

# Stosowanie siarczanu magnezu w celu neuroprotekcji płodu

DWIGHT J. ROUSE, MD, MSPH

Stosowanie siarczanu magnezu w celu neuroprotekcji płodu przed przewidywanym porodem przedwczesnym daje możliwość poprawy wyników związanych z rozwojem układu nerwowego w grupie niemowląt urodzonych we wczesnym wieku ciążowym.

**P**orażenie mózgowe to szereg zaburzeń wywołanych nienasilającym się po porodzie uszkodzeniem lub dysfunkcją rozwijającego się mózgu płodu lub noworodka. Cechą charakterystyczną porażenia mózgowego jest nieprawidłowa kontrola ruchu i postawy, która powoduje ograniczenie aktywności.<sup>1</sup> Porażenie mózgowe jest główną przyczyną przewlekłej niesprawności u dzieci i dotyczy ponad 200 000 amerykańskich dzieci w wieku 3-13 lat.<sup>2</sup>

Głównym czynnikiem ryzyka porażenia mózgowego jest wcześniactwo, czyli poród przedwczesny. Wśród noworodków urodzonych na granicy zdolności do samodzielnego życia ryzyko porażenia mózgowego jest 70 razy większe niż u noworodków urodzonych w terminie. W rzeczywistości prawie połowa dzieci z porażeniem mózgowym urodziła się przedwcześnie.<sup>3</sup>

Karin Nelson, MD i Judith Grether, MD jako pierwsze opisały, że siarczan magnezu ( $MgSO_4$ ) podany matkom w trakcie porodu przedwczesnego chroni ich dzieci przed porażeniem mózgowym.<sup>4</sup> Na podstawie badania kontrolowanego autorki stwierdziły, że dzieci z porażeniem mózgowym znacznie rzadziej otrzymywały siarczan magnezu niż dzieci bez tego zaburzenia (iloraz szans [OR] 0,14, 95% przedział ufności [PU] 0,05-0,51). Ten związek z działaniem ochronnym był silny i pozostał istotny statystycznie nawet po uwzględnieniu licznych czynników zakłócających. Ponadto, z naukowego punktu widzenia, istnienie związku było przekonujące, ponieważ magnez zmniejsza niestabilność naczyń, uszkodzenia związane z niedotlenieniem oraz chroni przed uszkodzającym działaniem cytokin i aminokwasów – wszystkie stanowią za-

grożenie dla podatnego mózgu noworodka urodzonego przedwcześnie.<sup>5</sup>

Ekscytujące wyniki Nelson i wsp. były bodźcem do rozpoczęcia trzech dużych randomizowanych badań kontrolowanych placebo dotyczących podawania  $MgSO_4$  przed porodem w celu neuroprotekcji płodu.<sup>6-8</sup> Badania te zostały zakończone, a ich wyniki opublikowane. Indywidualne i zbiorcze wyniki tych badań potwierdzają sens stosowania  $MgSO_4$  w celu zmniejszenia ryzyka porażenia mózgowego u noworodków urodzonych we wczesnym wieku ciążowym.

W pierwszym badaniu Crowther i wsp. oceniono 1062 kobiety z zagrażającym porodem przedwczesnym poniżej 30 tygodnia ciąży.<sup>6</sup> Kobiety zostały przydzielone do grupy leczonej siarczanem magnezu i otrzymały lek w dawce 4 g w bolusie podanym dożylnie w ciągu 20 minut, a następnie wlew podtrzymujący 1 g/h do 24 godzin. Ryzyko wystąpienia umiarkowanego lub ciężkiego porażenia mózgowego, określanego jako brak zdolności chodzenia bez pomocy w wieku dwóch lat, było znacznie mniejsze wśród dzieci z grupy  $MgSO_4$  (3,4 vs 6,6%, ryzyko względne [RR] 0,51; 95% PU 0,29-0,91,  $p=0,02$ ). Dodatkowo martwe urodzenia i zgony przed 2 rokiem życia występowały rzadziej wśród dzieci kobiet losowo przydzielonych do grupy otrzymującej siarczan magnezu (13,8 vs 17,1%, RR 0,83; 95% PU 0,64-1,09), chociaż, jak wynika z wartości 95% PU, różnica ta nie była istotna statystycznie.

