

Quản lý tiền sản giật: Thuốc chống tăng huyết áp và magnesium sulfate

Trần Lê Thủy¹, Lê Hồng Cẩm²

© Bộ môn Phụ Sản, Khoa Y, Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh.

¹ Giảng viên, Bộ môn Phụ sản Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh. e-mail: tlthuy@hotmail.com

² Phó giáo sư, Trưởng bộ môn, Bộ môn Phụ Sản Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh, e-mail: lehongcam61@yahoo.com

Mục tiêu bài giảng

Sau khi học xong, sinh viên có khả năng:

1. Trình bày được cơ chế tác dụng, chỉ định, chống chỉ định, liều dùng, tác dụng phụ của các loại thuốc chống tăng huyết áp
2. Trình bày được cơ chế tác dụng, chỉ định, liều dùng của MgSO₄, và xử lý ngộ độc MgSO₄

Thuốc trong điều trị tiền sản giật gồm có các thuốc chống tăng huyết áp và thuốc ngừa co giật.

1. Thuốc chống tăng huyết áp là điều trị nền tảng.
2. Thuốc ngừa co giật chỉ ngăn cản sự xuất hiện của cơn co giật, mà không tác động lên cơ chế gây co giật, do đó không làm cải thiện cơ chế bệnh sinh. Về bản chất, nó là một thuốc điều trị triệu chứng.

THUỐC CHỐNG TĂNG HUYẾT ÁP

Trong tiền sản giật, co mạch là cơ chế bệnh sinh chủ yếu. Vai trò của điều trị thuốc chống tăng huyết áp là đánh vào nền tảng của cơ chế bệnh sinh.

Trong tiền sản giật, thuốc chống tăng huyết áp được chỉ định khi có tình trạng tăng huyết áp nặng

- Huyết áp tâm thu ≥ 160 mmHg
- hoặc Huyết áp tâm trương ≥ 110 mmHg

Trong các trường hợp nặng, nên dùng thuốc chống tăng huyết áp liều tấn công dạng tiêm mạch chậm, sau đó chuyển dần sang đường uống.

Trong các trường hợp nhẹ, bắt đầu với chỉ một loại thuốc, với liều thấp ban đầu và tăng liều dần. Nếu không đạt được hiệu quả mong muốn thì sẽ dùng hai nhóm thuốc.

Mục tiêu của điều trị thuốc chống tăng huyết áp là giữ ổn định huyết áp ở một mức độ hợp lý.

Mục tiêu phải đạt được của điều trị bằng thuốc chống tăng huyết áp là giữ cho huyết áp tâm trương của thai phụ ổn định ở 90-100 mmHg, và huyết áp tâm thu ổn định ở mức 140-150 mmHg.

Mục tiêu điều trị có 2 thành phần:

1. Trị số huyết áp mục tiêu phải đạt
2. Sự ổn định của huyết áp trong suốt quá trình điều trị

Mục tiêu của điều trị thuốc chống tăng huyết áp là ổn định huyết áp ở mức hợp lý chứ không phải là đạt một trị số huyết áp bình thường.

Cần thận trọng khi đưa về huyết áp bình thường vì việc này sẽ dẫn đến giảm tưới máu tử cung-nhau, ảnh hưởng nghiêm trọng đến thai.

Thành phần thứ nhì của mục tiêu điều trị thuốc chống tăng huyết áp là đảm bảo sự ổn định của huyết áp.

Sau khi đưa huyết áp về trị số mục tiêu, thường thì việc này là không mấy khó khăn, thì mục tiêu khó khăn nhất phải đạt là đảm bảo duy trì được một điều trị nền nhằm ngăn cản mọi sự biến động quá mức của huyết áp.

Chính vì lẽ này, thuật ngữ thuốc chống tăng huyết áp thể hiện được quan điểm điều trị. Thuật ngữ thuốc hạ áp dễ gây nhầm lẫn là chỉ dùng khi có tăng huyết áp.

Bảng dưới đây trình bày tổng quan về các nhóm thuốc chống tăng huyết áp có thể dùng trong tiền sản giật.

