การศึกษาระดับแมกนีเซียมในน้ำเหลืองของผู้ป่วยครรภ์เป็นพิษอย่างรุนแรงที่ได้รับการรักษาด้วยแมกนีเซียมซัลเฟตทางหลอดเลือดดำ เปรียบเทียบระหว่างวิธีให้ครั้งแรก 4 กรัม และ 6 กรัม*

สุรวุฒิ ลีพหะกร วท.บ.(วิทยาศาสตร์การแพทย์), พ.บ., ว.ว. สูติศาสตร์-นรีเวชวิทยา, วุฒิบัตรผู้เชี่ยวชาญเฉพาะสาขามะเร็งวิทยานรีเวช**

มาลา ตรีวัชรีกร วท.บ.(เทคนิคการแพทย์), วท.ม.(ชีวเคมี)***

บทคัดย่อ

วัตถุประสงค์: เพื่อศึกษาระดับแมกนีเซียมในน้ำเหลืองของผู้ป่วยครรภ์เป็นพิษอย่างรุนแรง ที่ได้รับการรักษาด้วยแมกนีเซียมซัลเฟต เปรียบเทียบระหว่างวิธีให้ครั้งแรก 4 กรัม และ 6 กรัม แล้วให้ต่อในอัตรา 2 กรัมต่อชั่วโมงเหมือนกัน ว่าผลการรักษามีความแตกต่างกันหรือไม่ และถึงระดับการรักษาแตกต่างกันหรือไม่

รูปแบบวิจัย: Prospective double blinded randomized controlled trial

สถานที่ทำวิจัย: ภาควิชาสูติศาสตร์-นรีเวชวิทยา และกลุ่มงานชันสูตรโรคกลาง วิทยาลัยแพทยศาสตร์กรุงเทพมหานครและวชิรพยาบาล ในช่วง 1 มีนาคม 2543 - 1 ตุลาคม 2544

กลุ่มตัวอย่าง: สตรีตั้งครรภ์ที่เกิดภาวะครรภ์เป็นพิษอย่างรุนแรง จำนวน 35 ราย แบ่งเป็น กลุ่มที่ได้รับยาครั้งแรก 4 กรัม จำนวน 16 ราย กลุ่มที่ได้ยาครั้งแรก 6 กรัม จำนวน 19 ราย

วิธีดำเนินการวิจัย: แบ่งผู้ป่วยเป็น 2 กลุ่มโดยวิธี stratified block randomization เพื่อให้ยา กลุ่มหนึ่งได้ยาครั้งแรก 4 กรัมทางหลอดเลือดดำ อีกกลุ่มได้ยาครั้งแรก 6 กรัม โดยทั้งสองกลุ่มจะได้รับยาต่อเนื่องเหมือนกันคือ 2 กรัมต่อชั่วโมงจนครบ 24 ชั่วโมงหลังคลอด เจาะเลือดผู้ป่วยส่งตรวจหาระดับแมกนีเซียมในน้ำเหลืองก่อนให้ยา หลังให้ยา 1, 4, 8 ชั่วโมงกรณีที่ยังไม่คลอด และหลังคลอด 6 ชั่วโมง สังเกตลักษณะทางคลินิก และเก็บข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วยและทารกเพื่อเปรียบเทียบกัน

ตัววัดที่สำคัญ: ระดับแมกนีเซียมในน้ำเหลืองของผู้ป่วย

ผลการวิจัย: ระดับแมกนีเซียมในน้ำเหลืองหลังให้ยา 1 ชั่วโมงในกลุ่มที่ได้ยาครั้งแรก 6 กรัม สูงกว่าในกลุ่มที่ได้ยาครั้งแรก 4 กรัมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (4.40 ± 0.26 mg/dl vs 3.73 ± 0.38 mg/dl, p-value = 0.011) แต่ระดับแมกนีเซียมใน

* ได้รับทุนวิจัยจากกองทุนวิจัย มูลนิธิวชิรพยาบาล พ.ศ. 2542

** ภาควิชาสูติศาสตร์-นรีเวชวิทยา วิทยาลัยแพทยศาสตร์กรุงเทพมหานครและวชิรพยาบาล

*** กลุ่มงานชันสูตรโรคกลาง วิทยาลัยแพทยศาสตร์กรุงเทพมหานครและวชิรพยาบาล

น้ำเหลืองหลังให้ยา 4, 8 ชั่วโมงและ หลังคลอด 6 ชั่วโมง ของทั้งสองกลุ่มมีความแตกต่างกันอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อเปรียบเทียบโอกาสที่ระดับยาถึงระดับการรักษา พบว่า หลังให้ยา 1 ชั่วโมง กลุ่มที่ได้ยาครั้งแรก 6 กรัม ระดับยาถึงระดับการรักษามากกว่ากลุ่มที่ได้ยาครั้งแรก 4 กรัมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (26.3% vs 0%, p-value = 0.049) แต่ที่ 4, 8 ชั่วโมงหลังให้ยาและ หลังคลอด 6 ชั่วโมง โอกาสถึงระดับการรักษาของทั้งสองกลุ่มมีความแตกต่างกันอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อเปรียบเทียบผลการตรวจทุกครั้งหลังให้ยา พบว่ากลุ่มที่ได้ยาครั้งแรก 6 กรัม มีโอกาสที่ระดับยาถึงระดับการรักษามากกว่ากลุ่มที่ได้ยาครั้งแรก 4 กรัมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (43.3% vs 10.4%, p-value = 0.0002) ผลต่อมารดาและทารกในของทั้งสองกลุ่มมีความแตกต่างกันอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ

สรุป: การให้แมกนีเซียมซัลเฟตโดยวิธีให้ครั้งแรก 6 กรัม ทำให้ระดับแมกนีเซียมในน้ำเหลืองใน 1 ชั่วโมงแรก สูงกว่าและถึงระดับการรักษามากกว่า วิธีให้ครั้งแรก 4 กรัม และวิธีให้ครั้งแรก 6 กรัมมีโอกาสที่ระดับยาตลอดการรักษาถึงระดับการรักษาได้มากกว่าวิธีให้ครั้งแรก 4 กรัม

Abstract

A Study of Serum Magnesium Levels Attained in Intravenous Magnesium Sulfate Therapy for Severe Preeclampsia: A Comparison between 4 and 6 Grams Loading Dose Regimens*

Surawute Leelahakorn BSc (Med), MD, Dip Thai Board of Obstetrics and Gynecology, Dip Thai Board of Gynecologic Oncology**

Mala Trewatcharegon BSc (Med Tech), MSc (Biochemistry)***

* **This work was supported by the Vajira Research Fund (annual research fund 1999)**

** **Department of Obstetrics and Gynecology, BMA Medical College and Vajira Hospital**

*** **Department of Central Laboratory, BMA Medical College and Vajira Hospital**

Objective: To compare the serum magnesium levels obtained from severe preeclamptic patients between the 4 grams and the 6 grams loading dose regimens and to compare the power of two regimens that can make the serum magnesium level to reach the therapeutic level.