Drugie główne badanie zostało przeprowadzone przez National Institute of Child Health and Human Development (NICHD) Maternal-Fetal Medicine Units (MFMU) Network z istotnym wsparciem National Institute for Neurological Disorders and Stroke.<sup>7</sup> W tym badaniu, do którego włączono 2241 kobiet z zagrażającym porodem przedwczesnym między 24 a 31 tygodniem ciąży, uczestniczki przydzielone do grupy  $MgSO_4$  otrzymały lek w dawce nasycającej 6 g dożylnie podanej w ciągu 20-30 minut, a następnie dawkę podtrzymującą we wlewie 2 g/h trwającym do 12 godzin. Podobnie jak w badaniu Crow-

Dr Rouse, Brown University/Women & Infants Hospital of Rhode Island, principal investigator, Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Research Network, professor of obstetrics and gynecology, Warren Alpert Medical School of Brown University, Providence, Rhode Island. Dr Rouse nie zgłasza konfliktu interesów w związku z treścią tego artykułu.



RYCINA

**Poród przedwczesny jest głównym czynnikiem ryzyka porażenia mózgowego, które dotyka ponad 200 000 amerykańskich dzieci w wieku 3-13 lat.**

ther, u dzieci matek włączonych do grupy  $MgSO_4$  ryzyko rozwoju umiarkowanego do ciężkiego porażenia mózgowego było istotnie mniejsze (1,9 vs 3,5%, RR 0,55; 95% PU 0,32-0,95,  $p=0,03$ ). Wśród dzieci kobiet, które zostały poddane randomizacji przed 28 tygodniem ciąży, ryzyko umiarkowanego i ciężkiego porażenia mózgowego wynosiło 2,7 i 6,0% (RR 0,45; 95% PU 0,23-0,87), a bezwzględna redukcja ryzyka wynosiła 3,3%. W odróżnieniu od tego stosowanie  $MgSO_4$  nie miało istotnego wpływu na zgon płodów i noworodków.

W trzecim dużym badaniu, przeprowadzonym we Francji przez Marreta i wsp.<sup>8</sup> autorzy losowo przydzielili 573 matki do grupy otrzymującej w bolusie 4 g  $MgSO_4$  dożylnie lub placebo. Dzieci kobiet, które otrzymały siarczan magnezu, były mniej zagrożone rozwojem porażenia mózgowego (7,0 vs 10,2%, RR 0,69; 95% PU 0,41-1,19) oraz zgonem (9,7 vs 11,3%, RR 0,85; 95% PU 0,55-1,30). Chociaż te różnice nie są istotne statystycznie, zmniejszenie ryzyka, wynikające z tego badania, było podobne do obserwowanych w dwóch poprzednich badaniach (tabela).

### Zapobieganie drgawkom rzucawkowym

Wyniki tych trzech badań i dwóch innych zostały ostatnio podsumowane i przeanalizowane w Cochrane Systematic Review.<sup>9</sup> Dodatkowymi badaniami były: jedno obejmujące 150 kobiet<sup>10</sup> i kolejne, w którym celem była ocena skuteczności działania  $MgSO_4$  w zapobieganiu drgawkom rzucawkowym.<sup>11</sup> W sumie przegląd obejmował 6145 dzieci włączonych do badań w życiu płodowym. Jego wyniki pozwalały przypuszczać, że siarczan magnezu istotnie zmniejszał ryzyko porażenia mózgowego

(RR 0,68; 95% PU 0,54-0,87), ale nie miał istotnego wpływu na śmiertelność płodów i noworodków (RR 1,04; 95% PU 0,92-1,17).<sup>9</sup> W czterech badaniach (4446 płodów), w których pierwotnym punktem końcowym była neuroprotekcja płodu, siarczan magnezu zmniejszył ryzyko zarówno porażenia mózgowego, jak i złożonego punktu końcowego obejmującego porażenie mózgowie i zgon płodu/novorodka (RR 0,85; 95% PU 0,74-0,98).<sup>9</sup>

### Siarczan magnezu a śmiertelność

Dane pochodzące z małego badania zostały wykorzystane do zasugerowania, że siarczan magnezu w jakiś sposób zwiększa umieralność dzieci.<sup>10</sup> Przegląd bazy danych Cochrane pokazuje jednak, że to stwierdzenie jest w najlepszym razie nieuzasadnione. Ponadto te same dane zostały wykorzystane do wysunięcia hipotezy, że istnieje związek między śmiertelnością dzieci a dawką leku.<sup>12</sup>

