

Magnesium ved preeklampsi/eklampsi

Sammendrag

Preeklampsi, som er forbundet med forhøyet blodtrykk og proteinuri, finnes hos ca. 2–4 % av alle gravide. Selv om prognosen som regel er god, er preeklampsi en viktig faktor for sykdom og død hos kvinnen og barnet, særlig i utviklingsland. Flere medikamenter har vært forsøkt brukt i behandlingen av preeklampsi, uten overbevisende resultater. Nyere funn har imidlertid dokumentert at magnesiumsulfat er et billig og trygt preparat, og hos kvinner med preeklampsi var det en 58 % reduksjon i hyppighet av eklampsi. Dette vil få stor betydning, ikke minst for kvinner i den tredje verden.

Se også kunnskapsprøve på www.tidsskriftet.no/quiz

Knud Landmark

k.h.landmark@labmed.uio.no
 Institutt for farmakoterapi
 Postboks 1065 Blindern
 0316 Oslo

Ved preeklampsi er det funnet nedsatt produksjon av vasodilaterende prostasykliner og økt produksjon av det vasokonstringerende tromboksen (1). Teoretisk burde derfor et platehemmende preparat som acetylsalisylsyre kunne virke forebyggende mot preeklampsi. Dette er omtalt i Tidsskriftet (1). Effekten var imidlertid beskjeden, og i en metaanalyse som omfattet ca. 30 000 kvinner med moderat eller høy risiko for preeklampsi, reduserte acetylsalisylsyre risikoen med bare 15 % (1, 2). I en annen metaanalyse av fem relevante studier ble det på den annen side funnet at hos kvinner som i utgangspunktet hadde høy risiko for preeklampsi og hadde unormale funn ved dopplerundersøkelse av a. uteri mellom uke 17 og uke 24, var risikoen betydelig redusert (oddsratio 0,55) med acetylsalisylsyre (3). Antall kvinner som måtte behandles for å forebygge ett tilfelle av preeklampsi var 16.

I USA har magnesiumsulfat i mange år vært standard behandling ved preeklampsi/

eklampsi (4, 5), men behandlingen har ikke hatt samme utbredelse i Europa (6). I Storbritannia brukte i begynnelsen av 1990-årene de fleste legene diazepam (41 %) og fenytoin (30 %) for å forebygge kramper ved alvorlig preeklampsi, og bare 2 % foretrakk magnesiumsulfat (7). Også i Norge er magnesiumsulfat blitt anbefalt i behandlingen av eklampsi (8).

I denne artikkelen omtales noen nyere studier, som har vist betydelig redusert risiko for utvikling av preeklampsi/eklampsi hos kvinner behandlet med magnesiumsulfat.

Magnesium ved preeklampsi/eklampsi

Magnesium ble allerede i 1906 antatt å kunne være gunstig for kvinner med eklampsi (9). I et arbeid publisert i 1995 som omfattet 1 697 kvinner fra ni utviklingsland, ble det konkludert med at magnesiumsulfat (24 g/24 timer intravenøst eller 40 g/24 timer intramuskulært) var det mest lovende valg når det gjaldt å kontrollere tilbakefall av kramper ved eklampsi (10). I forhold til diazepam var det en signifikant reduksjon i gjentatte krampeutførelser (13,2 % mot 27,9 %, risikoreduksjon 52 %), også i forhold til fenytoin var reduksjonen statistisk signifikant (5,7 % mot 17,1 %, risikoreduksjon 67 %). Maternell dødelighet var ikke-signifikant lavere hos kvinner behandlet med magnesiumsulfat enn hos dem som fikk henholdsvis diazepam eller fenytoin, 3,8 % mot 5,1 % og 2,6 % mot 5,2 %.

Denne rapporten hadde en dramatisk effekt på klinisk praksis i Storbritannia, hvor denne behandlingen ikke hadde vært brukt i noen særlig utstrekning (7, 11). Mens bare 2 % av pasientene med eklampsi fikk magnesiumsulfat i 1992, svarte i 1997 60 % av leger som ble intervjuet, at de ville bruke preparatet som et krampeforebyggende middel (12). Tidligere hadde én av årsakene til manglende bruk av magnesiumsulfat vært frykten for respirasjonsdepresjon hos mødre.