Study design: A prospective double blinded randomized controlled trial.

Setting: Department of Obstetrics and Gynecology and Department of Central Laboratory, BMA Medical College and Vajira Hospital.

Subjects: Thirty- five severe preeclamptic women of ≥ 28 weeks of gestational age.

Intervention: The subjects were divided by weight to be ≥ 70 Kg and less than 70 Kg. Then the subjects in each stratum were allocated by randomized to receive the 4 grams or the 6 grams loading dose of magnesium sulfate, followed immediately by the same maintenance dose of 2 grams per hour. Maternal blood samples were taken for measuring serum magnesium levels before therapy 1, 4, 8 hours after therapy before delivery and 6 hours after delivery including cord blood sample and they were compared between the two regimens.

Other patient's characteristics and outcomes were collected and compared between the two regimens also.

Main outcome measures: Serum magnesium levels.

Results: The serum magnesium levels at the first hour after therapy of the 6 grams loading dose group were higher than the 4 grams loading dose group with statistical significant difference (4.40 ± 0.26 mg/dl vs 3.73 ± 0.38 mg/dl, p-value = 0.011) but the serum magnesium levels at the 4th and the 8th hours after therapy before delivery and at the 6th hours after delivery were no statistical significant difference. In the comparison of the power of achieving the therapeutic level, the 6 grams loading dose group was higher than the 4 grams loading dose group in achievement of the therapeutic level at the first hour after therapy with statistical significant difference (26.3% vs 0%, p-value = 0.049). Even though at the the 4th and the 8th hours after therapy before delivery and at the 6th hours after delivery the power of achieving the therapeutic level of the 6 grams loading dose group was higher than the 4 grams loading dose group with no statistical significant difference, but when compared all samplings after therapy the power of the 6 grams loading dose group in achievement of the therapeutic level was higher than the 4 grams loading dose group with statistical significant difference (43.3% vs 10.4%, p-value = 0.0002). The characteristics and outcomes of the patients and fetuses of two groups were no statistical significant difference.

Conclusion: The 6 grams loading dose regimen was more effectively in rising serum magnesium level and in achieving the therapeutic level than the 4 grams loading dose regimen, especially in the first hour after treatment. Both regimens were safe for treatment and no serious complication was found in mothers and newborns.

Key words: severe preeclampsia, magnesium sulfate, serum magnesium level

บทนำ

ภาวะครรภ์เป็นพิษอย่างรุนแรง (severe preeclampsia) เป็นภาวะแทรกซ้อนที่พบบ่อยในสตรีตั้งครรภ์ที่ใกล้ครบกำหนด ซึ่งอาจก่อให้เกิดอันตรายอย่างรุนแรงต่อทั้งมารดาและทารก โดยเฉพาะถ้ามีอาการชักของมารดา (eclampsia)[1] ถึงแม้ว่าจะมีโอกาสชักเกิดขึ้นได้เพียง 1.5-3.9 % ของผู้ที่เป็นโรคนี้[2-4]

การรักษาที่สำคัญของภาวะครรภ์เป็นพิษอย่างรุนแรง คือ การให้ยาป้องกันการชัก การให้ยาลดความดันโลหิต และการยุติการตั้งครรภ์ในเวลาที่เหมาะสม ซึ่งจะช่วยลดอันตรายแก่มารดาและทารกได้มาก[1-7] การป้องกันการชัก ในปัจจุบันนิยมใช้แมกนีเซียมซัลเฟต เนื่องจากมีความปลอดภัยและมีประสิทธิภาพดีที่สุด[1,5,8-10] Pritchard[6,7] แนะนำว่าควรให้ระดับแมกนีเซียมในน้ำเหลือง อยู่ในช่วง 4.8-8.4 mg/dl หรือ 4-7 mEq/L จึงจะถึงระดับการรักษา (therapeutic level) คือ ป้องกันการชักได้ แต่ Cruikshank[11] ให้ความเห็นว่าระดับการรักษาอาจต่ำกว่าระดับที่ Pritchard เสนอไว้ แต่ไม่ได้เสนอว่าควรมีค่าเท่าใด

ปัจจุบันมีการให้แมกนีเซียมซัลเฟตแก่ผู้ป่วยหลายวิธี เช่นให้ทางหลอดเลือดดำ[10] ทางกล้ามเนื้อ[9] และมีการให้ยาในขนาดที่แตกต่างกัน[5-16] โดยต่างอ้างว่าวิธีของตนได้ผลดีและเหมาะสม[5-16] รายงานของ วินิต พัวประดิษฐ์และคณะ[17] พบว่าน้ำหนักของผู้ป่วยอาจทำให้ระดับของแมกนีเซียมในน้ำเหลืองเปลี่ยนแปลง โดยเฉพาะถ้าน้ำหนัก 70 กิโลกรัมขึ้นไป อาจมีผลทำให้ระดับแมกนีเซียมในน้ำเหลืองต่ำกว่าและมีโอกาสถึงระดับการรักษาน้อยกว่าผู้ที่มีน้ำหนักน้อยกว่า 70 กิโลกรัม

ในภาควิชาสูติศาสตร์-นรีเวชวิทยา วิทยาลัยแพทยศาสตร์กรุงเทพมหานครและวชิรพยาบาล เดิมมีการให้ยาโดยวิธี การให้ครั้งแรก 4 กรัมทางหลอดเลือดดำทันทีและให้ยาต่อโดยการหยดทางหลอดเลือดดำในอัตรา 1 กรัมต่อชั่วโมงตามวิธีของ Zuspan[10] ซึ่งพบว่ายังมีการชักอยู่บ้าง ต่อมามีการทบทวนรายงานทางการแพทย์[12-14,16,18-20] และ มาลา ตรีวัชรีกร และสุรวุฒิ ลีพหะกร[15] ได้ทำวิจัยในสถาบันนี้ โดยศึกษาเปรียบเทียบระดับแมกนีเซียมในน้ำเหลืองระหว่างวิธีให้ครั้งแรก 4 กรัม

ทางหลอดเลือดดำทันที แต่ให้ต่อเนื่องโดยการหยดทางหลอดเลือดดำ ในขนาดที่แตกต่างกันคือ อัตรา 1 กรัมต่อชั่วโมงและ 2 กรัมต่อชั่วโมง พบว่าการให้ต่อเนื่องในอัตรา 2 กรัมต่อชั่วโมง ทำให้ระดับแมกนีเซียมในน้ำเหลืองสูงกว่าการให้ในอัตรา 1 กรัมต่อชั่วโมงอย่างมีนัยสำคัญ โดยที่ยังมีความปลอดภัยเหมือนเดิม จึงได้มีการเปลี่ยนวิธีให้แมกนีเซียมมาเป็นแบบให้ครั้งแรก 4 กรัมทางหลอดเลือดดำทันที และให้ต่อโดยการหยดทางหลอดเลือดดำในอัตรา 2 กรัมต่อชั่วโมง ซึ่งเหมือนกับที่ Sibai[10] แนะนำ