W znacznie większym, wykonanym wnikliwiej, badaniu MFMU Network iloraz szans zgonu płodu lub noworodka z kwartyła, który otrzymał w tym badaniu największą całkowitą dawkę  $MgSO_4$  (zakres 44-201 g) wyniósł 1,01 (95% PU 0,48-2,10). Ponadto iloraz szans zgonu płodu i noworodka z kwartyła, w którym stwierdzono przy porodzie największe stężenie magnezu w krwi pępowinowej w porównaniu z kwartyłem z najmniejszym stężeniem wynosił 0,82 (95% PU 0,36-1,84).<sup>13</sup> Nie stwierdzono jakiegokolwiek zależności między badaną całkowitą dawką  $MgSO_4$  a zgonami płodów lub noworodków, a stężenie magnezu we krwi pępowinowej było odwrotnie proporcjonalnie związane ze zgonem matki lub płodu: im większe było stężenie, tym mniejsze ryzyko.

Oddzielnie i łącznie trzy badania przekonują nas, że siarczan magnezu nie wpływa na zgony płodów i noworodków, wyniki są zgodne z szerokim doświadczeniem klinicznym stosowania  $MgSO_4$  jako tokolityku oraz leku przeciwdrgawkowego w przypadkach stanu przedzręczawkowego/rzucawki (zobacz „Siarczan magnezu jako środek neuroprotektyny: podejmowanie decyzji klinicznych”).

Siarczan magnezu ma bardzo dobry profil bezpieczeństwa. U ponad 2000 kobiet i płodów losowo przydzielonych do grupy otrzymującej siarczan magnezu w celu neuroprotekcji płodu nie stwierdzono żadnej chorobowości ani śmiertelności związanej ze stosowaniem tego leku. Biorąc pod uwagę, że siarczan magnezu jest powszechnie stosowany na prawie każdym oddziale położniczym w Ameryce Północnej, istnieje niewiele powodów, aby przypuszczać, że rozszerzenie wskazań do stosowania  $MgSO_4$  tak, aby objęły one również neuroprotekcję płodu, było problemem klinicznym lub wywołało nieprzewidziane szkody. Mimo to, jeśli podawany jest siarczan magnezu, pacjentkę należy uważnie monitorować.

Należy regularnie oceniać głębokie odruchy ścięgniaste (depresja nerwowo-mięśniowa występuje przy stężeniu magnezu 10 mEq/l i większym).

## TABELA

**Podsumowanie szczegółów i wyników trzech największych badań dotyczących MgSO<sub>4</sub> w zapobieganiu porażeniu mózgowemu**

Badanie	Uczestniczk <sup>a</sup>	Kryteria włączenia <sup>b</sup>	Dawka MgSO <sub>4</sub> <sup>b</sup>	Ryzyko porażenia mózgowego <sup>c</sup>	Ryzyko zgonu/porażenia mózgowego
Crowther i wsp. <sup>6</sup>	1062	<30 tyg. ciąży	Dawka nasycająca 4 g; 1g/h	RR 0,51; 95% PU 0,29-0,91	RR 0,83; 95% PU 0,66-1,03
Rouse i wsp. <sup>7</sup>	2241	24-31 tyg. ciąży	Dawka nasycająca 6 g; 2g/h	RR 0,55; 95% PU 0,32-0,95	RR 0,97; 95% PU 0,77-1,23
Marret i wsp. <sup>8</sup>	573	<33 tyg. ciąży	4 g tylko dawka nasycająca	RR 0,69; 95% PU 0,41-1,19	RR 0,80; 95% PU 0,58-1,10

<sup>a</sup>Matki<sup>b</sup>Pozostałe szczegóły w tekście<sup>c</sup>Umiarkowane lub ciężkie (Crowther, Mouse); jakiegokolwiek rodzaj (Marret).

PU – przedział ufności; RR – ryzyko względne.

Dane na podstawie Crowther CA i wsp.,<sup>6</sup> Rouse DJ i wsp.,<sup>7</sup> Marret S i wsp.<sup>8</sup>

Ponieważ magnez wydalany jest przez nerki, należy zachować szczególną ostrożność wtedy, gdy lek podawany jest pacjentkom z niewydolnością nerek. Ponadto ciężka choroba płuc stanowi przeciwwskazanie do stosowania magnezu. Jeśli podejrzewa się obecność hiperkalcemii,

należy sprawdzić, jakie jest stężenie magnezu we krwi pacjentki i w zależności od okoliczności przerwać jego wlew.