Bảng 1: Phân loại thuốc chống tăng huyết áp trong thai kỳ

Thuốc	Cơ chế tác dụng	Ảnh hưởng
Alpha methyl dopa	Ức chế thụ thể Alpha trung ương	Cung lượng tim không thay đổi, lưu lượng máu tới thận không thay đổi Sốt, mơ lơ mơ, viêm gan, thiếu máu tán huyết
Hydralazin	Giãn mạch ngoại vi trực tiếp	Cung lượng tim tăng, lưu lượng máu tới thận không thay đổi hoặc tăng, mẹ đỏ bừng, đau đầu, nhịp tim nhanh, hội chứng giống Lupus.
Propranolol	Ức chế thụ thể Beta	Giảm cung lượng tim, giảm lưu lượng máu tới thận Tăng co cơ tử cung, có thể làm giảm tưới máu nhau-thai Suy hô hấp sơ sinh
Labetalol	Ức chế thụ thể Alpha, Beta	Cung lượng tim không thay đổi, lưu lượng máu tới thận không thay đổi Mẹ run cơ, đỏ bừng, đau đầu. Chống chỉ định ở thai phụ có hen suyễn và suy tim Suy hô hấp sơ sinh
Nifedipine Nicardipine	Ức chế kênh calcium	Cung lượng tim không đổi, lưu lượng máu tới thận không thay đổi, hạ huyết áp tư thế ở mẹ, đau đầu. Tác dụng ở sơ sinh chưa được ghi nhận đầy đủ.

Thuốc lợi tiểu và thuốc ức chế men chuyển không được dùng để kiểm soát huyết áp trong điều trị tiền sản giật

Thuốc lợi tiểu làm giảm Na^+ và thể tích dịch lưu hành, dẫn đến suy giảm tuần hoàn từ cung-nhau.

Một cách tổng quát, lợi tiểu không được dùng trong tiền sản giật. Nó chỉ được dùng khi có chỉ đặc biệt như suy thận-vô niệu trong sản giật hay hội chứng HELLP.

Không dùng thuốc ức chế men chuyển do nguy cơ gây dị tật thai nhi.

Hydralazin, alpha methyl dopa, labetalol, chẹn kênh calcium là các loại thuốc chống tăng huyết áp có thể dùng được.

Các thuốc được dùng trong điều trị tăng huyết áp đều can thiệp vào các khâu của huyết động đã bị thay đổi trong quá trình bệnh lý:

1. Làm giảm cung lượng tim: thuốc chẹn β (labetalol)
2. Làm giảm sức cản ngoại vi: thuốc giãn mạch trực tiếp (hydralazin), thuốc chẹn kênh canxi (nifedipin), thuốc làm liệt giao cảm (alpha-methyl dopa)

Khi được dùng trong tiền sản giật, mỗi nhóm thuốc trên đều thể hiện những mặt mạnh và yếu của nó. Không có thuốc nào là hiệu quả nhất và an toàn tuyệt đối trong điều trị tiền sản giật.

Hydralazin thường là thuốc chống tăng huyết áp được lựa chọn đầu tay do đánh trực tiếp vào cơ chế bệnh sinh là co thắt tiểu động mạch ngoại vi.

Alpha methyl dopa là thuốc được xem là an toàn nhất trong suốt thai kỳ.

Labetalol thường được dùng chung với hydralazin để bù trừ lại những tác dụng không mong muốn do giãn mạch nhanh và mạnh của hydralazin

Các chất chẹn kênh calcium (nifedipin, nicardipin) là thuốc dùng trong những trường hợp tăng huyết áp nặng

Thuốc hủy giao cảm: alpha methyl dopa¹ (Aldomet®)

Là thuốc phong tỏa tổng hợp dopamin. Cơ chế tác dụng của alpha methyl dopa chưa được hiểu thấu đáo. Do thuốc ức chế dẫn truyền dopaminergic, nên gây ra tê liệt dẫn truyền thần kinh ngoại vi điều hòa giao cảm. Thuốc còn có tác dụng trung ương.

Alpha methyl dopa là một trong các thuốc thường được chỉ định trong tiền sản giật. Trong bệnh lý này, alpha methyl dopa có thể được sử dụng đơn độc hoặc kết hợp với một thuốc giãn mạch khác như hydralazin.

Do tác dụng trung ương, alpha methyl dopa có thể gây ra tác dụng phụ gồm trầm cảm, buồn ngủ, chóng mặt, thay đổi chức năng gan...

