giật trong tiền sản giật nặng và sản giật.

CÁCH DÙNG

Đường dùng

Hiện nay magnesium sulfate hầu như được sử dụng qua đường tĩnh mạch. Tuy nhiên, đối với các trường hợp không lấy được đường tĩnh mạch thì magnesium sulfate có thể dùng qua đường tiêm bắp (ACOG, 2020).

Trong một nghiên cứu ngẫu nhiên thực hiện trên hai nhóm đối tượng: thai phụ nhóm I được tiêm tĩnh mạch magnesium sulfate theo phác đồ Zuspan (liều đầu 4g magnesium sulfate 20% truyền tĩnh mạch sau đó duy trì truyền tĩnh mạch liên tục 1 g/giờ), trong khi những thai phụ nhóm II được tiêm bắp magnesium sulfate theo phác đồ Dhaka (liều đầu 10 g magnesium sulfate, trong đó 4g magnesium sulfate 20% truyền tĩnh mạch và 6g magnesium sulfate 50% tiêm bắp, 3g mỗi 60 phút cùng với lidocain 1% 1ml, sau đó duy

trì 2,5g tiêm bắp mỗi 4 giờ). Kết quả cho thấy phác đồ tiêm bắp liều thấp magnesium sulfate (phác đồ Dhaka) có hiệu quả và an toàn tương đương so với phác đồ tiêm tĩnh mạch (phác đồ Zuspan) trong kiểm soát và phòng ngừa co giật ở thai phụ bị sản giật (Saha và cs, 2017).

Và hai báo cáo từ Ấn Độ cũng cho thấy phác đồ tiêm bắp và tiêm tĩnh mạch tương đương nhau trong việc phòng ngừa co giật tái phát cũng như tử vong mẹ ở những thai phụ sản giật (Chowdhury và cs, 2009; Jana và cs, 2013). Các nghiên cứu này phù hợp với nghiên cứu trước đó từ bệnh viện Parkland (Pritchard, 1975; Pritchard và cs, 1984). Mặc dù vậy, tỷ lệ tác dụng phụ của tiêm bắp cao hơn và tiêm bắp gây đau nhiều hơn. Do đó, có thể tiêm magnesium sulfate chung với xylocain 2% (ACOG, 2020).

Liều dùng

Trong y văn, nồng độ magnesium huyết thanh đạt ngưỡng điều trị là từ 4,8 – 8,4 mg/dl (4 – 7 mEq/l). Ngưỡng này đảm bảo cho những thai phụ mắc tiền sản giật nặng tránh được co giật và phòng ngừa co giật tái phát hiệu quả ở thai phụ bị sản giật.

Tuy nhiên, hầu hết các nghiên cứu hiện nay cho thấy các phác đồ đều dẫn đến nồng độ magnesium huyết thanh thấp hơn mức này. Điều này đặc biệt đúng nếu chỉ truyền 1 g/giờ. Theo đó, Pascoal và cộng sự (2019) đã thực hiện nghiên cứu nhằm so sánh nồng độ magnesium huyết thanh khi duy trì truyền tĩnh mạch magnesium sulfate 1 g/giờ và 2 g/giờ để phòng ngừa co giật ở thai phụ tiền sản giật. Kết quả cho thấy nồng độ magnesium huyết thanh cao hơn ở nhóm 2 g/giờ, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê so với 2 giờ sau khi bắt đầu truyền magnesium sulfate ($P < 0,05$). Thiếu niệu là biến chứng phổ biến nhất được ghi nhận ở cả hai nhóm, không có sự khác biệt có ý nghĩa giữa 2 phác đồ (RR 0,88; KTC 95%, 0,49 – 1,56; $P = 0,65$). Không có trường hợp sản giật nào xảy ra. Các tác dụng phụ thường gặp hơn ở nhóm 2g/giờ (RR 1,89; KTC 95%, 1,04 – 3,41; $P = 0,02$); tuy nhiên, tất cả đều nhẹ. Không có sự khác biệt giữa 2 nhóm

về kết quả sơ sinh, ngoại trừ việc nhập viện chăm sóc đặc biệt cho trẻ sơ sinh, thường xuyên hơn ở nhóm 1 g/giờ (25% so với 6,3%; $P=0,04$). Như vậy, phác đồ magnesium sulfate ở liều duy trì 1 g/giờ cho hiệu quả tương đương như liều duy trì 2 g/giờ, nhưng ít tác dụng phụ hơn.

Với thai phụ béo phì, đặc biệt ở thai phụ có BMI cao ($BMI > 35$), phác đồ dùng liều thay thế với liều nạp 6g qua đường tĩnh mạch theo sau là liều duy trì 2 g/giờ qua đường tĩnh mạch giúp đạt được nồng độ magnesium trong huyết thanh cao hơn (Brookfield và cs, 2020). Những dữ liệu này ủng hộ cho phác đồ điều trị đang dùng ở Hoa Kỳ, liều đầu 4 – 6g IV trong 20 – 30 phút, sau đó liều duy trì 1 – 2 g/giờ (ACOG, 2020).