W przypadkach depresji oddechowej lub niewydolności oddechowo-kръżeniowej należy podać 1 g glukonianu wapnia dożylnie, zaprzestać podawania MgSO<sub>4</sub> i włączyć

## Siarczan magnezu jako środek neuroprotektoryjny: podejmowanie decyzji klinicznych

Alison G. Cahill, MD, MSCI

Dr Rouse omawia ważny temat w dzisiejszej praktyce położniczej. Wyniki badania opublikowanego ostatnio przez Rouse'a i wsp. wykazują, że podanie siarczanu magnezu (MgSO<sub>4</sub>) kobiecie z zagrożającym porodem przedwczesnym między 24 a 32 tygodniem ciąży prowadzi do zmniejszenia ryzyka porażenia mózgowego wśród dzieci.<sup>1</sup> Jak podkreślił to dr Rouse, od pierwszej publikacji w połowie lat 90. XX wieku, w której na podstawie danych obserwacyjnych sugerowano istnienie takiego związku,<sup>2</sup> wielu badaczy ciężko pracowało nad badaniami randomizowanymi,<sup>2</sup> mającymi sprawdzić hipotezę, że podanie MgSO<sub>4</sub> mogłoby zmniejszyć ryzyko porażenia mózgowego u dzieci.

Chociaż ostatnie dane opublikowane przez Rouse'a i wsp. są ważne,<sup>1</sup> podobnie jak ostatnie metaanalizy dotyczące tego zagadnienia, to równie ważna jest analiza całego piśmiennictwa, co powoduje, że ocena ta jest złożona. Po pierwsze, podczas gdy dane pochodzące z innych badań mogły wskazywać na pewne trendy, można zobaczyć, że przedziały ufności dla ryzyka pozwalające na ocenę związku zawierają wartość 1,0, co wskazuje, że nie były one istotne statystycznie. Po drugie, w trzech badaniach, w których porównano siarczan

magnezu z placebo w zapobieganiu porażeniu mózgowemu u noworodków urodzonych przedwcześnie, do oceny terapii wybrano złożony punkt końcowy obejmujący zgon płodu łącznie z umiarkowanym do ciężkiego porażeniem mózgowym lub upośledzeniem stanu neurologicznego.<sup>1,3,4</sup> Nie wybrano tego przypadkowo, a miało to na celu łączną ocenę ryzyka wystąpienia obu zdarzeń. To ryzyko jest związane z tym, że u dziecka, które umiera w pierwszym roku życia, nie można rozpoznać porażenia mózgowego. Ale to nie oznacza, że ono nie było chore, zwłaszcza że wiele czynników ryzyka zgonu noworodka urodzonego przedwcześnie jest również czynnikami ryzyka porażenia mózgowego. Zatem omawiając trendy dotyczące dowodów na stosowanie siarczanu magnezu i zmniejszenie wskaźnika porażenia mózgowego, ważne jest, aby rozważyć również trendy dotyczące zgonów. Każdy zgon noworodka może odpowiadać przypadkowi porażenia mózgowego, które nie zostało, bo jeszcze nie mogło być, rozpoznane.

Rouse podnosi kolejną ciekawą kwestię dotyczącą braku związku między stężeniem magnezu we krwi pępowinowej a ryzykiem zgonu noworodka. Choć z pewnością jest to ►

**Kluczowe zagadnienia**

- Istnieją dane wskazujące, że zastosowanie  $MgSO_4$  nie ma żadnego związku ze zgonami płodów lub noworodków.
- Stosowanie  $MgSO_4$  wymaga nadzoru klinicznego, w tym oceny głębokich odruchów ścięgnistych i ilości wydalanego moczu.
- W porównaniu z kosztem miliona dolarów ponoszonym w ciągu całego życia na osobę z porażeniem mózgowym dziecięcym dodatkowy koszt zapobiegania jednemu przypadkowi porażenia mózgowego wynosi tylko 10 000 dolarów.

leczenie podtrzymujące, w tym wspomaganie wentylacji, jeśli jest to konieczne.