จากการทบทวนรายงานของ Sibai[5] และ Idama[8] พบว่าการวิธีให้ยาครั้งแรก 4 กรัมโดยการฉีดทางหลอดเลือดดำทันที และให้ต่อโดยการหยดทางหลอดเลือดดำในอัตรา 2 กรัมต่อชั่วโมง ถึงแม้ว่าจะดีกว่าวิธีเดิม แต่ต้องใช้เวลามากกว่า 2 ชั่วโมงหลังให้ยาจึงจะทำให้ระดับแมกนีเซียมในน้ำเหลืองถึงระดับการรักษา ทั้งที่ในช่วง 2 ชั่วโมงแรกผู้ป่วยเสี่ยงต่อการชักมาก เนื่องจากอาการของผู้ป่วยมักจะยังไม่คงที่ ความดันโลหิตอาจยังสูงและควบคุมไม่ได้ Sibai[5] แนะนำว่าควรให้ยาแมกนีเซียมซัลเฟต ครั้งแรก 6 กรัม แล้วให้ยาต่อในอัตรา 2 กรัมต่อชั่วโมง หรือให้ครั้งแรก 4 กรัม แต่ให้ต่อในอัตรา 3 กรัมต่อชั่วโมงใน 2 ชั่วโมงถัดไป แล้วค่อยให้ต่อในอัตรา 2 กรัมต่อชั่วโมง จึงจะทำให้ระดับแมกนีเซียมถึงระดับการรักษาเร็วขึ้น ซึ่งน่าจะเป็นวิธีที่ดีที่สุด[5,8] แต่ยังมีรายงานการวิจัยเรื่องนี้ค่อนข้างน้อย

วัตถุประสงค์ของการวิจัย เพื่อศึกษาระดับแมกนีเซียมในน้ำเหลืองของผู้ป่วยครรภ์เป็นพิษอย่างรุนแรง ที่ได้รับการรักษาด้วยแมกนีเซียมซัลเฟต เปรียบเทียบระหว่างวิธีให้ครั้งแรก 4 กรัม และ 6 กรัม แล้วให้ต่อในอัตรา 2 กรัมต่อชั่วโมงเหมือนกัน ว่าผลการรักษามีความแตกต่างกันหรือไม่ และถึงระดับการรักษาแตกต่างกันหรือไม่

ประชากรกลุ่มตัวอย่างและวิธีดำเนินการวิจัย

ประชากรกลุ่มตัวอย่าง

สตรีตั้งครรภ์ที่มีภาวะครรภ์เป็นพิษอย่างรุนแรง ที่ไม่มีภาวะแทรกซ้อนทางอายุรกรรมหรือศัลยกรรมอย่างอื่น ไม่มีข้อห้ามหรือประวัติแพ้ยาแมกนีเซียมซัลเฟต ไม่เป็นครรภ์แฝด มีอายุครรภ์ตั้งแต่ 28 สัปดาห์ขึ้นไป ซึ่งเข้ารับการรักษาที่ภาควิชาสูติศาสตร์-นรีเวชวิทยา วิทยาลัยแพทยศาสตร์กรุงเทพมหานครและวชิรพยาบาล ในช่วง 1 มีนาคม 2543-1 ตุลาคม 2544

ขนาดตัวอย่าง คำนวณโดยใช้สูตร $n = [Z_{\alpha} + Z_{\beta}]^2 2p[1-p]/D^2$ ใช้ระดับความเชื่อมั่น 95% และอำนาจในการทดสอบความแตกต่าง 90% และใช้การศึกษานำร่องในการคำนวณหาขนาดตัวอย่าง ได้ขนาดตัวอย่างกลุ่มละ 16 ราย รวมทั้งหมดใช้ตัวอย่าง 32 ราย

วิธีดำเนินการวิจัย

ผู้ป่วยที่เข้าเกณฑ์การวิจัยทุกรายได้รับการอธิบายเกี่ยวกับการวิจัย และซักถามจนเข้าใจก่อนลงนามยินยอม มีการซักประวัติ ตรวจร่างกาย ตามแบบบันทึกข้อมูลที่กำหนด จากนั้นได้แบ่งผู้ป่วยตามน้ำหนัก โดยใช้ค่าน้ำหนักเท่ากับหรือมากกว่า 70 กิโลกรัม และ น้อยกว่า 70 กิโลกรัมเป็นเกณฑ์ ก่อนการสุ่มแบบ block randomization เพื่อลดโอกาสที่ผู้ป่วยที่ได้รับยาแต่ละวิธี มีน้ำหนักแตกต่างกัน โดยนอกจากพยาบาลซึ่งเป็นผู้ให้ยาแล้ว แพทย์ผู้รักษา ผู้ป่วย และเจ้าหน้าที่ห้องชันสูตรกลางจะไม่ทราบสูตรของยาที่ผู้ป่วยได้รับ

ผู้ป่วยกลุ่มหนึ่งได้รับยาแบบที่ 1 คือ 10% แมกนีเซียมซัลเฟต 4 กรัม ทางหลอดเลือดดำทันที ตามด้วย 50% แมกนีเซียมซัลเฟต ผสมใน 5% D/NSS ในอัตรา 2 กรัมต่อชั่วโมงจนครบ 24 ชั่วโมงหลังคลอด

ผู้ป่วยอีกกลุ่มได้รับยาแบบที่ 2 คือ 10% แมกนีเซียมซัลเฟต 6 กรัม ทางหลอดเลือดดำทันที ตามด้วย 50% แมกนีเซียมซัลเฟต ผสมใน 5% D/NSS ในอัตรา 2 กรัมต่อชั่วโมงจนครบ 24 ชั่วโมงหลังคลอด

การให้แมกนีเซียมซัลเฟต ครั้งแรกให้โดยการฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำช้าๆ อย่างน้อย 10 นาที ส่วนการให้ต่อเนื่องใช้เครื่อง controlled infusion pump (IVAC Corp., model STC-502)

ผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มได้รับการเจาะเลือดเพื่อตรวจหาระดับแมกนีเซียมในน้ำเหลือง ก่อนให้ยา หลังให้ยา 1, 4 และ 8 ชั่วโมง กรณียังไม่คลอด และเจาะเลือดอีกครั้งหลังคลอด 6 ชั่วโมง การเก็บเลือดใช้ vaccutainer ส่งห้องปฏิบัติการทันทีเพื่อปั่นแยกเก็บเฉพาะน้ำเหลืองตรวจหาแมกนีเซียมทันที ในกรณีนอกเวลาราชการจะเก็บน้ำเหลืองแช่ตู้เย็นไว้ตรวจหาระดับแมกนีเซียมในวันราชการถัดไป การตรวจหาระดับแมกนีเซียมซัลเฟต ใช้น้ำยา xylidyl blue โดยใช้เครื่องตรวจอัตโนมัติ Hitachi 717 มีระบบควบคุมคุณภาพภายใน (internal quality control) ทุกครั้งที่ทำการตรวจโดยใช้น้ำเหลืองควบคุมคุณภาพ Precinorm และ Precipath ของบริษัท Boehringer Mannheim ประเทศเยอรมันนี

