

NGHIÊN CỨU SO SÁNH MAGNESIUM SULFATE VÀ NIMODIPINE TRONG VIỆC PHÒNG NGỪA SẢN GIẬT

Michael A. Belfort, M.D., Ph.D., John Anthony, M.B.Ch.B., George R. Saade, M.D., John C. Allen, Jr., M.S., for the Nimodipine Study Group

TÓM TẮT

Mục tiêu: Magnesium sulfate có thể phòng ngừa sản giật bằng cách giảm sự co mạch và thiếu máu não cục bộ. Nimodipine là một thuốc chẹn kênh canxi có tác dụng làm giãn mạch máu não. Mục tiêu nghiên cứu của chúng tôi là xác định Nimodipine có hiệu quả hơn Magnesium sulfate hay không trong việc phòng ngừa co giật ở sản phụ bị TSG nặng.

Phương pháp nghiên cứu: Chúng tôi tiến hành thử nghiệm lâm sàng có đối chứng, đa trung tâm không mù, với 1650 sản phụ TSG nặng được chọn ngẫu nhiên, dùng Nimodipine (60mg uống mỗi 4h) hoặc Magnesium sulfate tiêm mạch, được theo dõi đến 24h sau sanh. Cao huyết áp được kiểm soát bằng Hydralazine tiêm mạch khi cần.

Kết quả: Đặc điểm chung về nhân trắc học và lâm sàng tương tự giữa 2 nhóm. Sản phụ dùng Nimodipine dễ bị sản giật hơn sản phụ dùng magnesium sulfate (21/819 -2.6% so với 7/831 -0.8%, $P=0.01$). Tỷ lệ nguy cơ hiệu chỉnh của sản giật liên quan đến Nimodipine so sánh với magnesium sulfate là 3.2 (95% CV, 1.1 – 9.1). Tỷ lệ SG trước sanh không có sự khác biệt có ý nghĩa giữa 2 nhóm, nhưng nhóm dùng Nimodipine có tỷ lệ SG hậu sản cao hơn (9/819 – 1.1% so với 0/831, $P=0.01$). Không có sự khác biệt có ý nghĩa về tình trạng sơ sinh giữa 2 nhóm. Sản phụ trong nhóm magnesium sulfate cần hydralazine nhiều hơn nhóm nimodipine để kiểm soát huyết áp (54.3% so với 45.7%, $P<0.001$)

Kết luận: Magnesium sulfate hiệu quả hơn nimodipine trong việc phòng ngừa sản giật ở những sản phụ TSG.

Nhồi máu não và xuất huyết não hiện vẫn chiếm tỷ lệ tử vong lớn do sản giật và tiền sản giật gây ra. TSG gây ra sự co thắt mạch cục bộ và nhiều người tin rằng sản giật do sự co mạch và thiếu máu não cục bộ. Nhìn chung Magnesium sulfate đã được chấp nhận là thuốc lựa chọn cho sản giật. Việc dùng Magnesium sulfate để ngừa sản giật đã trở nên phổ biến ở Mỹ trong nhiều thập niên gần đây, nhưng nhiều quốc gia hiện vẫn chưa chấp nhận. Một thử nghiệm lâm sàng về Magnesium sulfate gần đây đã xác định được tác dụng điều trị của thuốc, nên việc sử dụng thuốc này ở sản phụ TSG ngày càng trở nên rộng khắp.

Vì Magnesium sulfate có tác dụng giãn mạch máu não, nên một giải thích cho tác dụng chống sản giật đó là làm giảm thiếu máu não gây ra do sự co mạch. Chúng tôi đưa ra giả thiết rằng nếu sản giật gây ra do thiếu máu não cục bộ, vậy nimodipine – 1 thuốc chẹn kênh canxi – tác dụng giãn mạch não sẽ là thuốc thay thế lý tưởng. Sự tiện lợi của Nimodipine cũng bao gồm: dùng đường uống, tác dụng phụ ít, hiệu quả hạ huyết áp. Vì thế, chúng tôi đã so sánh hiệu quả của nimodipine với magnesium sulfate trong việc phòng ngừa sản giật ở sản phụ bị tiền sản giật.

PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Chúng tôi tiến hành thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên, không mù có đối chứng từ năm 1995 – 2000. Chúng tôi chọn những sản phụ TSG nặng tại 14 nơi ở 8 nước khác nhau (xem phần phụ lục kèm theo). Bản số liệu do mỗi nơi thu thập. Tất cả bệnh nhân viết đơn đồng ý tham gia nghiên cứu. Bệnh nhân TSG nặng đồng ý tham gia nghiên cứu chưa dùng magnesium sulfate và chưa bị sản giật. Tiêu chuẩn chẩn đoán được mô tả chi tiết trong Phụ lục bổ sung, hoặc trên website <http://www.nejm.org>. TSG nặng được định nghĩa khi HA $\geq 140/90$ mmHg kèm đạm niệu (dipstick $\geq 1+$) và những triệu chứng khác như: nhức đầu, co giật, rối loạn thị giác, đau thượng vị, hoặc đau $\frac{1}{4}$ trên bên (P), thiếu niệu (lượng nước tiểu $< 500\text{ml}/24\text{h}$), phù phổi, tăng men gan (AST hoặc ALT > 40 U/l), tăng creatinine ($\geq 1.5\text{mg/dl}$ tương đương $133 \mu\text{mol/l}$), tán huyết, giảm tiểu cầu, thai chậm tăng trưởng trong TC, thiếu ôi. HA $\geq 160/110$ mmHg + đạm niệu dù không có triệu chứng khác cũng được xếp vào loại TSG nặng. Bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên theo cụm với 6 người ở mỗi cụm, dùng thuốc có vỏ cản quang kín chứa Nimodipine (60mg uống mỗi 4h) hoặc magnesium sulfate (6g duy trì sau liều tấn công 2g mỗi giờ hoặc 4g duy trì sau liều tấn công 1g mỗi giờ). Điều trị liên tục 24h trước và 24h sau sanh. Nồng độ magnesium sulfate trong máu không được theo dõi. HA được đo bằng máy theo dõi tự động hay đo bằng tay. Đạm niệu được đo bằng phương pháp bán định lượng (dipstick) hoặc nếu có thể đo đạm niệu 24h.

Nghiên cứu không phải là thử nghiệm mù vì lý do kinh tế. Kết quả (sản giật) là nhị biến, khách quan, không phụ thuộc vào người quan sát và sai sót do đo lường. Bệnh nhân được điều trị theo phác đồ thường dùng của mỗi bệnh viện, không có sự can thiệp của nhóm nghiên cứu. HA được kiểm soát bằng hydralazine tiêm mạch khi HA tâm thu $\geq 160\text{mmHg}$, và HA tâm trương $\geq 110\text{mmHg}$ hoặc HA $\geq 160/110\text{mmHg}$ kéo dài hơn 20ph sau điều trị.

Sản giật - được định nghĩa là cơn co giật tăng trương lực ở bất kỳ thời điểm nào từ khi bắt đầu dùng thuốc nghiên cứu đến 24h sau sanh. Những triệu chứng khác bao gồm: kiểm soát HA, biến chứng và tác dụng phụ của thuốc, biến chứng của việc chuyển dạ và sanh, tình trạng sức khỏe thai nhi. Băng huyết sau sanh được định nghĩa là lượng máu mất trong 24h sau sanh $> 500\text{ml}$ khi sanh ngã âm đạo và $> 1000\text{ml}$ khi mổ lấy thai.

Sản phụ dùng nimodipine có cơn co giật sẽ được điều trị với magnesium sulfate. Sản phụ có cơn co giật khi đang dùng magnesium sulfate sẽ được tiếp tục điều trị bằng thuốc này.

Chúng tôi lên kế hoạch ban đầu sẽ nghiên cứu 1000 bệnh nhân mỗi nhóm, tiến hành phân tích mỗi 6 tháng bằng thử nghiệm độc lập, hiệu chỉnh biến số bằng phương pháp Lan-DeMets. Nghiên cứu kết thúc sớm vào tháng 8/2000 khi kết quả cho thấy tỉ lệ sản giật cao ở nhóm dùng nimodipine

Tất cả phân tích thống kê được thực hiện bằng phần mềm SAS (version 8). Test Wilk-Shapiro được dùng để kiểm tra tính phân phối chuẩn. Hai nhóm được so sánh bằng cách phân tích biến số, phép kiểm t-test 2 mẫu, test Wilcoxon rank-sum, test Fisher's exact, test chi-bình phương, hồi qui logistic. Những đơn biến dùng xác định đặc điểm nhân trắc học và những biến số lâm sàng liên quan sự xuất hiện của sản giật. Những biến số có ý nghĩa thống kê được xác định bằng test Fisher's exact, hồi qui logistic đơn biến. Những biến có ý nghĩa liên quan đến cơn co giật trong phân tích đơn biến bao gồm phương sai trong phân tích hồi qui logistic đa biến số, cùng với những biến chọn khác được xem là có giá trị.