Chociaż siarczan magnezu powoduje stosunkowo niewielkie zmniejszenie bezwzględnie ryzyka porażenia mózgowego, liczba osób, które należy leczyć, aby uzyskać rezultat neuroprotekcynowego działania  $MgSO_4$ , jest korzystniejsza niż liczba 100 kobiet ze stanem przedrzucawkowym, które należy leczyć  $MgSO_4$ , aby zapobiec 1 przypadkowi rzucawki.<sup>14</sup> Dla porównania, aby zapobiec jednemu przypadkowi umiarkowanego lub ciężkiego porażenia mózgowego należy leczyć 63 kobiety, które rodzą przed 32 tygodniem ciąży. Gdyby leczenie ograniczyć do porodów przed 28 tygodniem ciąży, należałoby leczyć tylko 29 kobiet, aby

zapobiec jednemu przypadkowi umiarkowanego do ciężkiego porażenia mózgowego.<sup>7</sup>

Biorąc pod uwagę upośledzenie trwające całe życie, umiarkowane lub ciężkie porażenie mózgowie rozpoznane w wieku 2 lat (tzn. brak zdolności do samodzielnego chodzenia do końca życia), liczba osób, które należy leczyć w celu uzyskania neuroprotekcji wydaje się bardziej niż uzasadniona. Conde-Agudelo i Romero<sup>15</sup> oszacowali, że dodatkowy koszt zapobiegania jednemu przypadkowi mózgowego porażenia za pomocą  $MgSO_4$  wynosi 10 291 dolarów, co sprawia, że stosowanie  $MgSO_4$  w celu neuroprotekcji jest wysoce efektywne kosztowo, ponieważ szacuje się, że średni koszt ponoszony w ciągu całego życia na osobę z porażeniem mózgowym wynosi prawie milion dolarów.<sup>16</sup>

**Akceptacja wzrasta**

Zwiększa się w Stanach Zjednoczonych liczba ośrodków położniczych, w których siarczan magnezu jest rutynowo stosowany w celu zapobiegania porażeniu mózgowemu u kobiet z zagrażającym porodem przedwczesnym przed 32 tygodniem ciąży. Stosowanie tej metody profilaktycznej oparte jest na badaniu MFMU Network: dawka nasycająca 6 g podawana jest dożylnie w ciągu 20-30 minut, a następnie kontynuowany jest ciągły wlew 2 g/h do 12 godzin. Jeśli po upływie 12 godzin zagrożenie porodem minęło,

- ▶ przekonujące, rozważenie związku między stężeniem magnezu a porażeniem mózgowym jest równie ważne. Jeśli stężenie magnezu we krwi pępowinowej nie koreluje ani z ryzykiem zgonu, ani porażenia mózgowego, to mówiąc dokładniej, nie znamy wyjaśnienia tego zjawiska, które obserwujemy klinicznie.

Kilka obserwacji wydaje się jasnych. Po pierwsze badanie Rouse'a i wsp. stanowi najlepszy pojedynczy dowód, że siarczan magnezu podany kobietom z zagrażającym porodem przedwczesnym przed 32 tygodniem ciąży zmniejsza ryzyko porażenia mózgowego u przeżywających noworodków. Niestety, biorąc pod uwagę reguły związane z prowadzeniem tego rodzaju obserwacji, mało prawdopodobne jest, że uzyskamy wyniki badań dodatkowych. Po drugie, dane są w całości bardzo złożone. Istnienie związku między ekspozycją na siarczan magnezu a zgonem płodu w populacji pacjentek z zagrażającym porodem przedwczesnym jest mniej jasne. Podobnie nie wykazano, która grupa dzieci pacjentek zagrożonych porodem przedwczesnym odniesie największe korzyści ze stosowania  $MgSO_4$  w zakresie neuroprofilaktyki. Zatem stajemy przed trudnymi decyzjami, z którymi lekarze praktykujący zgodnie z zasadami medycyny opartej na dowodach naukowych mają do czynienia na co dzień. Musimy opracować reguły do praktycznego zastosowania, nawet jeśli dane nie są tak doskonałe, jak byśmy sobie tego życzyli. W ostatnim biuletynie Committee Opinion American

College of Obstetricians and Gynecologists wydaje się uznawać zarówno złożoność danych, jak i konieczność stworzenia schematu praktycznego postępowania dla lekarzy, którzy decydują się na stosowanie  $MgSO_4$  w neuroprofilaktyce.<sup>5</sup>

Nadszedł czas na podjęcie decyzji klinicznych dotyczących leczenia matki siarczanem magnezu w celu zmniejszenia częstości występowania porażenia mózgowego u dzieci urodzonych przedwcześnie.