ได้ตรวจผู้ป่วยในเรื่องสัญญาณชีพ ความรู้สึกตัว ระดับ

deep tendon reflex ทุกครึ่งชั่วโมง และตรวจความก้าวหน้าของการคลอดเป็นระยะๆ ส่วนวิธีการคลอดเป็นไปตามข้อบ่งชี้ทางสูติศาสตร์

การวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติ

บันทึกข้อมูลในคอมพิวเตอร์ และใช้โปรแกรม SPSS 7.5 for Window วิเคราะห์ข้อมูล ข้อมูลเชิงปริมาณจะใช้ ค่า mean, standard deviation (SD) หรือ ร้อยละ การเปรียบเทียบตัวแปรเชิงปริมาณใช้ unpaired t-test ตัวแปรเชิงคุณภาพใช้ chi-square test, Fisher exact test หรือ Mean Whitney U test ตามความเหมาะสมของข้อมูล

ผลการวิจัย

มีสตรีตั้งครรภ์เข้าร่วมการวิจัย 38 ราย แต่เก็บข้อมูลได้ 35 ราย แบ่งเป็นกลุ่มที่ได้ยาครั้งแรก 4 กรัม 16 ราย และกลุ่มที่ได้ยาครั้งแรก 6 กรัม 19 ราย ผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มมีลักษณะทั่วไปที่สำคัญ ได้แก่ อายุ ส่วนสูง จำนวนการตั้งครรภ์ อายุครรภ์แตกต่างกันอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ยกเว้นน้ำหนัก ซึ่งกลุ่มที่ได้ยาครั้งแรก 6 กรัม มีน้ำหนักมากกว่า กลุ่มที่ได้ยาครั้งแรก 4 กรัม อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ดังแสดงในตารางที่ 1

เมื่อเปรียบเทียบลักษณะทางคลินิกที่สำคัญ ได้แก่อาการบวมที่มือและหรือหน้า deep tendon reflex ที่ไว ≥ 2+, urine albumin ที่ ≥ 2+ พบว่ามีความแตกต่างกันอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติดังแสดงในตารางที่ 2

ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการที่สำคัญก่อนให้ยาแมกนีเซียมซัลเฟต ได้แก่ hematocrit, BUN, creatinine, SGOT, SGPT ของทั้งสองกลุ่มพบว่ามีความแตกต่างกันอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ดังแสดงในตารางที่ 3

ผลการตรวจหาระดับแมกนีเซียมในน้ำเหลืองก่อนให้ยาแมกนีเซียมซัลเฟต ของทั้ง 2 กลุ่ม พบว่ามีความแตกต่างกันอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ แต่ระดับของแมกนีเซียมในน้ำเหลืองหลังให้ยาแมกนีเซียมซัลเฟต 1 ชั่วโมงแรก พบว่ากลุ่มที่ได้ยาครั้งแรก 6 กรัม มีระดับแมกนีเซียมในน้ำเหลืองสูงกว่า

ตารางที่ 1 ลักษณะทั่วไปที่สำคัญของผู้ป่วย

ลักษณะทั่วไป	กลุ่มที่ได้ยาครั้งแรก 4 กรัม(n=16)		กลุ่มที่ได้ยาครั้งแรก 6 กรัม(n=19)		p-value
	mean ± SD	range	mean ± SD	range	
อายุ (ปี)	29.8 ±8.6	17 - 24	29.4 ± 5.8	19 - 41	0.897*
ส่วนสูง (ซม.)	155.2 ±5.0	149 - 163	156.6 ± 6.2	144 - 171	0.465*
น้ำหนัก (กก.)	67.6 ±9.1	51 - 87	76.9 ± 1.4	57 - 114	0.029*#
อายุครรภ์ (สัปดาห์)	38.2 ±1.9	35 - 42	38.1 ± 2.2	34 - 42	0.851*
Gravidity	2.1 ±1.1	1 - 4	2.1 ± 1.2	1 - 5	0.987**
Parity	0.7 ±0.8	0 - 2	1.0 ± 1.2	0 - 4	0.568**

หมายเหตุ *unpaired t-test, **Mann Whitney U - test, # = แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ตารางที่ 2 ลักษณะทางคลินิกที่สำคัญของผู้ป่วย

ลักษณะทั่วไป	กลุ่มที่ได้ยาครั้งแรก 4 กรัม(n=16)		กลุ่มที่ได้ยาครั้งแรก 6 กรัม(n=19)		p-value
	จำนวน(คน)	ร้อยละ	จำนวน(คน)	ร้อยละ	
บวมที่มือและ/หรือหน้า	4	25.0	7	36.8	0.452*
Deep tendon reflex ≥ 2+	16	100.0	17	89.5	0.489**
Urine albumin ≥ 2+	3	18.7	7	36.8	0.285**

หมายเหตุ *chi-square test, **Fisher exact test

ตารางที่ 3 ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการที่สำคัญ ก่อนให้ยาแมกนีเซียมซัลเฟต

ลักษณะทั่วไป	กลุ่มที่ได้ยาครั้งแรก 4 กรัม(n=16)		กลุ่มที่ได้ยาครั้งแรก 6 กรัม(n=19)		p-value
	mean ± SD	range	mean ± SD	range	
Hematocrit (%)	33.8 ± 2.7	29 - 38	34.1 ± 2.9	30 - 40	0.821*
Platelets ($\times 10^3/\mu l$)	232.2 ± 46.5	183 - 253	219.6 ± 43.5	155 - 245	0.416*
BUN (mg/dl)	8.9 ± 3.7	4 - 15	9.3 ± 5.3	4 - 17	0.837*
Creatinine (mg/dl)	0.7 ± 1.2	0.5 - 1.1	0.7 ± 0.2	0.5 - 1.1	0.259**
SGOT (U/L)	18.6 ± 5.2	10 - 29	25.2 ± 6.9	11 - 34	0.210**
SGPT (U/L)	17.6 ± 5.2	7 - 28	27.1 ± 4.1	5 - 32	0.265**

หมายเหตุ *unpaired t-test, **Mann Whitney U - test

กลุ่มที่ได้ยาครั้งแรก 4 กรัมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ส่วนระดับแมกนีเซียมในน้ำเหลืองหลังจากนั้น คือ หลังให้ยา 4 และ 8 ชั่วโมง และหลังคลอด 6 ชั่วโมง ของทั้ง 2 กลุ่มไม่มีความแตกต่างกันทางสถิติ ดังแสดงในตารางที่ 4