Alpha methyl dopa không tác dụng trực tiếp lên hoạt động của tim hoặc của thận, không làm giảm sức lọc cầu thận, cung lượng máu thận và phân số lọc.

¹ Liều lượng và cách dùng alpha methyl dopa, viên 250 mg: Khởi đầu 1-3 viên mỗi ngày, liều tối đa 8 viên mỗi ngày.

Dạng thuốc và hàm lượng: Viên nén: 125 mg, 250 mg và 500 mg. Hỗn dịch uống: 250 mg / 5 mL

Alpha methyl dopa bị chống chỉ định trong các trường hợp sau: viêm gan cấp tính, mạn tính hoặc xơ gan, tiền sử viêm gan do thuốc, thiếu máu tán huyết, trầm cảm trầm trọng.

Thuốc tác dụng trực tiếp trên cơ trơn thành mạch: Hydralazin² (Nepressol®)

Hydralazin là thuốc gây giãn mạch trực tiếp, tác động trên các tiểu động mạch ngoại vi, là xuất phát điểm của bệnh sinh của tiền sản giật. Vì thế, hydralazin đánh trực tiếp vào bệnh sinh của tiền sản giật là co thắt các tiểu động mạch ngoại vi.

Do tác dụng giãn mạch trực tiếp nên có thể dẫn đến mất cân bằng giữa lòng mạch và thể tích huyết tương lưu hành, gây nên tác dụng không mong muốn quan trọng nhất là hạ huyết áp đột ngột có thể gây suy thai. Các tác dụng ngoại ý khác là nhịp tim nhanh, đánh trống ngực, đau thắt ngực, bồn chồn, khó ngủ... Vì thế, có xu hướng không dùng hydralazin đơn độc, mà thường kết hợp với một phong tỏa adrenergic alpha khác như labetalol hay propranolol.

Kết hợp hydralazin và labetalol là một kết hợp có thể khắc phục được các nhược điểm của hydralazin.

Ngoài các tác dụng ngoại ý chính trên, còn có thể thấy tiêu chảy, táo bón, buồn nôn, nhức đầu, rối loạn tạo máu, nổi mẩn, ớn lạnh...

Hydralazin không gây hại cho sản phụ và thai nhi.

Tác dụng của hydralazin nhanh và ngắn. Sau khi cho hydralazin, huyết áp sẽ hạ sau 10-30 phút và kéo dài trong 2-4 giờ.

Hydralazin được hấp thu nhanh chóng và hầu như hoàn toàn sau khi uống. Hydralazin đạt nồng độ đỉnh trong huyết thanh trong 1-2 giờ sau khi uống thuốc. Thải trừ thuốc qua thận. 70- 90% được đào thải qua nước tiểu trong 24 giờ, chỉ một lượng nhỏ được tìm thấy ở dạng không đổi.

Hydralazin bị chống chỉ định trong các trường hợp quá mẫn với hydralazin, cũng như các bệnh lý mà thay đổi huyết động đột ngột có thể gây nguy hiểm như bệnh động mạch vành, van 2 lá do thấp, phình động mạch chủ cấp. Không dùng hydralazin trong trường hợp có lupus đỏ.

Thuốc phong tỏa α , β adrenergic: Labetalol³ (Trandate®)

Labetalol là thuốc ức chế đồng thời α_1 và cả β_1 và β_2 . Cơ chế của thuốc là ức chế thụ thể β giao cảm ở tim và mạch máu ngoại vi, do đó làm chậm nhịp tim và hạ huyết áp. Cơ

² Liều lượng và cách dùng hydralazin: Hydralazin được dùng đường tiêm mạch chậm với liều đầu 5 mg trong 1-2 phút, nếu sau 15-20 phút không đạt được hạ áp cho 5-10mg tĩnh mạch chậm tiếp. Nếu sau tổng liều 25 mg mà vẫn không kiểm soát được huyết áp thì nên dùng thuốc khác. Như vậy tổng liều tối đa không quá 25 mg.