Dr Cahill, assistant professor, division of maternal-fetal medicine, department of obstetrics and gynecology, Washington University, St. Louis, Missouri. Autorka nie zgłasza konfliktu interesów w związku z treścią tego artykułu.

**PIŚMIENNICTWO**

1. Rouse DJ, Hirtz DG, Thom E, et al; Eunice Kennedy Shriver NICHD Maternal-Fetal Medicine Units Network. A randomized, controlled trial of magnesium sulfate for the prevention of cerebral palsy. *N Engl J Med*. 2008;359(9):895-905.
2. Nelson KB, Grether JK. Can magnesium sulfate reduce the risk of cerebral palsy in very low birthweight infants? *Pediatrics*. 1995;95(2):263-269.
3. Crowther CA, Hiller JE, Doyle LW, Haslam RR; Australasian Collaborative Trial of Magnesium Sulphate (ACTOMg SO4) Collaborative Group. Effect of magnesium sulfate given for neuroprotection before preterm birth: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2003;290(20):2669-2676.
4. Marret S, Marpeau L, Bénichou J. Benefit of magnesium sulfate given before very preterm birth to protect infant brain. *Pediatrics*. 2008;121(1):225-226.
5. American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Obstetric Practice; Society for Maternal-Fetal Medicine. Committee Opinion No. 455: magnesium sulfate before anticipated preterm birth for neuroprotection. *Obstet Gynecol*. 2010;115(3):669-671.

kończy się wlew, a jeśli okoliczności na to pozwalają, jest on ponownie włączany przed porodem. Kolejny bolus 6 g MgSO<sub>4</sub> podawany jest, jeśli minęło 6 godzin od zakończenia ciągłego wlewu. Grupę docelową stanowią kobiety z przedwczesnym pęknięciem błon płodowych oraz z zaawansowanym porodem przedwczesnym (tzn. rozwarcie szyjki macicy na co najmniej 3 cm) z zachowanym płynem owodniowym, jak również te, u których można przewidywać, że poród nastąpi w ciągu 24 godzin (np. kobiety z ciężkim zahamowaniem wzrastania wewnątrzmacicznego płodu). Wprowadzenie tej metody profilaktycznej zostało dobrze przyjęte zarówno przez pacjentki, jak i osoby udzielające świadczeń zdrowotnych.

Należy podkreślić, że protokół MFMU nie został porównany punkt po punkcie z protokołami zastosowanymi w innych dwóch głównych badaniach klinicznych. Ponieważ badania MFMU i Crowther były największe i najbardziej drobiazgowo metodologicznie, należy zastosować jeden z tych dwóch protokołów (tabela). Ponadto, kiedy leczenie jest włączone w przypadku porodu przedwczesnego z zachowanymi wodami płodowymi i konieczne wydaje się zastosowanie tokolizy, indometacyna może być lepsza niż antagonistą kanału wapniowego, ponieważ jednoczesne stosowanie tego ostatniego i siarczany magnezu wiąże się potencjalnie z wystąpieniem ciężkiej hipotensji.

Nieczęsto się zdarza, aby można było zapobiec rzeczywistemu, zaawansowanemu samoistnemu porodowi przedwczesnemu. Najczęściej albo uda się nieco opóźnić moment porodu, albo wręcz nasze postępowanie wiąże się z niepowodzeniem. W związku z tym często najlepszą rzeczą, jaką możemy zrobić, jest próba złagodzenia wczesnych i odległych następstw wcześniactwa. Podanie glikokortykosteroidów przed porodem jest oczywistym przykładem interwencji, która w istotny sposób poprawia wyniki u noworodków.<sup>17</sup>

Dane, które zostały poddane przeglądowi w tym artykule, stanowią poparcie tezy, że stosowanie MgSO<sub>4</sub> w celu neuroprotekcji płodu jest kolejną interwencją, która może zostać uznana za bezpieczną, skuteczną i niedrogą metodę poprawiającą rokowanie dotyczące stanu neurologicznego płodów urodzonych przedwcześnie. Obecnie w Stanach Zjednoczonych około 2% kobiet rodzi przed 32 tygodniem ciąży – 75% z nich to porody samoistnie. Gdyby u tych kobiet stosować siarczan magnezu w celu neuroprotekcji płodu i zostałoby udowodnione, że jest on tak samo skuteczny, jak pozwalają przypuszczać dane z badania

MFMU Network, można by zapobiec ponad 1000 przypadków porażenia mózgowego rocznie w samych tylko Stanach Zjednoczonych.