Gây tê-mê được xếp thành loại khu trú, vùng (ngoài màng cứng, tủy sống) và toàn thân. Loại giảm đau được ngoại trừ ra trong phân tích và chỉ được dùng khi bệnh nhân có sản giật hậu sản (tất cả bệnh nhân này thuộc

nhóm dùng nimodipine). Ảnh hưởng của giảm đau trước sanh không được phân tích do sự không chắc chắn về thời điểm chỉ định (trước hoặc sau cơn co giật).

Tỉ số chênh (OR) tính từ hồi qui logistic được xem xét là cung cấp sự ước tính hợp lý cho tỉ số nguy cơ (RR). Bảng so sánh có chứa 1 ô tần số 0, nhân tố ước tính logit cho RR không được kết hợp với độ chính xác 0.5 mỗi ô và độ tin cậy không đạt được. tất cả test có ý nghĩa đều là test 2 đuôi, với ngưỡng alpha 0.05.

Hãng Bayer cung cấp nimodipine. Nhà tài trợ này không liên quan đến thiết kế nghiên cứu, giải thích số liệu hay viết báo cáo này.

KẾT QUẢ

Chúng tôi chọn 1750 bệnh nhân từ 7/1995 – 11/2000. Phần phụ lục sẽ cho thấy số bệnh nhân được chọn và số người dùng thuốc nghiên cứu mỗi nơi. Số liệu của 1650 trong số 1750 bệnh nhân (94,3%): 819/1650 bệnh nhân dùng nimodipine, 831 người dùng magnesium sulfate. 99 bệnh nhân được chọn không dùng thuốc nào, trong hầu hết trường hợp này do bệnh nhân sanh trước khi thuốc được chỉ định hoặc do những tranh cãi về logic đã ngăn cản việc bệnh nhân dùng thuốc. Do đó, trang dữ liệu của những bệnh nhân đã không hoàn tất. Một bệnh nhân trong nhóm magnesium sulfate bỏ điều trị do việc KPCD bị dừng lại. Thời gian điều trị trước sanh trung bình là 8.8h ở nhóm dùng magnesium sulfate và 8.1 ở nhóm dùng nimodipine.

Đặc điểm nhân trắc học và lâm sàng nói chung tương tự giữa 2 nhóm (*Bảng 1*); chỉ có 1 ngoại lệ là HA tâm thu nhóm magnesium sulfate hơi cao hơn ($P=0.04$). Không có sự khác biệt có ý nghĩa giữa 2 nhóm về những biến số labo: Hct, tiểu cầu, men gan, acid uric, creatinine, ure, natri,, kali máu.

Bảng 1. Đặc điểm dân số nghiên cứu

Đặc điểm	Nhóm nimodipine (N=819)	Nhóm magnesium sulfate (N=831)	P
Tuổi	25±6	25±6	0.65
Số lần mang thai			0.71
Trung vị	1	1	
Giá trị phân tán 1/4	2	2	
Chủng tộc			0.64
Hispanic	18	20	
Da đen	43	41	
Châu Á	4	3	
Da trắng	11	13	
Đa chủng tộc	24	23	
Tuổi thai – tuần	36±4	36±4	0.93
HA tâm thu – mmHg	167±20	169±21	0.04
HA tâm trương – mmHg	111±15	111±14	0.61
HA động mạch trung bình	127±16	127±16	0.67
Nhịp tim – lần/ph	86±12	87±13	0.27
Đạm niệu – +	3±1	3±1	0.54
Cân nặng – lb	146±49	146±47	0.87
Tiểu đường thai kỳ – %	22 (2.7)	17 (2.0)	0.42
TSG ở thai kỳ trước – %	86 (10.5)	102 (12.3)	0.28
Bệnh thận mãn tính – %	6 (0.7)	6 (0.7)	1.00