Thời gian

Theo các phác đồ truyền thống, điều trị duy trì magnesium sulfate thường được tiếp tục trong 24 giờ sau sinh. Riêng đối với sản giật phát hiện sau sinh, magnesium sulfate được dùng trong 24 giờ kể từ khi khởi phát sản giật (ACOG, 2020).

Gần đây, một số nhà nghiên cứu đã thử rút ngắn thời gian dùng liều duy trì xuống 12 giờ và nhận thấy rằng: liều duy trì 12 giờ của magnesium sulfate tiêm tĩnh mạch trong điều trị tiền sản giật nặng có hiệu quả và an toàn tương đương như khi sử dụng liều duy trì 24 giờ (Anjum và cs, 2016; Kashanian và cs, 2016).

Trong nghiên cứu ngẫu nhiên của Unwaha và cộng sự (2020) thực hiện trên 80 thai phụ mắc tiền sản giật nặng có cùng đặc điểm lâm sàng. Kết quả cho thấy không có sự khác biệt có ý nghĩa về kết cục sức khỏe mẹ giữa nhóm dùng magnesium sulfate liều duy trì 12 giờ và nhóm dùng liều duy trì 24 giờ (95,0% so với 97,5%). Đồng thời, không có sự khác biệt có ý nghĩa ($P = 0,276$) về tử vong chu sinh ở nhóm 12 giờ so với 24 giờ (tương ứng là 17,5% so với 12,5%). Không ghi nhận trường hợp sản giật và tử vong mẹ.

Tuy nhiên, cỡ mẫu những nghiên cứu này còn hạn chế và cần có thêm bằng chứng để chứng minh liều duy trì 12 giờ có hiệu quả và an toàn.

Với những chứng cứ hiện có, cách thức sử

Bảng 1. Phác đồ magnesium sulfate cho tiền sản giật nặng và sản giật. Nguồn: Williams Obstetrics, 25e.

Tiêm tĩnh mạch liên tục

- Liều đầu 4 - 6g magnesium sulfate pha loãng với 100ml truyền tĩnh mạch trong 15 - 20 phút.
- Liều duy trì 2 g/giờ trong 100ml truyền tĩnh mạch. Một vài khuyến cáo 1 g/giờ.
- Theo dõi ngộ độc magnesium:
 - ▷ Đánh giá phản xạ gân xương.
 - ▷ Đo nồng độ magnesium huyết thanh tại thời điểm 4 - 6 giờ và điều chỉnh nồng độ duy trì 4 - 7 mEq/L (4,8 - 8,4 mg/dL).
 - ▷ Đo nồng độ magnesium sulfate nếu Cre huyết thanh $\geq 1,0$ mg/dL.

Ngưng magnesium sulfate 24 giờ sau sinh.

Tiêm bắp ngắt quãng

- Truyền 4g magnesium sulfate 20% vào tĩnh mạch không quá 1 g/phút.
- Ngay sau đó 10g magnesium sulfate 50%, một nửa (5g) tiêm sâu vào một phần tư mông trên ngoài bằng kim dài 20cm rộng 3 inch (Thêm 1ml Lidocain 2% nếu khó chịu). Nếu co giật vẫn còn sau 15 phút, tiêm tĩnh mạch 2g Magnesium sulfate 20% với tốc độ không quá 1 g/phút. Nếu thai phụ béo phì, có thể tiêm tĩnh mạch chậm 4g.
- Sau đó mỗi 4 giờ, tiêm 5g magnesium sulfate 50% một phần tư mông trên ngoài bên đối diện, nhưng phải bảo đảm rằng:
 - ▷ Có phản xạ gân xương.
 - ▷ Không khó thở.
 - ▷ Nước tiểu $> 100\text{ml}/4$ giờ.

Ngưng magnesium sulfate 24 giờ sau sinh.

dụng magnesium sulfate theo đường tĩnh mạch và tiêm bắp được tóm tắt như dưới đây (bảng 1).

Hiện tại, phác đồ magnesium sulfate tối ưu liên quan đến thời điểm bắt đầu, thời điểm kết thúc và đường dùng vẫn chưa có sự thống nhất (Duley và cs, 2011). Nhưng với những dữ liệu mới và những nghiên cứu đang được tiến hành, có thể sẽ có nhiều thay đổi về cách thức sử dụng magnesium sulfate trong thời gian tới.

DƯỢC ĐỘNG HỌC

Sử dụng các tiêu chuẩn của Dược điển Hoa Kỳ (USP), magnesium sulfate USP là magnesium sulfate. $7\text{H}_2\text{O}$, chứa 8,12 mEq magnesium trên 1g. Magnesium sử dụng qua cả hai đường tiêm bắp và tiêm tĩnh mạch đều được thải trừ hoàn toàn qua thận và ngộ độc magnesium là bất

thường khi độ lọc cầu thận bình thường hoặc chỉ giảm nhẹ (Smith và cs, 2013).