Contemporary OB/GYN, Vol. 57, No. 4, April 2011, p. 54. Using magnesium sulfate for fetal neuroprotection.

## PIŚMIENNICTWO

1. Kuban KC, Leviton A. Cerebral palsy. *N Engl J Med.* 1994;330(3):188-195.
2. Hirtz D, Thurman DJ, Gwinn-Hardy K, Mohamed M, Chaudhuri AR, Zalutsky R. How common are the „common” neurologic disorders? *Neurology.* 2007;68(5):326-337.
3. Cummins SK, Nelson KB, Grether JK, Velie EM. Cerebral palsy in four northern California counties, births 1983 through 1985. *J Pediatr.* 1993;123(2):230-237.
4. Nelson KB, Grether JK. Can magnesium sulfate reduce the risk of cerebral palsy in very low birthweight infants? *Pediatrics.* 1995;95(2):263-269.
5. Hirtz DG, Nelson K. Magnesium sulfate and cerebral palsy in premature infants. *Curr Opin Pediatr.* 1998;10(2):131-137.
6. Crowther CA, Hiller JE, Doyle LW, Haslam RR; Australasian Collaborative Trial of Magnesium Sulphate (ACTOMg SO<sub>4</sub>) Collaborative Group. Effect of magnesium sulfate given for neuroprotection before preterm birth: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2003;290(20):2669-2676.
7. Rouse DJ, Hirtz DG, Thom E, et al; Eunice Kennedy Shriver NICHD Maternal-Fetal Medicine Units Network. A randomized, controlled trial of magnesium sulfate for the prevention of cerebral palsy. *N Engl J Med.* 2008;359(9):895-905.
8. Marret S, Marpeau L, Follet-Bouhamed C, et al; le groupe PREMAG. Effect of magnesium sulphate on mortality and neurologic morbidity of the very-preterm newborn (of less than 33 weeks) with two-year neurological outcome: results of the prospective PREMAG trial. *Gynecol Obstet Fertil.* 2008;36(3):278-288.
9. Doyle LW, Crowther CA, Middleton P, Marret S, Rouse D. Magnesium sulphate for women at risk of preterm birth for neuroprotection of the fetus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;(1):CD004661.
10. Mittendorf R, Covert R, Boman J, Khoshnood B, Lee KS, Siegler M. Is tocolytic magnesium sulphate associated with increased total paediatric mortality? *Lancet.* 1997;350(9090):1517-1518.
11. Magpie Trial Follow-Up Study Collaborative Group. The Magpie Trial: a randomised trial comparing magnesium sulphate with placebo for pre-eclampsia. Outcome for children at 18 months. *BJOG.* 2007;114(3):289-299.
12. Mittendorf R, Covert R, Elin R, Pryde PG, Khoshnood B, Lee K. Umbilical cord serum ionized magnesium level and total pediatric mortality. *Obstet Gynecol.* 2001;98(1):75-78.
13. Rouse DJ, Hirtz DG, Thom EA. Reply to: Mittendorf R, Pryde P. Magnesium sulfate for the prevention of cerebral palsy. *N Engl J Med.* 2009;360(2):189-190.
14. Lucas MJ, Leveno KJ, Cunningham FG. A comparison of magnesium sulfate with phenytoin for the prevention of eclampsia. *N Engl J Med.* 1995;333(4):201-205.
15. Conde-Agudelo A, Romero R. Antenatal magnesium sulfate for the prevention of cerebral palsy in preterm infants less than 34 weeks’ gestation: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2009;200(6):595-609.
16. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Economic costs associated with mental retardation, cerebral palsy, hearing loss, and vision impairment – United States, 2003. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2004;53(3):57-59.
17. US Department of Health & Human Services, National Institutes of Health. NIH Consensus Development Program. The effect of corticosteroids for fetal maturation on perinatal outcomes. NIH Consensus Development Conference Statement. Bethesda, MD: National Institutes of Health; 1994. <http://consensus.nih.gov/1994/1994AntenatalSteroidPerinatal095html.htm>. Accessed January 31, 2011.