Dạng thuốc và hàm lượng: Viên nén: 10 mg, 25 mg và 50 mg. Ống tiêm 25 mg / 1 mL

³ Liều lượng và cách dùng labetalol: Liều boluses 20-80 mg (tối đa 220 mg), sau đó duy trì bằng đường uống 200 mg x 3 lần mỗi ngày, tối đa 800 mg trong 8 giờ. Sau 2-3 ngày điều trị, điều chỉnh tùy vào từng bệnh nhân, thường là 200-400 mg mỗi ngày.

Dạng thuốc và hàm lượng: Viên nén 100 mg, 200 mg, 300 mg, Ống tiêm 5 mg / 1mL. Dung dịch tiêm truyền 100 mg / 20mL.

chế này làm cho thuốc thường được dùng chung với hydralazin.

Thuốc bắt đầu tác dụng sau tiêm tĩnh mạch 5 phút, và mất 1-2 giờ để đạt nồng độ đỉnh trong máu. So với hydralazin, labetalol có khởi phát tác dụng nhanh hơn và giảm nguy cơ bị nhịp nhanh.

Hiếm khi thuốc phong tỏa $\alpha\beta$ adrenergic được dùng đơn lẻ trong tiền sản giật.

Thuốc dùng tốt cho bệnh nhân có kèm đau thắt ngực hoặc nhức nửa đầu.

Labetalol chống chỉ định ở bệnh nhân suy tim sung huyết, hen suyễn và nhịp chậm xoang.

Thuốc ức chế kênh calcium: Nifedipin⁴ (Adalate®) và **Nicardipin**⁵ (Loxen®)

Nifedipin là thuốc dạng uống, ức chế kênh calcium loại 2, tức là ức chế chọn lọc dòng canxi đi vào trong cơ trơn mạch máu dẫn đến giãn mạch và hạ huyết áp.

Khác với hydralazin, nifedipin tác động trên cả các mạch máu trung bình, nên nó khởi phát tác dụng nhanh hơn hydralazin. Như vậy, xét về tác động trên cơ chế bệnh sinh, vai trò của hydralazin và ức chế kênh calcium là không giống nhau. Cơ chế này giải thích vì sao nifedipin làm giảm huyết áp mà không ảnh hưởng đến lưu lượng máu qua nhau thai.

Nifedipin có thêm lợi thế của việc dùng được bằng đường uống.

Trong điều trị tiền sản giật có biểu hiện nặng bằng nifedipin phối hợp với magnesium sulfate, buộc phải lưu ý rằng nifedipin có khả năng tương tác với magnesium sulfate. Ion Mg^{++} có khả năng cạnh tranh với ion Ca^{++} nên có thể dẫn đến tụt huyết áp.

Tác dụng không mong muốn nói chung bao gồm tim đập nhanh, nhức đầu và hồi hộp.

Nicardipin là thuốc hạ áp trong nhóm ức chế kênh calcium. Cơ chế tác dụng của nicardipin tương đối giống với Nifedipin như đã nói ở trên. Tuy nhiên, nicardipin tác dụng chọn lọc lên mạch máu hơn, đồng thời thuốc ít tác dụng lên sự co bóp tim, do đó ít làm tăng nhịp tim phản xạ hơn.

Nicardipin có thời gian bắt đầu tác dụng khoảng 10 phút. Đạt nồng độ đỉnh sau 30-120 phút, tác dụng kéo dài 8 giờ. Thuốc đào thải qua thận 60%, phân 35%, dạng khác 5%.

⁴ Liều lượng và cách dùng nifedipin: Liều điều trị của nifedipin là 10-20 mg / 20-30 phút (viên uống tác dụng nhanh), tối đa 50 mg. Sau đó 10-20 mg / 4-6 giờ (tối đa không quá 120 mg mỗi ngày) để duy trì huyết áp ở mức mong muốn. Có thể dùng nifedipin viên uống tác dụng kéo dài.

Dạng thuốc và hàm lượng: Viên nang mềm: 10 mg, có thể dùng uống, đặt dưới lưỡi. Viên nén bao phim tác dụng chậm 20 mg. Viên phóng thích kéo dài 30 mg hoặc 60 mg

⁵ Liều lượng và cách dùng nicardipin: Uống 20 mg x 3 lần mỗi ngày. Hoặc truyền tĩnh mạch với liều bolus 0.5-1 mg, sau đó duy trì 2 mg mỗi giờ (pha 1 ống nicardipin trong 40 mL dung dịch Glucose 5%, dùng bơm tiêm điện truyền với tốc độ 10 mL mỗi giờ), chỉnh liều theo huyết áp bệnh nhân.