CHA mãn tính – %	48 (5.9)	46 (5.5)	1.00
Nhức đầu – %	429 (52.4)	419 (50.4)	0.43
Phù mắt – %	245 (29.9)	252 (30.3)	0.87
RL thị giác – %	27 (3.3)	24 (2.9)	0.67
Đau thượng vị	165 (20.1)	195 (23.5)	0.11
OAP – %	15 (1.8)	10 (1.2)	0.32
Thiếu niệu – %	47 (5.7)	55 (6.6)	0.47
HC HELLP – %	65 (7.9)	52 (6.3)	0.21
Giảm tiểu cầu nặng – %	10 (1.2)	4 (0.5)	0.11

Bệnh nhân nhóm nimodipine dễ bị sản giật hơn nhóm magnesium sulfate một cách có ý nghĩa (2.6% so với 0.8%, $P=0.001$) (Bảng 2); nguy cơ tương đối thô của sản giật tương quan với việc dùng nimodipine là 3.0, khi so sánh với việc dùng magnesium sulfate, (95% CI, 1.3 -7.1). 12 trong số 21 bệnh nhân trong nhóm nimodipine bị sản giật trong giai đoạn trước sanh; 9 bệnh nhân bị sản giật trong giai đoạn hậu sản. Tất cả 7 sản phụ bị sản giật khi dùng magnesium sulfate đều trong giai đoạn trước sanh. Mặc dù nhóm nimodipine có tỉ lệ sản giật trước sanh cao hơn nhóm magnesium sulfate (1.5% so với 0.8%) nhưng không có sự khác biệt có ý nghĩa ($P=0.26$). Tuy nhiên, trong giai đoạn hậu sản bệnh nhân dùng nimodipine có tỉ lệ bị sản giật cao hơn nhóm bệnh nhân dùng magnesium sulfate một cách có ý nghĩa (9/819 so với 0/821; 1.1% so với 0%; $P=0.01$). Ba bệnh nhân trong nhóm nimodipine đã bị sản giật lại dù đã được điều trị bằng magnesium sulfate.

Bảng 2. Biến chứng đối với sản phụ

Biến chứng	Nhóm nimodipine (N=819) %	Nhóm magnesium sulfate (N=831) %	P
Sản giật	21(2.6)	7(0.8)	0.01
Nhức đầu	47(5.7)	45(5.4)	0.83
Cần dùng hydralazine	374(45.7)	451(54.3)	<0.001
THA kèm ngất	5(0.6)	7(0.8)	0.77
THA, không ngất	15(1.8)	10(1.2)	0.32
Đỏ mắt	13(1.6)	59(7.1)	<0.001
Nôn ói	19(2.3)	23(2.8)	0.64
Buồn nôn	30(3.7)	35(4.2)	0.61
Thiếu niệu	47(5.7)	55(6.6)	0.48
Song thị	7(0.9)	9(1.0)	0.80
Suy tim	0	2(0.2)	0.50
Xuất huyết não	0	0	-
RL đông máu	5(0.6)	3(0.4)	0.50
Khó thở	3(0.4)	11(1.3)	0.06
Băng huyết sau sanh	8(1.0)	20(2.4)	0.03

Bệnh nhân nhóm magnesium sulfate cần hydralazine để hạ HA nhiều hơn bệnh nhân nhóm nimodipine và dễ bị đỏ mắt hơn sau dùng thuốc (Bảng 2). Bệnh nhân nhóm magnesium sulfate cũng có tỉ lệ băng huyết sau sanh cao hơn nhóm nimodipine; và cũng có khuynh hướng bị khó thở nhiều hơn dù sự khác biệt này không có ý nghĩa ($P=0.06$). Những kết quả về mẹ và con khác không có sự khác biệt giữa 2 nhóm (Bảng 2 và 3).

