

Magnesiumsulfat rekommenderas mot eklampsi

Eklampsi är ett livshotande tillstånd för mor och barn. Det är nu övertygande visat att magnesiumsulfat, jämfört med diazepam och fenytoin, förhindrar återkommande kramper vid detta tillstånd.

Det finns nu bevis för att magnesiumsulfat bör användas för profylaktisk behandling av rekurrenta eklampstiska kramper [1]. De allvarliga maternella och perinatale komplikationer som är associerade med detta tillstånd nödvändiggör att enkla och strikta behandlingsprotokoll finns lättillgängliga vid alla förlossningsenheter [2].

Förekomsten av preeklampsi varierar i olika länder. I Sverige rapporterades incidensen av mild till svår preeklampsi till 2,2–2,9 procent per år 1982–1992. Under samma period rapporterades 20–45 fall av eklampsi per 100 000 förlossningar med de högre siffrorna från slutet av perioden [Medicinska Födelsemeddelanden, MFM, opublicerade data].

Komplikationerna vid eklampsi styrker krav på profylax

Den maternella mortaliteten varierar mellan 1 och 30 procent i olika material [3–6]. I Sverige rapporterades ett dödsfall hos 74 kvinnor med eklampsi under perioden 1976–1980 [7]. Den perinatale mortaliteten är också hög, med siffror från 130–300/1 000 födselar hos kvinnor med eklampsi [4].

Eklampsi som inträffar antepartalt har en högre frekvens komplikationer än eklampsi i puerperiet. Eklampsi postpartum är dock vanligare. Den allvarligaste komplikationen till eklampsi är maternell död, där cerebral blödning svarar för 50–60 procent. Andningsstillstånd, oftast på grund av excessiv sedering efter förlossningen, är en annan

orsak. Excessiv sedering med påverkan av vakenhetsgraden är farlig hos kvinnor med preeklampsi på grund av att dessa kvinnor har en ökad risk för cerebralt ödem och larynxödem [8]. Äldre gravida kvinnor och flerföderskor löper en ökad risk för komplikationer jämfört med unga förstföderskor [3].

Övriga komplikationer inkluderar lungödem, aspirationspneumoni, ablatio placentae, multipel organsvikt, retinaavlossning och kortikal blindhet [9].

Intracerebral blödning kan ses hos medvetlösa kvinnor med svår preeklampsi utan eklampsi, och diagnosen eklampsi kan många gånger vara svår att ställa. Lungödem kan orsakas av hjärtsvikt men orsakas i kliniken oftast av excessiv vätsketillförsel [9]. De kända komplikationer som ses vid eklampsi styrker kravet på en effektiv behandling och förebyggande av tillståndet.

Debatterad behandling

Den antikonvulsiva behandlingen av kvinnor med eklampsi har länge varit föremål för debatt [1, 10, 11]. I Sverige har diazepam varit förstahandspreparatet vid dessa tillstånd, men användandet av magnesiumsulfat och fenantoin har ökat under senaste decenniet [12].

Magnesiumsulfat har i USA länge varit standardbehandling vid eklampsi enligt den regim som introducerades av Zuspan och Pritchard [11, 12]. Det dröjde dock till 1995 innan hållbara data kunde verifiera att magnesiumsulfat var klart överlägset både diazepam och fenantoin i förebyggande av rekurrenta kramper. I Lancet publicerades nämligen resultaten av en multicenterstudie inkluderande 1 687 kvinnor med eklampsi [1]. Studien initierades av »The National Perinatal Epidemiology Unit» i Oxford och inkluderade centra i Afrika, Indien och Sydamerika. Två jämförelser möjliggjordes av denna randomiserade studie; dels en jämförelse mellan magnesiumsulfat och diazepam, dels en mellan magnesiumsulfat och fenantoin. Studiens uppläggning tillät inte någon jämförelse mellan diazepam och fenytoin. Av möjliga kvinnor inkluderades 97 procent, och bortfallet var endast 0,5 procent. Sic!

Slutsatsen av studien var att de kvin-

nor som randomiserades till magnesiumsulfat hade 52 procents mindre risk att utveckla rekurrenta kramper (95 procents konfidensintervall, 64 till 37 procents reducerad risk) än de kvinnor som allokerades till diazepam (60 [13,2 procent] versus 126 [27,9 procent]; dvs 14,7 [standardavvikelse 2,6] färre kvinnor med återkommande kramper per 100 kvinnor; $2P < 0,00001$). Maternell mortalitet var 17/453 i magnesiumsulfatgruppen och 23/452 hos de kvinnor som fått diazepam (icke signifikant). Allvarlig maternell morbiditet, perinatal mortalitet eller morbiditet skiljde sig inte i dessa två grupper.

I jämförelsen mellan magnesiumsulfat och fenantoin hade kvinnor som randomiserats till magnesiumsulfat 67 procents mindre risk för återkommande kramper (95 procents konfidensintervall, 79 till 47 procents reducerad risk) än de som allokerats till fenytoin (22 [5,7 procent] versus 66 [17,1 procent]; dvs 11,4 [SD 2,2] färre kvinnor med återkommande kramper per 100 kvinnor; $2P < 0,00001$). Man fann 10/388 och 20/377 maternella dödsfall i respektive grupp (icke signifikant). Pneumoni, behov av andningshjälp respektive intensivvård, var signifikant större hos kvinnor som fått fenytoin än hos dem som allokerats till magnesiumsulfat.