Dạng thuốc và hàm lượng: Viên nang 20 mg, 30 mg. Viên nang tác dụng kéo dài 30 mg, 40 mg, 45 mg, 60 mg. Dung dịch tiêm 10 mg / 10 mL

Tác dụng chống tăng huyết áp của nicardipin rất mạnh, và có thể dùng trong tiền sản giật nặng khi thất bại với các thuốc khác.

Nicardipin ít qua sữa mẹ.

Tác dụng phụ: đau đầu, chóng mặt, buồn nôn, nôn, đau dạ dày.

Chống chỉ định của nicardipin gồm cơn đau thắt ngực không ổn định hoặc cấp tính, sốc tim, hẹp van động mạch chủ giai đoạn muộn, thận trọng khi dùng trong 2 tam cá nguyệt đầu, có thể dùng trong tam cá nguyệt 3.

Lợi tiểu quai Henle: Furosemide (Lasix®)

Thuốc lợi tiểu được dùng trong trường hợp tiền sản giật rất nặng với thiểu niệu hoặc vô niệu, để cứu mẹ.

Rất hiếm được sử dụng trong thai kỳ do nguy cơ làm giảm thể tích máu lưu thông làm tuần hoàn tử cung nhau giảm gây ảnh hưởng xấu cho thai nhi, mà về mặt lý thuyết đã giảm ở những thai phụ bị tiền sản giật.

Tuy nhiên, thuốc lợi tiểu không bị chống chỉ định một cách máy móc, ngoại trừ trong những tình trạng mà sự tưới máu tử cung nhau đã bị giảm (thai chậm tăng trưởng trong tử cung).

Sử dụng thuốc lợi tiểu được đặt ra trong trường hợp thiểu niệu hoặc vô niệu (nước tiểu 24 giờ < 800 mL, đặc biệt trong trường hợp nước tiểu 24 giờ < 400 mL), đe dọa phù phổi cấp, phù não...

Trong các trường hợp tiền sản giật rất nặng này, thai phụ thường có biểu hiện suy thận kèm ure và creatinin tăng và độ thanh thải của thận giảm. Tính mạng của mẹ nên được ưu tiên và phải dùng thuốc để cứu thai phụ.

MAGNESIUM SULFATE⁶ (MgSO₄)

MgSO₄ được dùng để phòng ngừa co giật.

Cơ chế tác dụng của MgSO₄ là kích hoạt giãn mạch máu não, làm giảm thiếu máu cục bộ bởi sự co thắt mạch máu não trong cơn sản giật. Ion Mg^{++} trong MgSO₄ cạnh tranh với ion Ca^{++} , do đó ngăn cản co giật xuất hiện.

MgSO₄ làm cho co giật không thể xảy ra chứ không điều trị bệnh sinh của tiền sản giật.

Các thuốc chống co giật như diazepam hay phenytoin là những thuốc chống co giật tác động trên hệ thần kinh trung ương. Khi được dùng trong tiền sản giật, chúng có hiệu quả kém, do sản giật là một bệnh lý mà cơ chế sinh co giật hoàn toàn khác với động kinh. Hơn nữa, chúng có thể có ảnh hưởng xấu trên thai nhi.

MgSO₄ ngăn cản co giật hiệu quả, đồng thời không gây nguy hiểm cho thai nhi. MgSO₄ dễ dàng qua nhau thai và nồng độ trong thai nhi tương tự như ở mẹ. Trẻ sơ sinh thường thải trừ hoàn toàn MgSO₄ trong vòng 36-48 giờ

⁶ Cách dùng MgSO₄: Liều khởi đầu: 4-6 gram MgSO₄ trong 20 phút (6 gram MgSO₄ pha trong 100 mL Glucose 5%). Duy trì: 2 gram MgSO₄ mỗi giờ (tương đương 40 gram trong 1 lít Lactated Ringer chảy 50 mL/giờ hoặc 20 gram trong 1 lít Lactated Ringer chảy 100 mL/giờ), trong chuyển dạ và sau sanh 12-24 giờ.