Bảng 3. Cách sanh và biến chứng của sơ sinh

Biến số	Nhóm nimodipine (N=819)	Nhóm magnesium sulfate (N=831)	P
Sanh ngã ÆĐ - %			0.55
Bình thường	292(35.7)	300 (36.1)	
Sanh giúp	42(5.1)	33(4.0)	
Khác	48(5.9)	41(4.9)	
Mổ lấy thai	437 (53.4)	457(55.0)	
Chỉ định MLT			0.11
Suy thai	32(7.3)	39(8.5)	
Bất xứng đầu chậu	142(32.5)	126(27.6)	
CHA nặng	140(32.0)	174(38.1)	
Khác	122(27.9)	108(23.6)	
Không đặc hiệu	1(0.2)	10(2.2)	
Ước lượng máu mất – ml	505±306	512±335	0.38
Tuổi thai lúc sanh – tuần	36±4	36±4	0.93
Đặc điểm thai nhi			
Cân nặng	2509±818	2447±798	0.14
Apgar 1ph			0.23
+Trung bình	8	8	
+ Giá trị phân tán 1/4	3	3	
Apgar 5ph			0.73
+ Trung bình	9	9	
+ Giá trị phân tán 1/4	1	1	
Apgar <7 ở phút thứ 5 - %	59/729(8.1)	76/770(9.9)	0.24
Hội chứng nguy kịch hô hấp	43/767(5.6)	55/797(6.9)	0.30
Thở không đều	2/767(0.3)	0/797	0.24

Bảng 4 cho thấy những yếu tố nguy cơ có ý nghĩa về mặt thống kê được tìm thấy là có liên quan với sản giật.

Bảng 4. Yếu tố nguy cơ của sản giật.

Yếu tố nguy cơ	RR hiệu chỉnh (95% CI)	P
Nimodipine (so với magnesium sulfate)	32 (1.1 – 9.1)	0.03
Cần dùng hydralazine (với không dùng)	2.8 (1.0 – 7.7)	0.05
HA tâm thu >180 mmHg lúc nhập viện (với HA≤ 180 mmHg)	2.9 (1.0 – 8.3)	0.04
Tiền căn HA phải điều trị (với không có tiền căn)	4.3 (1.3 – 14.8)	<0.02
Natri máu <136 mmol/l (với ≥ 136 mmol/l)	3.5 (1.4 – 8.9)	0.01
Tuổi mẹ <18 (với ≥ 18)	4.2 (1.4 – 13.0)	0.01

Không có sự khác biệt có ý nghĩa giữa 2 nhóm về các loại gây tê-mê bệnh nhân sử dụng ($P=0.24$). Chi bệnh nhân nhóm nimodipine có nguy cơ sản giật hậu sản là có tương quan với các dạng gây tê – mê ($P<0.01$). Không bệnh nhân nào trong số 250 người không dùng biện pháp gây tê hoặc gây tê vùng bị sản giật, trong khi đó sản giật xảy ra 3 trong số 392 bệnh nhân gây tê vùng (0.8%) và 6 trong số 86 bệnh nhân gây mê (7.0%)

Không có sự khác biệt có ý nghĩa giữa 2 nhóm về HA động mạch trung bình thu thập trước khi sản giật trước sanh (\pm SD, 124 ± 17 mmHg trong số 12 bệnh nhân nhóm nimodipine và 115 ± 11 mmHg trong số 7 bệnh nhân nhóm magnesium sulfate, $P=0.22$). Ngoài ra, 19 bệnh nhân bị sản giật trước sanh không có tỉ lệ HA động mạch cao hơn có ý nghĩa lúc nhập viện hơn bệnh nhân không bị sản giật trước sanh (131 ± 20 mm Hg với 125 ± 16 mm Hg, $P=0.35$). Trong số những bệnh nhân có HA động mạch trung bình ban đầu >126 mmHg, nhóm nimodipine ít phải dùng hydralazine hơn nhóm magnesium sulfate để kiểm soát HA (57.8% với 66.7%, $P=0.04$). Bệnh nhân nhóm nimodipine cần phải dùng hydralazine để bị sản giật hơn bệnh nhân nhóm magnesium sulfate cần hydralazine (4.0% với 1.1%, $P=0.01$). Trong số bệnh nhân không dùng hydralazine, tỉ lệ sản giật là 1.4% trong nhóm nimodipine và 0.5% trong nhóm magnesium sulfate ($P=0.30$). Bệnh nhân cần hydralazine có HA lúc nhập viện cao hơn có ý nghĩa hơn bệnh nhân không cần hydralazine. Sự tăng nguy cơ sản giật liên quan với nimodipine kéo dài sau khi hiệu chỉnh cho việc dùng hydralazine và HA tâm thu lúc nhập viện (Bảng 4).