Den perinatale morbiditeten var signifikant mindre i magnesiumsulfatgruppen, men ingen skillnad i perinatal död noterades.

Två likvärdiga administrationsätt

Magnesiumsulfat ges vanligen som en intravenös bolusdos följt av en kontinuerlig intravenös infusion enligt Zuspan [13], eller som upprepade intramuskulära injektioner enligt beskrivning av Pritchard [14]. Inga stora skillnader har noterats mellan dessa två administrationsätt, men serumkoncentrationen varierar något mer vid intramuskulär regim [15].

Ett behandlingsprotokoll enligt Zuspan har presenterats i Läkemedelsverkets workshop [2]. Klinisk respons bör observeras kontinuerligt, initialt var tionde minut, och varje klinik bör ha ett

Författare

RAGNHILD HJERTBERG

med dr, överläkare, kvinnokliniken, Södersjukhuset, Stockholm.

genomarbetat övervakningsprotokoll för dessa patienter.

Motverkar den ökade kalciumkoncentrationen

Vid cerebral ischemi induceras en ökning av den intracellulära Ca²⁺-koncentrationen på grund av ökat kalciuminflöde genom de jonkanaler som är kopplade till NMDA(N-metyl-D-aspartat)-subtypen av glutamatreceptorn. Magnesiumsulfateffekten vid eklampsi kan möjligen bero på en blockering av denna [16, 17]. Det har föreslagits av Kaplan och medarbetare [11] att magnesiumsulfat förebygger återkommande kramper på grund av förebyggande av neuronal och vaskulär skada samt genom att verka som antagonist till den ökade intracellulära kalciumkoncentrationen som orsakats av ischemi [18].

I »Collaborative Eclampsia Trial» [1] konkluderades även att trots den förbättrade kontrollen av återkommande kramper med magnesiumsulfat så förbättrades inte annan eklampsirelaterad morbiditet jämfört med diazepam eller fenantoin. Dock har en studie omfattande tio kvinnor med preeklampsi jämförda med sex normotensiva friska kvinnor indikerat en nedsatt lungfunktion vid magnesiumsulfatinfusion under värbete [19].

Magnesiumsulfat utsöndras via njurarna, och filtrationen ökar med ökande serumnivåer. Magnesiumsulfat potentierar effekten av muskelrelaxantia, vilket måste beaktas vid generell anestesi.

Effekter perinatalt

Vid magnesiumsulfatbehandling av modern har en sänkning av fostrets hjärtfrekvens och påverkan på korttidsvariabilitet noterats. Detta har bedömts vara övergående och reversibelt då barnen fötts utan tecken till »distress», och således har det bedömts vara utan klinisk betydelse [20, 21]. I »Collaborative Eclampsia Trial» [1] noterades mindre behov av andningsstöd och neonatal intensivvård i gruppen där modern fått magnesiumsulfat än i gruppen som erhållit fenantoin.

Det är möjligt att in utero-exponering för magnesiumsulfat har en skyddande effekt på cerebral pares. Detta har rapporterats i en fall-kontrollstudie omfattande 881 barn med födelsevikt <1 500 g som överlevt tre år [22].

Ingen konsensus om profylax

Ju allvarigare grad av preeklampsi, desto större risk för eklampsi [3], men det föreligger ännu inte någon konsensus angående profylaktisk antikonvulsiv behandling till kvinnor med svår preeklampsi. En anledning är att incidensen av eklampsi i dessa grupper är låg och att den varierar mellan olika

grupper av kvinnor. En skotsk studie omfattande 3 885 kvinnor med preeklampsi utan antikonvulsiv behandling samt en amerikansk inkluderande 13 924 kvinnor med antikonvulsiv behandling rapporterade en eklampsifrekvens på endast 0,18 respektive 0,26 procent hos dessa kvinnor [23].

Ytterligare en anledning är att det är svårt att säkert bedöma vilka kvinnor med preeklampsi som löper risk att utveckla eklampsi. Det har därför föreslagits av Chua och Redman att antikonvulsiv behandling sätts in först efter det första krampanfallet. De menar dock att man kanske måste vara mer aktiv i sin handläggning i länder med bristande neonatalvård [24].

En tredje anledning är att det ännu saknas en tillräckligt stor studie som visar att antikonvulsiv behandling förhindrar eklampsi hos kvinnor med preeklampsi.

I USA ges i de flesta fall magnesium som profylax mot eklampsi, medan man i Skandinavien och i de anglosaxiska länderna mer inriktar sig på antihypertensiv behandling i syfte att stabilisera patienten och bara i ett fåtal fall (t ex patienter som uppvisar fotklonus) sätter in antikonvulsiv behandling profylaktiskt. Om antikonvulsiv behandling övervägs bör magnesiumsulfat eller diazepam övervägas [3, 25].