Ngưng MgSO₄ sau sanh 24 giờ, hoặc trong trường hợp có biểu hiện ngộ độc MgSO₄.

sau sanh và hầu như không có tác dụng phụ bất lợi cho thai nhi.

Tuy nhiên, cần nhớ rằng đối với con co giật, thì ngoài việc dùng $MgSO_4$ thì hai điều trị nền tảng, căn cơ nhất là:

1. Điều trị kiểm soát huyết áp
2. Chấm dứt thai kỳ sau điều trị nội khoa

Chỉ dùng $MgSO_4$ cho tiền sản giật có biểu hiện nặng.

Cần lưu ý thêm rằng do mục đích của việc dùng $MgSO_4$ là ngừa co giật, mà nguy cơ co giật trong tiền sản giật có biểu hiện nặng là $< 2\%$ và trong tiền sản giật không có biểu hiện nặng là $< 0.5\%$, nên không cần dùng $MgSO_4$ cho những bệnh nhân tiền sản giật không có biểu hiện nặng.

Với các bệnh nhân tiền sản giật không có biểu hiện nặng, việc nghỉ ngơi, theo dõi huyết áp thường xuyên, thực hiện chế độ ăn nhiều đạm, và dẫn dò bệnh nhân cách theo dõi triệu chứng của biểu hiện nặng của mẹ là quan trọng nhất.

$MgSO_4$ không có tác dụng an thần cho cả mẹ và thai.

$MgSO_4$ thường được dùng bằng đường truyền tĩnh mạch.

Hiếm khi dùng $MgSO_4$ qua đường tiêm bắp do đau và có thể gây áp xe vùng chích.

Tác dụng phụ quan trọng nhất của $MgSO_4$ là ngộ độc $MgSO_4$.

Khi nồng độ $MgSO_4$ vượt ngưỡng, sẽ có ngộ độc $MgSO_4$.

Các dấu hiệu của ngộ độc $MgSO_4$ xuất hiện tuần tự theo nồng độ tăng dần của $MgSO_4$, được trình bày trong bảng dưới.

TÀI LIỆU ĐỌC THÊM

1. Obstetrics and gynecology 8th edition. Tác giả Beckmann. Hợp tác xuất bản với ACOG. Nhà xuất bản Wolters Kluwer Health 2018.

Như vậy, để đạt được hiệu quả điều trị, nồng độ Mg^{++} phải ở trong khoảng 4-7 mEq/L. Vì $MgSO_4$ chỉ bài tiết qua thận nên phải duy trì lượng nước tiểu thải ra > 25 mL/giờ hoặc 100 mL trong 4 giờ để tránh tích tụ thuốc. Ở những thai phụ bị tiền sản giật nặng mà nước tiểu dưới 30 mL mỗi giờ thì cần *ngưng* dùng khi cung lượng nước tiểu ở dưới ngưỡng này.

Khi nồng độ Mg^{++} bắt đầu vượt ngưỡng điều trị, dấu hiệu mất phản xạ gân xương bánh chè sẽ là dấu hiệu sớm nhất.

Vì thế, cần theo dõi phản xạ gân xương bánh chè như một chỉ báo là nồng độ Mg^{++} đã vượt ngưỡng điều trị và cần phải ngưng ngay việc dùng thêm $MgSO_4$.

Nồng độ Mg^{++} trong máu (mEq/dL)	Biểu hiện
1.5 - 3	nồng độ bình thường
4 - 6	nồng độ điều trị
5 - 10	thay đổi trên ECG
8 - 12	mất phản xạ xương bánh chè
10 - 12	lơ mơ, nói sáng
15 - 17	liệt cơ, khó thở
30	ngừng tim

Sau phản xạ bánh chè là hô hấp. Khi có giảm tần số hô hấp dưới 12 lần / phút phải xem là có ngộ độc $MgSO_4$.

Luôn phải chuẩn bị chất giải độc $MgSO_4$ là calcium gluconate. Khi có ngộ độc $MgSO_4$, calcium gluconate được dùng với liều 10mL calcium gluconate 10% tiêm mạch trong thời gian không dưới 10 phút và đặt nội khí quản nếu bệnh nhân ngưng thở.