HA động mạch trung bình nhóm nimodipine giảm trung bình 8.2% trong giờ điều trị đầu sau nhập viện duy trì sau 3h (8.3%). Có 4.2% bệnh nhân giảm HA động mạch trung bình trong giờ đầu điều trị ở nhóm magnesium sulfate và 7.2% giảm sau 3h tiếp.

BÀN LUẬN

Nghiên cứu này chỉ ra rằng magnesium sulfate tốt hơn nimodipine trong việc phòng ngừa sản giật ở sản phụ TSG nặng. sự khác biệt này rõ ràng trong thời kỳ hậu sản.

Dù chúng tôi so sánh magnesium sulfate với nimodipine, nhưng thử nghiệm lâm sàng MAGPIE gần đây đã so sánh magnesium sulfate với giả dược ở sản phụ TSG vừa và cũng chứng minh hiệu quả có lợi của magnesium sulfate. Nghiên cứu đó có tỉ lệ tử vong mẹ thấp hơn trong nhóm dùng magnesium sulfate dù sự khác biệt không có ý nghĩa. Dựa trên những phát hiện cơ bản này, hiện không có những nỗ lực đáng kể nào để thúc đẩy việc sử dụng magnesium sulfate ở những nước trước kia đã từng sử dụng. Mặc dù vậy, không có nguyên nhân của sản giật cũng như hoạt động của magnesium sulfate khi người ta biết phòng ngừa cơn sản giật

Chúng tôi đưa ra giả thiết là sự co mạch não và thiếu máu não là những nguyên nhân có thể của sản giật. Nếu điều này đúng, những thuốc giãn mạch máu não sẽ có hiệu quả làm giảm sự co mạch hơn co giật magnesium sulfate. Kết quả của chúng tôi không ủng hộ giả thiết này.

Một báo cáo gần đây về sự thay đổi huyết động học não ở bệnh nhân TSG có thể giải thích kết quả của chúng tôi, vì báo cáo này kết luận rằng tăng áp lực thẩm thấu mạch máu não, hơn là giảm dòng máu não, là nguyên nhân chính của tổn thương. Tăng áp lực thẩm thấu ở não dẫn đến tăng áp lực não và phù mạch (và hiếm khi là gây độc tế bào não). Nimodipine được chứng minh là làm tăng áp lực thẩm thấu não ở bệnh nhân TSG, trong khi đó magnesium sulfate lại làm giảm chúng. Chúng tôi phát hiện nimodipine kém hiệu quả hơn magnesium sulfate trong việc phòng ngừa cơn co giật và co giật ở những bệnh nhân không băng

huyết có thể là do bệnh não tăng áp lực hơn là thiếu máu. Tỷ lệ co giật ở nhóm nimodipine cao hơn có thể được giải thích dựa trên sự giảm co mạch mà điều này làm nặng thêm sự tăng thẩm thấu. Kết quả này có thể tăng lên trong thời kỳ hậu sản khi ngưỡng của tác nhân co mạch do nhau thai phóng thích giảm xuống. Chúng tôi thấy tỷ lệ sản giật hậu sản cao hơn ở nhóm nimodipine hơn nhóm magnesium sulfate.

Sự tăng nguy cơ sản giật này liên quan với tăng áp lực thẩm thấu não và có thể kết hợp với việc dùng thuốc gây tê-mê hoặc thuốc giãn mạch mạnh, sẽ ngăn cản sự tự điều hòa não hoặc với sự tăng thể tích đáng kể do dịch truyền. Chúng tôi nhận ra rằng sản phụ dùng hydralazine để kiểm soát huyết áp có khả năng có cơn co giật khi họ dùng nimodipine hơn là magnesium sulfate.

Magnesium sulfate được cho là có hiệu quả hạ huyết áp thoáng qua. 1/3 bệnh nhân có HA động mạch trung bình >126mmHg lúc nhập viện, không có thuốc nào hơn Magnesium sulfate cho việc kiểm soát huyết áp. Dù sự khác biệt này có thể do nằm nghỉ, thay đổi tư thế, gây tê-mê, nhưng quan sát này cũng ủng hộ cho nghiên cứu. Thực tế không có bệnh nhân nào trong nghiên cứu tử vong, xuất huyết nội sọ hay suy gan thận, điều này cho thấy giảm HA có liên quan với điều trị bằng Magnesium sulfate có thể được xem là an toàn.