เมื่อเปรียบเทียบระดับแมกนีเซียมในน้ำเหลืองที่ถึงระดับการรักษา (therapeutic level) คือ 4.8-8.4 mg/dl ของทั้งสองกลุ่ม พบว่า หลังให้ยา 1 ชั่วโมง กลุ่มที่ได้ยาครั้งแรก 6 กรัม มีโอกาสที่ระดับยาสูงถึงระดับการรักษามากกว่า กลุ่มที่ได้ยาครั้งแรก 4 กรัม อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ส่วนที่ 4 ชั่วโมง 8 ชั่วโมงหลังให้ยา และ 6 ชั่วโมงหลังคลอด แม้ว่ากลุ่มที่ได้ยาครั้งแรก 6 กรัม มีแนวโน้มที่จะถึงระดับการรักษามากกว่ากลุ่มที่ได้ยาครั้งแรก 4 กรัม แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ แต่เมื่อรวมผลการตรวจทุกครั้งหลังการรักษาพบว่า กลุ่มที่ได้ยาครั้งแรก 6 กรัมมีระดับยาถึงระดับการรักษาได้มากกว่ากลุ่มที่ได้ยาครั้งแรก 4 กรัม อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ดังแสดงในตารางที่ 5 และกราฟแสดงระดับแมกนีเซียมในน้ำเหลืองเทียบกับระดับการรักษา

ผลการรักษาต่อมารดา ไม่พบการชักของมารดาในทั้งสองกลุ่ม ไม่พบภาวะแทรกซ้อนที่สำคัญ เช่น การตกเลือดหลังคลอด การหายใจช้ากว่าปกติ ในทั้งสองกลุ่ม พบแต่ภาวะมดลูกหดรัดตัวน้อยกว่าปกติร้อยละ 10.5 ในกลุ่มที่ให้ยาครั้งแรก 6 กรัม แต่มีความแตกต่างกันอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ผลต่อวิธีการคลอดพบว่าทั้งสองกลุ่มมีการคลอดทางช่องคลอดแตกต่างกันอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ดังแสดงในตารางที่ 6

ลักษณะที่สำคัญของทารกและผลต่อทารก พบว่าทารกที่คลอดออกมาของทั้งสองกลุ่ม มี น้ำหนักแรกคลอด Apgar score ที่ 1 และ 5 นาที และระดับแมกนีเซียมในน้ำเหลืองจากสายสะดือทารก แตกต่างกันอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ดังแสดงในตารางที่ 7

ตารางที่ 4 ระดับแมกนีเซียมในน้ำเหลืองของผู้ป่วย (mg/dl) ก่อน และหลังให้ยาแมกนีเซียมซัลเฟต

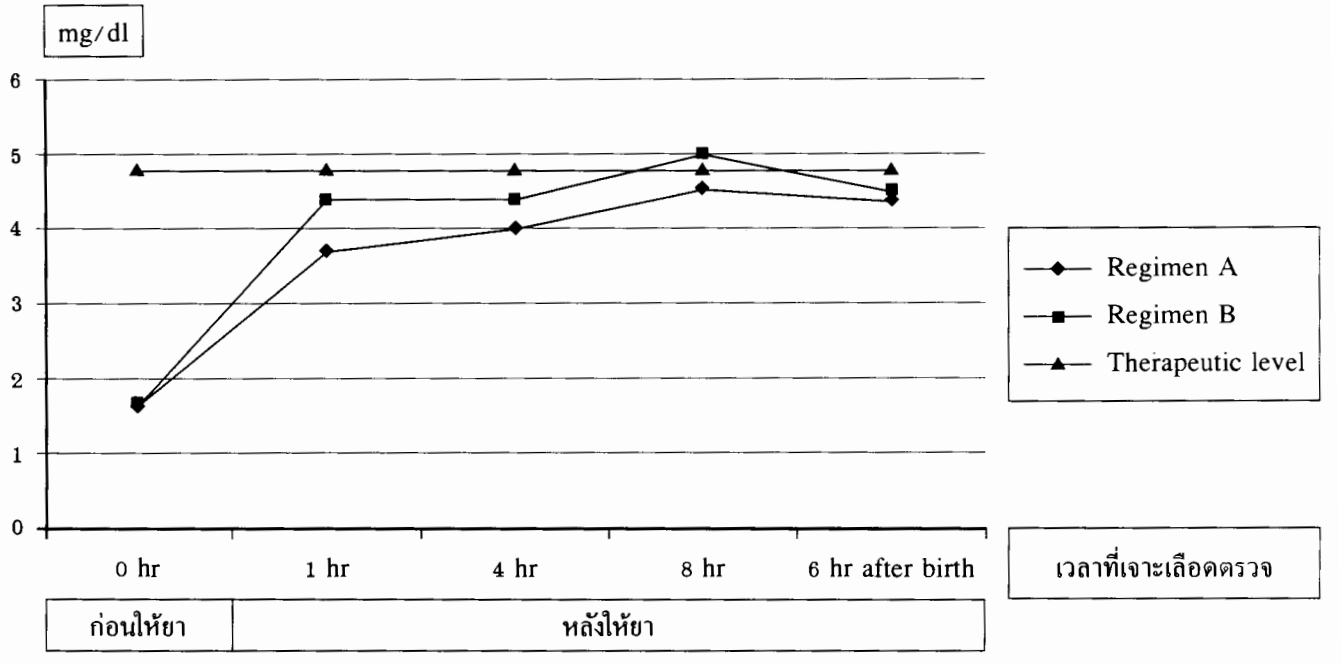
ระยะที่เจาะเลือด	กลุ่มที่ได้ยาครั้งแรก 4 กรัม(n=16)		กลุ่มที่ได้ยาครั้งแรก 6 กรัม(n=19)		p-value
	จำนวนตัวอย่าง	mean ± SD	จำนวนตัวอย่าง	mean ± SD	
ก่อนให้ยา	16	1.64 ± 0.26	19	1.70 ± 0.26	0.705*
หลังให้ยา					
1 ชั่วโมง	16	3.73 ± 0.38	19	4.40 ± 0.26	0.011* #
4 ชั่วโมง	11	4.02 ± 0.61	14	4.38 ± 0.79	0.155*
8 ชั่วโมง	9	4.56 ± 0.76	10	5.03 ± 1.21	0.248*
หลังคลอด 6 ชั่วโมง	12	4.30 ± 1.19	17	4.46 ± 1.11	0.246*

หมายเหตุ *unpaired t-test, # = แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ตารางที่ 5 อัตราของระดับแมกนีเซียมในน้ำเหลืองหลังให้ยาที่ถึงระดับการรักษา