Lượng nước tiểu bình thường tương đương với độ lọc cầu thận bảo tồn. Điều này cho thấy sự bài tiết magnesium không phụ thuộc vào lưu lượng nước tiểu, và đơn vị thời gian nước tiểu không phụ thuộc vào chức năng thận. Do đó, phải thực hiện đo nồng độ creatinine huyết thanh để đánh giá mức giảm độ lọc cầu thận. ACOG (2020) khuyến cáo liều đầu 4 – 6g sau đó liều duy trì 1 g/giờ với bệnh nhân suy thận nhẹ (creatinine huyết thanh 1,0 – 1,5 mg/dl) hoặc thiếu niệu (lượng nước tiểu < 30 ml/giờ trong hơn 4 giờ). Và cần phải đo nồng độ magnesium mỗi 4 giờ ở những bệnh nhân suy thận.

TÁC DỤNG PHỤ

Trong thực hành lâm sàng, phải duy trì nồng độ magnesium đạt ngưỡng điều trị, nhưng thấp hơn ngưỡng ngộ độc. Khi nồng độ magnesium vượt ngưỡng điều trị sẽ gây ngộ độc magnesium. Độc tính có mối tương quan với nồng độ magnesium trong máu, xuất hiện tuần tự khi nồng độ magnesium trong máu tăng dần, như được trình bày trong **bảng 2**.

Khi nồng độ magnesium huyết thanh bắt đầu vượt ngưỡng điều trị, dấu hiệu mất phản xạ gân xương xảy ra. Dấu hiệu này dùng để cảnh báo về khả năng ngộ độc magnesium sắp xảy ra. Khi nồng độ magnesium huyết thanh trên 10 mEq/dl, hô hấp sẽ trở nên yếu đi. Theo sau đó là liệt cơ hô hấp và ngừng hô hấp (Somjen và cs, 1966). Ở bệnh nhân có suy hô hấp có thể cần phải đặt nội khí quản và cấp cứu bằng dung dịch calci gluconate 10% 10ml tiêm tĩnh mạch trong 3 phút. Đồng thời sử dụng furosemide qua

đường tĩnh mạch nhằm làm tăng tốc độ bài tiết magnesium qua nước tiểu (ACOG, 2020).

Truyền magnesium sulfate nhanh có thể gây ra tình trạng đổ mồ hôi, đỏ mặt, có thể liên quan đến giãn mạch ngoại vi và giảm huyết áp. Buồn nôn – nôn, nhức đầu, yếu cơ, rối loạn thị giác và đánh trống ngực cũng có thể xảy ra. Khó thở hoặc đau ngực có thể là triệu chứng của phù phổi, đây là một tác dụng phụ hiếm gặp (Smith và cs, 2013).

Trong tử cung, nồng độ magnesium huyết thanh cao làm giãn cơ tử cung và giảm sức co bóp của cơ tử cung. Băng huyết sau sinh có thể liên quan đến đờ tử cung do tác dụng ức chế co thắt cơ tử cung của magnesium trong các nghiên cứu quan sát (tỷ lệ chênh lệch [OR] 2,96, KTC 95%, 1,10 – 7,99), nhưng sự gia tăng chưa được xác định rõ ràng trong các thử nghiệm ngẫu nhiên (HOẶC 1,53, KTC 95%, 0,65 – 3,58) (Pergialiotis và cs, 2021).

ẢNH HƯỞNG LÊN THAI

Magnesium đường tiêm có thể đi qua hàng rào nhau – thai để đạt được trạng thái cân bằng trong máu thai nhi nhưng nồng độ magnesium trong nước ối thấp hơn (Hallak và cs, 1993). Nồng độ magnesium trong nước ối tăng lên theo thời gian truyền magnesium sulfate của mẹ.

Mẹ dùng magnesium sulfate có liên quan đến nhịp tim thai giảm trong giới hạn bình thường, dao động nội tại giảm và ít nhịp giảm kéo dài hơn mà không có bằng chứng về tác dụng bất lợi trên kết cục sơ sinh (Duffy và cs, 2012).

KẾT LUẬN

Bằng chứng hiện tại cho thấy việc sử dụng magnesium sulfate có hiệu quả trong phòng ngừa và điều trị co giật ở nhóm thai phụ mắc tiền sản giật nặng và sản giật. Tuy nhiên, phác đồ điều trị magnesium sulfate tốt nhất và thời gian điều trị duy trì lý tưởng vẫn chưa thống nhất. Cần có thêm nhiều nghiên cứu hơn để tìm ra phác đồ điều trị hiệu quả và ít tác dụng bất lợi nhất cho nhóm thai phụ này.

 Mời xem tiếp
ở trang 30

Bảng 2. Nồng độ magnesium huyết thanh.

Nguồn: ACOG, 2020.

mmol/l	mEq/l	mg/dl	Hiệu quả
2 - 3,5	4 - 7	5 - 9	Liều điều trị
>3,5	>7	>9	Mất phản xạ gân xương
>5	– >10	– >12	Liệt cơ hô hấp
>12,5	>25	>30	Ngưng tim