Mặc dù, phân tích của chúng tôi kết luận rằng magnesium sulfate liên quan đến việc tăng nguy cơ băng huyết sau sanh hậu sản và suy hô hấp, nhưng chúng tôi không tin rằng đó là những nguy cơ chính của liệu pháp này. Giảm HA ước lượng trung bình tương đương giữa 2 nhóm lúc sanh và chúng tôi không thu thập số liệu về việc có truyền máu hay không. Khó thở của bệnh nhân được BS-NHS phòng sanh đánh giá một cách chủ quan. Không có biến chứng nào trong 2 biến chứng trên được báo cáo là liên quan với Magnesium sulfate trong thử nghiệm MAGPIE.

Chúng tôi cũng nhận ra rằng CHA mãn tính (HA tâm thu >180mmHg khi nhập viện), việc cần bổ sung thêm hydralazine, nồng độ natri máu thấp và tuổi bệnh nhân trẻ là những yếu tố nguy cơ độc lập ở những sản phụ bị TSG nặng. Mặc dù HA cơ bản, HA quá cao, tuổi càng trẻ đã được báo cáo như là yếu tố nguy cơ của sản giật, sự tương quan giữa sản giật với nồng độ natri máu thấp chưa được rõ. Những phát hiện về gây tê-mê vùng và toàn thân có mối tương quan với nguy cơ cao co giật hơn là không hoặc gây tê-mê khu trú ở những bệnh nhân dùng nimodipine. Điều này có thể do việc gây tê-mê có tác dụng kích thích gây ngiên lên não mà magnesium sulfate không có. Những phát hiện này không tìm thấy trong những giả thiết trước, và có thể là kết quả của yếu tố gây nhiễu.

Nghiên cứu của chúng tôi đã chứng minh magnesium sulfate hiệu quả hơn nimodipine trong ngừa sản giật ở sản phụ bị TSG nặng và magnesium sulfate trở thành thuốc hàng đầu hiệu quả hơn những thuốc thay thế khác. Cuối cùng, hiệu quả kém của nimodipine – thuốc giãn mạch máu não – đã hỗ trợ giả thiết sản giật có thể gây ra do sự quá tải máu não hơn là sự giảm dòng máu tới não.

Supported by a grant from the Orphan Products Division of the Food and Drug Administration and by a grant from Bayer.

* The members of the study group are listed in the Appendix.

PHỤ LỤC

The members of the Nimodipine Study Group were as follows (the numbers in parentheses are the numbers of patients who received at least one dose of study drug and the total numbers enrolled): John Anthony,

University of Cape Town, Cape Town, South Africa (806/882); Maria Nobrega de Oliveira, Maternidade Escola J. Cicco, Natal, Brazil (282/303); Michael A. Belfort, Baylor College of Medicine, Houston (158/159); Omur Taskin, Inonu University School of Medicine, Malatya, Turkey (79/79); Jack Moodley, Nelson Mandela Medical School, Durban, South Africa (56/56); Jorge Carillo, Hospital Padre Hurtado, Santiago, Chile (51/52); Mario Festin, University of the Philippines, Manila (53/53); Liliana Voto, Fundacion Miguel Marguiles, Buenos Aires, Argentina (39/39); David Adair, Louisiana State University Medical Center, Shreveport (34/34); Baha Sibai, University of Tennessee, Memphis (33/34); Bjorn Uys, Frere Hospital, East London, South Africa (22/22); Jose Garrido Calderon, Esquina J.J. Perez, Santo Domingo, Dominican Republic (15/15); James W. Van Hook, University of Texas Medical Branch, Galveston (12/12); and Claudia Maria Vilas Freire, Maternidade Odete Valadares, Bello Horizonte, Brazil (10/10).

Nguồn:

<http://content.nejm.org/cgi/content/short/348/4/304>

*Dịch: Bs Trần Thị Ngọc
P.KHTH – BV Từ Dũ*

BỆNH VIỆN TỪ DŨ