ระยะที่เจาะเลือด	กลุ่มที่ได้ยาครั้งแรก 4 กรัม(n=16)		กลุ่มที่ได้ยาครั้งแรก 6 กรัม(n=19)		p-value
	ตัวอย่างที่ถึงระดับ/ตัวอย่างที่เก็บ	ร้อยละ	ตัวอย่างที่ถึงระดับ/ตัวอย่างที่เก็บ	ร้อยละ	
หลังให้ยา 1 ชั่วโมง	0 / 16	0.0	5 / 19	26.3	0.049*#
หลังให้ยา 4 ชั่วโมง	1 / 11	9.1	5 / 14	37.5	0.180*
หลังให้ยา 8 ชั่วโมง	2 / 9	22.2	8 / 10	77.8	0.230*
หลังคลอด 6 ชั่วโมง	2 / 12	16.0	8 / 17	41.7	0.126*
รวมทุกระยะ	5 / 48	10.4	26 / 60	43.3	0.002**#

หมายเหตุ *Fisher exact test, **chi-square test, # = แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ



รูปที่ 1 ระดับแมกนีเซียมในน้ำเหลืองของผู้ป่วย ก่อนและหลังให้ยาแต่ละวิธี เทียบกับระดับการรักษา

ตารางที่ 6 ผลของการให้ยาแมกนีเซียมซัลเฟตต่อมารดา

ลักษณะที่สังเกต	กลุ่มที่ได้ยาครั้งแรก 4 กรัม(n=16)		กลุ่มที่ได้ยาครั้งแรก 6 กรัม(n=19)		p-value
	จำนวน	ร้อยละ	จำนวน	ร้อยละ	
การชักของมารดา	0	0.0	0	0.0	1.000*
หายใจ <16 ครั้ง/นาที	0	0.0	0	0.0	1.000*
มดลูกหดรัดตัวน้อยกว่าปกติ	0	0.0	2	10.5	0.848*
ตกเลือดหลังคลอด	0	0.0	0	0.0	1.000*
คลอดปกติทางช่องคลอด	8	50.0	11	57.9	0.515**

หมายเหตุ *Fisher exact test, **chi-square test

ตารางที่ 7 ลักษณะที่สำคัญของทารกและผลการรักษาต่อทารก

ลักษณะที่สังเกต	กลุ่มที่ได้ยาครั้งแรก 4 กรัม(n=16)		กลุ่มที่ได้ยาครั้งแรก 6 กรัม(n=19)		p-value
	mean ± SD	range	mean ± SD	range	
น้ำหนักแรกคลอด (กรัม)	3190 ± 520	2520 - 3850	3320 ± 780	2450 - 4150	0.602*
Apgar score ที่ 1 นาที	8.8 ± 1.2	5 - 10	8.5 ± 1.5	5 - 10	0.768**
Apgar score ที่ 5 นาที	9.9 ± 0.5	8 - 10	9.8 ± 0.5	8 - 10	0.418**
ระดับแมกนีเซียมใน cord blood (mg/dl)	3.71 ± 0.62	2.85 - 4.42	4.08 ± 0.56	3.26 - 4.65	0.170*

หมายเหตุ *unpaired t-test, **Mann Whitney U test

วิจารณ์

การศึกษานี้เป็นแบบ prospective randomized controlled trial เพื่อให้ผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มมีลักษณะทั่วไปใกล้เคียงกันมากที่สุด การแบ่งกลุ่มผู้ป่วยโดยใช้เกณฑ์น้ำหนัก ≥70 กิโลกรัม และ <70 กิโลกรัมก่อนจับฉลากให้ยา ทำเพื่อให้ค่าเฉลี่ยน้ำหนักของทั้งสองกลุ่มมีโอกาสแตกต่างกันน้อยที่สุด เนื่องจากเคยมีรายงานของ วินิต พัวประดิษฐ์ และคณะ[17] ว่าน้ำหนักของผู้ป่วยมีผลต่อค่าระดับแมกนีเซียมในน้ำเหลือง

ผลการศึกษา พบว่าลักษณะทั่วไปของผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มในเรื่อง อายุ ส่วนสูง อายุครรภ์ จำนวนการตั้งครรภ์ จำนวนการคลอด และลักษณะทางคลินิกที่สำคัญ เช่น อาการบวมที่มือและ/หรือหน้า deep tendon reflex ที่ไว ≥ 2+ ระดับ urine albumin ที่ ≥ 2+ แตกต่างกันอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ยกเว้น น้ำหนักของกลุ่มที่ได้ยาครั้งแรก 6 กรัม มากกว่าน้ำหนักของกลุ่มที่ได้ยาครั้งแรก 4 กรัม อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (76.9 ± 14.0 kg vs 67.6 ± 9.1 kg, p-value = 0.029) ทั้งที่ได้พยายามป้องกันโดยวิธีที่กล่าวมาแล้ว ซึ่งภาวะดังกล่าวอาจทำให้ระดับแมกนีเซียมในน้ำเหลืองในกลุ่มที่ได้ยาครั้งแรก 6 กรัม ถูกรบกวนในทิศทางที่ต่ำกว่าที่ควร

ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการที่สำคัญ ก่อนให้ยาในผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มพบว่า แตกต่างกันอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ

ระดับแมกนีเซียมในน้ำเหลืองก่อนให้ยาของทั้งสองกลุ่มค่อนข้างต่ำ (1.64 ± 0.26 vs 1.70 ± 0.26) และแตกต่างกันอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ

ระดับแมกนีเซียมในน้ำเหลือง ที่ 1 ชั่วโมงหลังให้ยา ในกลุ่มที่ได้ยาครั้งแรก 6 กรัม มีค่าเฉลี่ย สูงกว่ากลุ่มที่ได้ยาครั้งแรก 4 กรัม อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (4.40 ± 0.26mg/dl vs 3.73 ± 0.38 mg/dl, p-value = 0.011) และมีโอกาสถึงระดับการรักษามากกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (26.3% vs 0.0%, p-value = 0.049) ทั้งที่กลุ่มที่ได้ยาครั้งแรก 6 กรัม มีน้ำหนักมากกว่ากลุ่มที่ได้ยาครั้งแรก 4 กรัม อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติตามที่ได้กล่าวมาแล้ว แสดงว่าการให้ยาครั้งแรกในขนาด 6 กรัม มีผลให้ระดับแมกนีเซียมในน้ำเหลืองสูงกว่าและมีโอกาสถึงระดับการรักษาได้มากกว่า การให้ยาที่ให้ครั้งแรก 4 กรัมโดยเฉพาะในช่วงแรกหลังให้ยา ซึ่งเป็นไปตามสมมุติฐานของการวิจัยนี้และข้อแนะนำของ Sibai[5] การให้ยาวิธีให้ครั้งแรก 6 กรัม จึงน่าจะช่วยลดโอกาสการชักของมารดาในช่วงแรกของการรักษาซึ่งเป็นช่วงที่ผู้ป่วยมักมีอาการไม่คงที่ อาจยังควบคุมความดันโลหิตไม่ได้ และเสี่ยงต่อการชักสูงกว่าช่วงอื่นๆ

