

# Czy siarczan magnezu powinien być stosowany w celu neuroprotekcji płodu?

Charles J. Lockwood, MD

**M**ózgowe porażenie dziecięce jest koszmarem dla dziecka, rodziców i położnika. Częstość występowania wynosi 1,5-3,6 przypadku na 1000 żywych urodzeń, a koszty w ciągu całego życia wynoszą ponad milion dolarów na osobę. Porażenie mózgowe jest najczęściej występującym zaburzeniem ruchowym w wieku dziecięcym.

Najpoważniejszym czynnikiem ryzyka porażenia mózgowego jest poród przedwczesny, a noworodki urodzone przed 34 tygodniem ciąży stanowią około 25% wszystkich nowych przypadków. Wiadomo, że siarczan magnezu zmniejsza nasilenie samoistnych i indukowanych skurczów macicy oraz był szeroko stosowany w położnictwie jako środek działający tokolitycznie.<sup>1,2</sup> Jego wartość w tym wskazaniu jest jednak wątpliwa, ponieważ nie wykazano, aby zmniejszyła częstość porodów w ciągu 48 h w porównaniu ze stosowaniem placebo lub niestosowaniem żadnego leczenia (ryzyko względne [RR] 0,75, 95% przedział ufności [PU] 0,54-1,03).<sup>3,4</sup> Ostatnio jednak naukowcy wysunęli hipotezę, że siarczan magnezu może działać neuroprotekcynie przez zmniejszenie niestabilności naczyń oraz uszkodzeń związanych z hipoksją-reperfuzją lub ograniczenie uszkodzeń związanych z działaniem cytokin lub drażniących aminokwasów. To skłoniło badaczy do dokonania oceny jego przydatności w zapobieganiu porażeniu mózgowemu.

## Podstawy kliniczne zalecenia siarczanu magnezu w celu uzyskania działania neuroprotekcijnego

Od 1997 roku w 5 randomizowanych badaniach klinicznych oceniono wartość siarczanu magnezu jako środka działającego neuroprotekcynie.<sup>5-9</sup> W każdym z randomizowanych badań klinicznych za główny punkt końcowy przyjęto łącznie wskaźnik śmiertelności i porażenia mózgowego. Jest to o tyle ważne, że zmniejszenie liczby zgonów mogło zwiększyć odsetek niepełnosprawności i na odwrót. Chociaż każde z randomizowanych badań klinicznych oceniane oddzielnie wydaje się nie wykazywać żadnego wpływu, wykonana ostatnio metaanaliza pozwala przypuszczać coś zupełnie innego. Kiedy wszystkie pięć randomizowanych badań przeanalizowano wspólnie, trzy metaanalizy nie wykazały istotnej poprawy, jeśli chodzi o złożony punkt końcowy obejmujący zgon i porażenie mózgowie.<sup>10-12</sup> Po wyłączeniu badania, w którym siarczan magnezu stosowano w celu zapobiegania rzucawce,<sup>7</sup> pozostałe cztery badania, w których pierwotnym zamierzeniem była neuroprotekcja, wykazały jednak, że zastosowane leczenie zmniejszyło częstość występowania punktu końcowego złożonego ze zgonów i przypadków porażenia mózgowego (RR 0,86, 95% PU 0,75-0,99) oraz całkowitego ryzyka wystąpienia porażenia mózgowego (RR 0,71, 95% PU 0,55-0,91), nie stwierdzono natomiast wpływu na samo ryzyko zgonu.<sup>12</sup> Wszystkie trzy metaanalizy wykazały istotną przewagę leczenia, jeśli chodzi o samo wystąpienie porażenia mózgowego; najlepszy wynik stwierdzono w przypadku ciężkiego

porażenia mózgowego (zmniejszenie o 35-40%).