På bakgrunn i de ovennevnte funnene ble det spekulert i hvorvidt magnesiumsulfat kunne forhindre utvikling av eklampsi hos kvinner med preeklampsi. En systematisk oversikt fra fire kontrollerte forsøk med til sammen 1 112 inkluderte kvinner viste at magnesiumsulfat var det mest lovende krampeforebyggende preparat hos kvinner med preeklampsi (13). I forhold til placebo var oddsratio for å få kramper 0,33 (95 %

Hovedbudskap

- Preeklampsi, som er forbundet med forhøyet blodtrykk og proteinuri, opptrer i ca. 2–4 % av alle graviditeter. For gravide som tidligere har hatt preeklampsi, er risikoen imidlertid atskillig høyere
- Magnesiumsulfat intravenøst eller intramuskulært forhindrer utvikling av eklampsi hos kvinner med preeklampsi og reduserer hyppigheten av kramper ved eklampsi. Perinatal dødelighet påvirkes ikke av behandlingen
- Behandling med magnesiumsulfat er billig, enkelt og sikkert, og er forbundet med beskjedne bivirkninger

konfidensintervall 0,11–1,02). Antall hendelser var imidlertid få (tre mot 11), og konfidensintervallet var bredt. Det ble derfor konkludert med at det ikke var tilstrekkelig dokumentasjon for en generell anbefaling, og da særlig hos kvinner med mild til moderat eklampsi (13, 14).

Nylig ble det publisert en ny undersøkelse i *The Lancet*, hvor 10 141 kvinner med preeklampsi fra 33 land (blodtrykk > 140/90 mm Hg, proteinuri 1+ (30 mg/100 ml) eller mer) ble inkludert (15). Det skulle dessuten foreligge usikkerhet hvorvidt magnesiumsulfat ville ha en gunstig effekt. 26 % av kvinnene hadde alvorlig preeklampsi (definert som diastolisk og systolisk blodtrykk > 110 og 170 mm Hg ved to anledninger samt proteinuri > 3+). 8 804 kvinner ble inkludert før fødselen, de resterende etter denne. Majoriteten (vel 70 %) ble inkludert etter 34. svangerskapsuke, og behandlingstiden med magnesiumsulfat/placebo varte ca. 24 timer. Mange av deltakerne i studien var fra utviklingsland. Halvparten av kvinnene fikk magnesiumsulfat enten intravenøst eller intramuskulært; resten fikk placebo. De som fikk magnesiumsulfat, fikk en metningsdose på 4 eller 5 g intravenøst gitt over fem minutter. De kvinnene som ble henvist til videre kontinuerlig infusjon fikk 1 g magnesiumsulfat/time i de neste 24 timene; dette svarer til de norske anbefalingene (8). De som fikk intramuskulær behandling, fikk først 5 g i hver setehalvdel etterfulgt av 5 g hver 4. time i 24 timer. Ved residiverende krampeanfallet ble ytterligere 2–4 g gitt intravenøst i løpet av fem minutter. Kvinner ble

ekskludert hvis de hadde kjent overfølsomhet mot magnesium, leverkoma med risiko for nyresvikt eller myastenia gravis.

I forhold til de placebobehandlede kvinnene var det en betydelig reduksjon i risikoen for å utvikle eklampsi hos de aktivt behandlede (40 (0,8 %) mot 96 (1,9 %) (relativ risiko 0,42; 95 % konfidensintervall 0,29–0,60.). 91 kvinner måtte behandles for å forhindre ett krampeanfall, hos dem med alvorlig og mindre alvorlig preeklampsi var de tilsvarende tallene 63 og 109. Behandlingen påvirket ikke den perinatale dødeligheten (relativ risiko 1,02; 95 % konfidensintervall 0,92–1,14), men det var en ikke-signifikant reduksjon i maternell dødelighet (11 dødsfall (0,2 %) mot 20 dødsfall (0,4 %), relativ risiko 0,55; 95 % konfidensintervall 0,26–1,14). Omtrent en firedel av pasientene rapporterte mindre bivirkninger, hovedsakelig rødme, kvalme eller oppkast. Ca. 1 % i magnesiumgruppen hadde respirasjonsdepresjon eller «andre problemer», mot 0,5 % i placebogruppen.

I en redaksjonell kommentar ble det konkludert med at det nå var dokumentert at magnesiumsulfat har en betydelig rolle ved å forebygge og kontrollere eklampsi (16). Det er viktig å merke seg at behandlingen var meget billig, ikke kostet mer enn fem amerikanske dollar per pasient. Dette har stor betydning, ikke minst for utviklingsland, hvor preeklampsi/eklampsi forårsaker mange dødsfall (17).

Hvordan virker magnesiumsulfat?