หลังให้ยา 4 และ 8 ชั่วโมง และ 6 ชั่วโมงหลังคลอด ระดับของแมกนีเซียมในน้ำเหลืองในกลุ่มที่ได้ยาครั้งแรก 6 กรัม มีแนวโน้มจะสูงกว่ากลุ่มที่ได้ยาครั้งแรก 4 กรัม แต่แตกต่างกันอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ทั้งนี้อาจเป็นเพราะ ในกลุ่มที่ได้ยาครั้งแรก 6 กรัม มีน้ำหนักมากกว่ากลุ่มที่ได้ยาครั้งแรก 4 กรัม หรืออาจเป็นเพราะกลุ่มตัวอย่างยังไม่มากพอ ซึ่งควรมีการศึกษาในประเด็นนี้ต่อไป

โอกาสถึงระดับการรักษา (therapeutic level) ในช่วง 4 และ 8 ชั่วโมงหลังการรักษา และช่วงหลังคลอด 6 ชั่วโมง มีแนวโน้มที่กลุ่มที่ได้ยาครั้งแรก 6 กรัมจะมีโอกาสถึงระดับการรักษามากกว่ากลุ่มที่ได้ยาครั้งแรก 4 กรัม แต่มีความแตกต่างกันอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ อย่างไรก็ดี เมื่อรวมผลการตรวจเลือดทุกครั้งหลังให้ยา พบว่าในกลุ่มที่ได้ยาครั้งแรก 6 กรัม มีระดับแมกนีเซียมในน้ำเหลืองถึงระดับการรักษามากกลุ่มที่ได้ยาครั้งแรก 4 กรัม อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (43.3% vs 10.4%, p-value = 0.002) ซึ่งชี้ให้เห็นว่าการให้ยาโดยให้ครั้ง

แรก 6 กรัมให้ผลดีกว่ากว่าการให้ยาครั้งแรก 4 กรัม ในการป้องกันการชักในภาพรวม นอกเหนือจากการป้องกันการชักได้ดีกว่าในระยะแรกของการรักษาตามที่กล่าวแล้ว

อย่างไรก็ตามโอกาสที่ระดับแมกนีเซียมในน้ำเหลืองถึงระดับการรักษาของทั้งสองกลุ่มในรายงานนี้ ค่อนข้างต่ำกว่าในรายงานอื่นๆ[8,12-16] ซึ่งบางรายงานพบว่าระดับแมกนีเซียมในน้ำเหลืองถึงระดับการรักษาเกือบ 100 % แม้ว่าจะให้ยาครั้งแรก 4 กรัม[12-14,15,17] แต่ในรายงานนี้คล้ายๆกับรายงานของ มาลา ตรีวัชรีกร และ สุรวุฒิ ลีพหะกร[15] ซึ่งพบว่าการให้ยาครั้งแรก 4 กรัมและให้ยาต่อในขนาด 2 กรัมต่อชั่วโมง มีโอกาสที่แมกนีเซียมในน้ำเหลืองจะถึงระดับการรักษาเพียง 28.3% ทั้งนี้อาจเกิดจาก ลักษณะของผู้ป่วย เทคนิคการตรวจหาระดับแมกนีเซียม หรือปัจจัยอื่นๆ

ผลต่อการป้องกันการชัก ในผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มไม่พบการชักทั้งในระหว่างเจ็บครรภ์ คลอด และหลังคลอด ทั้งนี้อาจเนื่องจากผู้ป่วยมีจำนวนน้อย และปกติแม้ว่าไม่มีการรักษาอัตราการชักในผู้ป่วยครรภ์เป็นพิษอย่างรุนแรงก็มีเพียง 1.5-3.9% เท่านั้น[2-4] เพียงแต่เมื่อมีการชักจะทำให้เกิดภาวะแทรกซ้อนรุนแรงแก่มารดาและทารก[1] จึงจำเป็นต้องป้องกันมิให้เกิดภาวะการชักขึ้น การที่จะใช้การป้องกันการชักเป็นตัววัดผลที่สำคัญ จำเป็นต้องใช้ผู้ป่วยจำนวนมากและใช้ระยะเวลาที่นานมากในการเก็บข้อมูล นอกจากนั้นในเรื่องระดับยาที่ถึงระดับการรักษา Cruikshank[11] มีความเห็นว่าน่าจะต่ำกว่าระดับ 4.8-8.4 mg/dl ที่ Pritchard[1,6] เสนอ แต่จนถึงปัจจุบันนี้ยังไม่มีใครกำหนดระดับการรักษาใหม่ซึ่งเป็นที่ยอมรับได้มากกว่าข้อเสนอของ Pritchard[1]

ผลต่อมารดาในเรื่องการคลอด แม้ว่าแมกนีเซียมจะมีฤทธิ์คลายกล้ามเนื้อมดลูกเมื่อมีระดับความเข้มข้นสูงในเลือด[1] แต่การให้ในขนาดที่ให้เพื่อป้องกันการชัก พบว่าแม้จะทำให้การหดรัดตัวของมดลูกลดลงบ้าง แต่ไม่รบกวนการกระตุ้นด้วย oxytocin จึงไม่มีผลต่อการคลอด[1,5,7,12,21,22] ในรายงานนี้พบว่าการคลอดของทั้งสองกลุ่มมีความแตกต่างอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ

การเกิดภาวะแทรกซ้อนต่อมารดา ไม่พบการกดการหายใจ และการตกเลือดหลังคลอดในทั้งสองกลุ่ม แม้ว่าในกลุ่มที่ให้ยาครั้งแรก 6 กรัม จะมีปัญหามดลูกหดรัดตัวน้อยกว่าปกติมากกว่า กลุ่มที่ได้ยาครั้งแรก 4 กรัม แต่ก็แตกต่างกันอย่างไม่มีทางสถิติ และสามารถแก้ไขได้ โดยไม่มีภาวะตกเลือดหลังคลอดแต่อย่างใด แสดงว่าการให้ยาทั้งสองวิธีมีความปลอดภัยต่อมารดาเช่นเดียวกับในรายงานอื่นๆ[1,5,12,21,22]

ผลต่อทารก ในเรื่อง Apgar score ที่ 1 และ 5 นาที พบว่าไม่ต่ำผิดปกติ และมีความแตกต่างกันอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ และระดับแมกนีเซียมในน้ำเหลืองของเลือดจากสายสะดือ ในทั้งสองกลุ่มไม่สูงผิดปกติ และมีความแตกต่างกันอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่งแสดงว่าการให้ยาทั้งสองวิธีมีความปลอดภัยต่อทารก เช่นเดียวกับในรายงานอื่นๆ[1,5,11,12,15,20,23]