Referenser

1. The Eclampsia Trial Collaborative Group. Which anticonvulsant for women with eclampsia? Evidence from the Collaborative Eclampsia Trial. *Lancet* 1995; 345: 1455-63. Error. *Lancet* 1995; 346: 258.
2. Hjertberg R. Eclampsia – treatment and prophylaxis. In: Treatment of hypertension in pregnancy. Bromma: Swedish Medical Product Agency Workshop, 1997; 1: 99-112.
3. Redman CWG. Eclampsia still kills. *BMJ* 1988; 296: 1209-10.
4. Sibai BM. Treatment of hypertension in pregnant women. *N Engl J Med* 1996; 335: 257-65.
5. Lazard EM. An analysis of 575 cases of eclamptic and pre-eclamptic toxemias treated by intravenous injections of magnesium sulphate. *Am J Obstet Gynecol* 1933; 26: 647-56.
6. Chesley LC. Hypertensive disorders in pregnancy. New York: Appleton-Century-Crofts, 1977.
7. Möller B, Lindmark G. Eclampsia in Sweden. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1986; 65: 307-14.
8. Saeger SJ, MacDonald R. Laryngeal oedema and preeclampsia. *Anaesthesia* 1980; 35: 360-2.
9. Usta IM, Sibai BM. Emergent management of puerperal eclampsia. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1995; 22: 315-22.
10. Donaldson JO. The case against magnesium sulfate for eclamptic convulsions. *International Journal of Obstetric Anesthesia* 1992; 1: 159-66.
11. Kaplan PW, Lesser RP, Fisher RS, Repke JT, Hanley DP. A continuing controversy: Magnesium sulfate in the treatment of

eclamptic seizures. *Arch Neurol* 1990; 47: 1031-2.

12. Wide-Svensson D, Montan S, Ingemarsson I. How Swedish obstetricians manage hypertensive disorders in pregnancy – a questionnaire survey. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1994; 73: 619-24.
13. Zuspan FP. Problems encountered in the treatment of pregnancy-induced hypertension. A point of view. *Am J Obstet Gynecol* 1978; 131: 591-7.
14. Pritchard JA, Cunningham FG, Pritchard SA. The Parkland Memorial Hospital protocol for treatment of eclampsia: Evaluation of 245 cases. *Am J Obstet Gynecol* 1984; 148: 951-63.
15. Chissel S, Botha J, Moodley J, McFadyen L. Intravenous and intramuscular magnesium sulphate regimens in severe pre-eclampsia. *S Afr Med J* 1994; 84: 607-10.
16. Rothman SM, Olney JW. Excitotoxicity and the NMDA receptor. *Trends Neurol Sci* 1987; 10: 299-302.
17. Goldman RS, Finkbeiner SM. Therapeutic use of magnesium sulfate in selected cases of cerebral ischemia and seizures. *N Engl J Med* 1988; 319: 1224-5.
18. Sadeh M. Action of magnesium sulfate in the treatment of preeclampsia-eclampsia. *Stroke* 1989; 20: 1273-5.
19. Ramanathan J, Sibai BM, Duggirala V, Maduska A. Pulmonary function in preeclamptic women receiving MgSO₄. *J Reprod Med* 1988; 33: 432-5.
20. Lin CC, Pielet BW, Poon E, Sun G. Effect of magnesium sulfate on fetal heart rate variability in preeclamptic patients during labour. *Am J Perinatalol* 1988; 5: 208-13.
21. Atkinson MW, Belfort MA, Saade GR, Moise KJ. The relation between magnesium sulfate therapy and foetal heart rate variability. *Obstet Gynecol* 1994; 83: 967-70.
22. Nelson KB, Grether JK. Can magnesium sulfate reduce the risk of cerebral palsy in very low birthweight infants? *Pediatrics* 1995; 95: 263-9.
23. Douglas KA, Redman CWG. Eclampsia in the United Kingdom. The »BEST» way forward. *Br J Obstet Gynaecol* 1992; 99: 355-9.
24. Chua S, Redman CW. Are prophylactic anticonvulsants required in severe preeclampsia? *Lancet* 1991; 337: 250-1.
25. Moodley J, Hofmeyr GJ, Howarth G, Pattison B. The eclampsia trial – implications for South Africa. *Letter. S Afr Med J* 1995; 85: 746-7.

Summary

Magnesium sulphate now recommended treatment of eclampsia

Ragnhild Hjertberg

Läkartidningen 1999; 96: 356-7

As eclampsia is a life-threatening condition associated with both maternal and fetal complications, strict regimens and protocols are warranted at every delivery unit. Available evidence is overwhelmingly in favour of magnesium sulphate treatment in cases of eclampsia, a regimen which may also be beneficial to the fetus because of its protective effect against cerebral palsy. However, there is still no consensus regarding magnesium sulphate prophylaxis in cases of severe preeclampsia.

Correspondence: Dr Ragnhild Hjertberg, Dept of Obstetrics and Gynaecology, Södersjukhuset, SE-118 83 Stockholm, Sweden.