Årsaken til preeklampsi og eklampsi er ikke helt klarlagt, men er antatt å være knyttet til mangelfull invasjon av trofoblasten i spiralarteriene i uterus slik at dette fører til dårlig sirkulasjon til placenta fra den maternele siden (1). Eksakt hvordan magnesiumsulfat påvirker eklampstiske kramper er også uavklart. Magnesium er blitt karakterisert som naturens fysiologiske kalsiumblokker (18). Kalsiuminfluks hemmes og tonus i glatt muskulatur avtar, og en rask infusjon forårsaker dermed et forbigående fall i blodtrykk og perifer karmotstand, samtidig som minuttvolumet og hjertefrekvensen øker (19). Hypotensjon og palpitasjoner var imidlertid ikke noe stort problem i den omtalte studien, selv om en del av kvinnene også brukte nifedipin (15). Hypotensjon ble bare funnet hos 0,7 % av de magnesiumbehandlede, mot 0,2 % av de placebobehandlede kvinnene.

Preeklampsi er også forbundet med endotel-dysfunksjon (20), og magnesiumsulfat kan muligens påvirke lokal perfusjon ved å reversere endotel-dysfunksjon og bedre mikrovasculær perfusjon (15). Cerebral angiografi hos tre kvinner med eklampsi viste betydelig vasokonstriksjon av proksimale og perifere kar (21, 22). Det er blitt postulert at magnesiumsulfat virker ved å redusere cerebral vasokonstriksjon og derved minsker cerebral iskemi (23). På den annen side er det blitt hevdet at den gunstige effekten av

magnesiumsulfat ved preeklampsi ikke synes å være knyttet til en generell effekt på glatt muskulatur inkludert perifere kar og kar i uterus (15), men at den krampedempende effekten er relatert til blokkade av N-metyl-D-aspartatglutamatreseptorer i hjernen (24). Disse reseptorene blir aktivert ved asfyksi noe som fører til økt kalsiumionekonsentrasjon i nevronet, hvorved cellene skades. Ved å redusere kalsiuminfluks kan magnesium beskytte disse nevronene mot «kalsiumoverbelastning» (24, 25). Magnesium kan også ha betydning for blodplatene, og lave magnesiumverdier hos både forsøksdyr og pasienter kan utløse blodplateaggregasjon (26).

Konklusjon

Magnesiumsulfat er billig, enkelt og trygt å bruke. Det kan forhindre utvikling av eklampsi hos kvinner med preeklampsi og redusere hyppigheten av kramper ved eklampsi. Muligens kan også risikoen for maternell død reduseres.

Med de doser som er brukt i den refererte studien var faren for uheldige effekter hos mor og barn liten, selv om ca. firedelen av kvinnene hadde beskjedne bivirkninger. Ved toksiske bivirkninger av magnesiumsulfat finnes opphevet patellarrefleks, hemning av respirasjonen og redusert diurese.

Salget av magnesiumsulfat har vært stabilt de siste fem årene, og det har ligget på rundt 100 ml/1 000 individer/år (27). Hvor meget av dette som har gått til behandling av preeklampsi/eklampsi er imidlertid ukjent.

Litteratur

Komplett litteraturliste finnes i artikkelen på www.tidsskriftet.no

- Nesheim B-I. Acetylsalisylsyre mot preeklampsi? *Tidsskr Nor Lægeforen* 2002; 122: 2116–7.
- Coomarasamy A, Papaioannou S, Gee H, Khan KS. Aspirin for the prevention of preeclampsia in women with abnormal uterine artery doppler: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2001; 98: 861–6.
- Hutton JD, James DK, Stirrat GM, Douglas KA, Redman CWG. Management of severe preeclampsia and eclampsia by UK consultants. *Br J Obstet Gynaecol* 1992; 99: 554–6.
- The Eclampsia Trial Collaborative Group. Which anticonvulsant for women with eclampsia? Evidence from the Collaborative Eclampsia Trial. *Lancet* 1995; 345: 1455–63.
- Jones P, Johanson R, Baldwin KJ, Lilford R, Jones P. Changing belief in obstetrics: impact of two multicentre randomised controlled trials. *Lancet* 1998; 352: 1988–9.
- Duley L, Gulmezoglu AM, Henderson-Smith DJ. Anticonvulsants for women with pre-eclampsia (Cochrane-Review). I: *The Cochrane Library*, Issue 2. Oxford: Update Software, 2002.
- Rubin P. Magnesium sulphate for pre-eclampsia. *Lancet* 1998; 352: 1861.
- The Magpie Trial Collaborative Group. Do women with pre-eclampsia, and their babies, benefit from magnesium sulphate? The Magpie Trial: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 359: 1877–90.
- Trommer BL, Homer D, Mikhael MA. Cerebral vasospasm and eclampsia. *Stroke* 1988; 19: 327–9.
- Sadeh M. Action of magnesium sulfate in the treatment of preeclampsia-eclampsia. *Stroke* 1989; 20: 1273–5.