สรุป

การป้องกันการชักในมารดาที่มีภาวะครรภ์เป็นพิษอย่างรุนแรง ด้วยแมกนีเซียมซัลเฟต โดยวิธีให้ยาครั้งแรก 6 กรัม ให้ผลดีกว่าวิธีให้ยาครั้งแรก 4 กรัม (โดยให้ต่อเนื่องเหมือนกันในอัตรา 2 กรัมต่อชั่วโมง) ในการเพิ่มระดับยาในเลือดและการทำให้ระดับยาในเลือดถึงระดับการรักษา โดยเฉพาะในช่วงแรกของการรักษา ซึ่งผู้ป่วยเสี่ยงต่อการชักสูงเนื่องจากยังอาจควบคุมความดันโลหิตและภาวะอื่นๆของผู้ป่วยได้ไม่ดีพอ โดยที่ไม่พบความแตกต่างในเรื่องความปลอดภัยต่อมารดาและทารก

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณ กองทุนวิจัยมูลนิธิวชิรพยาบาลที่ให้ทุนสนับสนุนการวิจัย ขอขอบคุณหัวหน้าภาควิชาสูติศาสตร์-นรีเวชวิทยา ที่อนุญาตให้ทำวิจัย ตลอดจนขอขอบคุณ อาจารย์แพทย์ แพทย์ประจำบ้าน พยาบาล และเจ้าหน้าที่ห้องตรวจชันสูตรโรคกลาง ที่ได้ร่วมมือเพื่อให้การวิจัยนี้เป็นผลสำเร็จ และสุดท้ายขอขอบคุณผู้ป่วยทุกท่านที่กรุณาเข้าร่วมในการวิจัยนี้

เอกสารอ้างอิง

1. Cunningham FG, Gant NF, Leveno KJ, Gillstrap III LC, Hauth JC, Wenstrom KD. Hypertensive disorders in pregnancy. Williams Obstetrics. 21st ed. McGraw-Hill Medical Publishing Division; 2001. p. 567-618.
2. Hall DR, Odedaal HJ, Smith M. Is the prophylactic administration of magnesium sulphate in women with pre-eclampsia indicateed prior to labour? Br J Obstet Gynaecol 2000a; 107: 903-10.
3. Coetzee EJ, Dommisse J, Anthony J. A randomized controlled trial of intravenous magnesium sulphate

versus placebo in the management of women with severe pre-eclampsia. Br J Obstet Gynaecol 1998; 105: 300-3.

4. Burrows RF, Burrows EA. The feasibility of a controlled population for a randomized controlled trial of seizure prophylaxis in the hypertensive disorders of pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1995; 173: 929-34.
5. Sibai BM. Magnesium sulfate is the ideal anticonvulsant in preeclampsia-eclampsia. Am J Obstet Gynecol 1990; 162: 1141-5.
6. Pritchard JA. The use of magnesium ion in the management of eclamptogenic toxemias. Surg Gynecol Obstet 1955; 100: 131-40.
7. Pritchard JA. The use of magnesium sulfate in preeclampsia-eclampsia . J Reprod med 1979; 23: 107-14.
8. Idama TO, Lindow SW. Magnesium sulfate: a review of clinical pharmacology applied to obstetrics. Br J Obstet Gynecol 1998; 105: 260-8.
9. Chesley LC,Tepper I. Plasma levels of magnesium attained in magnesium sulfate therapy for preeclampsia and eclampsia. Surg Clin North Am 1957; 37: 353-66.
10. Zuspan FP. Treatment of severe preclampsia and eclampsia. Clin Obstet Gynecol 1966; 9: 945-71.
11. Cruikshank DP, Pitkin RM, Reynold WA, Williams GA, Hargis GK. Effects of magnesium sulfate treatment on perinatal calcium metabolism: I. Maternal and fetal responses. Am J Obstet Gynecol 1979; 134: 243-9
12. ธีระ ทองสง, วรงค์ เดชกิจวิกรม, วิทยา ตันสุวรรณนนท์, อุดม จันทะชัย, อวยชัย เสียงเพราะ. ระดับแมกนีเซียมซัลเฟต ใน สีรั่มของสตรีโรคพิษแห่งครรภ์ ที่ได้รับการรักษาด้วยแมกนีเซียมซัลเฟต เข้าหลอดเลือดดำ อัตรา 1 กรัม กับ 2 กรัมต่อชั่วโมง. สารศิริราช 2535; 44: 509-16.
13. Manorot M, Tongsong T, Khettglang T. A comparison of magnesium sulfate levels in pregnant women with severe preeclampsia between intravenous and intramuscular magnesium sulfate regimens: a randomized controlled trial. J Med Assoc Thai 1996; 79: 76-81.
14. Sibai BM, Graham JM, McCubbvin JH. A comparison of intravenous and intramuscular magnesium sulfate regimens in preeclampsia. Am J Obstet Gynecol 1984; 15: 728-33.
15. มาลา ตรีวัชรีกร, สุรวุฒิ ลีพหะกร. การตรวจวัดระดับแมกนีเซียมในน้ำเหลืองในกรณีการใช้แมกนีเซียมซัลเฟต เพื่อป้องกันการชัก ในสตรีตั้งครรภ์ ที่มีภาวะครรภ์เป็นพิษอย่างรุนแรง. วชิรเวชสาร 2543; 44: 163-73.
16. Sibai B M, Lipshitz J, Anderson G D, Dilts P V Jr. Reassessment of intravenous magnesium sulfate therapy in preeclampsia-eclampsia. Obstet Gynecol 1981; 57: 199-202.
17. Phuapradit W, Saropala N, Haruvasin S, Thuvasethakul P. Serum level of magnesium attained in magnesium sulfate therapy for severe preeclampsia. Asia- Oceania J Obstet Gynecol 1993; 19: 387-90.
18. นเรศร สุขเจริญ, ไพโรจน์ วิฑูรพณิชย์. การศึกษาระดับแมกนีเซียมในน้ำเหลือง ของสตรีที่เป็นโรคพิษแห่งครรภ์ ซึ่งได้รับการรักษาด้วยแมกนีเซียมซัลเฟตเข้าหลอดเลือดดำ. จุฬาลงกรณ์เวชสาร 2533; 34: 249-58.
19. เยื้อน ตันนิรันดร, ไพโรจน์ วิฑูรพณิชย์. โรคชักแห่งครรภ์ในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์: ประสบการณ์ 8 ปี. จุฬาลงกรณ์เวชสาร 2530; 31: 871-82.
20. Magnesium sulfate: a review of clinical pharmacology applied to obstetrics. Br J Obstet Gynecol 1998; 105: 260-8.
21. Atkinson MW, Guinn D, Owen J, Hauth JC. Does magnesium sulfate affect the length of labor induction in women with pregnancy-associated hypertension. Am J Obstet Gynecol 1995; 173: 1219-23.
22. Witlin AG, Friedman SA, Sibai BA. The effect of magnesium sulfate therapy on the duration of labor in women with mild preeclampsia at term: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Am J Obstet Gynecol 1997b; 176: 623-30.
23. Cunningham FG, Pritchard JA. How should hypertension during pregnancy be managed? Experience at Parkland Memorial Hospital. Med Clin North Am 1984; 68: 505–60.