Biorąc pod uwagę te dowody naukowe, zastosowanie leczenia siarczanem magnezu przed oczekiwanym porodem przedwczesnym może chronić przed wystąpieniem porażenia mózgowego. Należy jednak zachować ostrożność, ponieważ korzyści leczenia w łonie matki wykazano tylko we wtórnej analizie. Należy również zauważyć, że u ponad 3000 kobiet, które otrzymały lek w ramach badań randomizowanych, nie odnotowano żadnych przypadków związanych z zagrożeniem życia ani zgonu matki.<sup>13</sup>

Ponieważ na podstawie tych ostatnich wyników ACOG stwierdziło, że w żadnym z pojedynczych badań nie wykazano korzyści w ocenie głównego punktu końcowego, a skumulowane dane świadczą o działaniu neuroprotekcijnym, nie wysunięto żadnych twardych zaleceń za lub przeciwko terapii. Decyzję pozostawiono poszczególnym lekarzom, którzy jeśli chcą stosować siarczan magnezu w tym wskazaniu, powinni „stworzyć dokładne zalecenia dotyczące włączenia, schematu leczenia, stosowanej jednocześnie tokolizy oraz monitorowania zgodnie z wynikami jednego z dużych badań.”<sup>14</sup>

## Przed włączeniem siarczanu magnezu w celu neuroprotekcji trzeba zachować ostrożność

Dlaczego nie należy rutynowo stosować siarczanu magnezu jako leku działającego neuroprotekcynie? Należy rozważyć co najmniej 4 podstawowe sprawy:

1. **Dostępne są dopiero wyniki wstępne.** Wobec braku stałego wpływu na główny punkt końcowy trzeba na nie patrzeć jak na wyniki wstępne,

Dr Lockwood, redaktor naczelny Contemporary Ob/Gyn, Anita O’Keeffe Young Professor and Chair, Department of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Sciences, Yale University School of Medicine, New Haven, Connecticut.

które mogą się zmienić po wykonaniu badań w przyszłości. Ślepe podążanie za modnymi teoriami wiąże się z ryzykiem: przypomnijmy sobie tych, którzy niedawno głosili tezy o neuroprotekcijnym działaniu hormonalnej terapii zastępczej.

2. **Lekarze mają tendencję do przedobrzenia.** I znowu przypomnij sobie entuzjazm, z jakim kobietom narazonym na ryzyko porodu przedwczesnego podawano co tydzień steroidy, a było to zaledwie kilka lat temu. Podstawowy aspekt neuroprotekcijnego działania magnezu polega na tym, aby płód był ekspozowany na ten lek 6-12 h przed urodzeniem. Biorąc pod uwagę trudności z przewidywaniem momentu porodu, można narazić niektóre kobiety na leczenie tym lekiem w sposób ciągły przez wiele dni i zwiększyć tym samym ryzyko działań niepożądanych dla matki. Musimy uzgodnić konsensus, jak stosować lek w tym wskazaniu oraz ustalić granice trwania leczenia.
3. **Mały odsetek przydatności.** Wiadomo, że porażenie mózgowie jest poważnym powikłaniem wcześniactwa, jednak w jednej metaanalizie stwierdzono, że trzeba leczyć 46 osób, aby zapobiec 1 przypadkowi porażenia mózgowego wśród tych dzieci, które przeżyją do 18-24 miesiąca (95% PU 26-187).<sup>12</sup> Inny sposób spojrzenia na tę samą sprawę: siarczan magnezu ochroni 0,5-3,8% płodów, u których go zastosujemy.
4. **Obawy dotyczące odpowiedzialności.** Jeśli zespół położniczy decyduje się na stosowanie siarczanu magnezu w celu uzyskania działania neuroprotekcijnego u płodu i nie uda mu się go podać lub uzna że nie ma ostatecznie do niego wskazań, a pacjentka rodzi przedwcześnie dziecko z porażeniem mózgowym, to jakie jest „narażenie” lekarza? Lekarze myślą pod kątem wskaźnika ryzyko-korzyści, balansując między niezbyt często (1/46) uzyskiwaną korzyścią u płodu w porównaniu z ryzykiem toksyczności dla matki. Wielu adwokatów poszkodowanych pacjentek będzie jednak postugiwa-

ło się logiką, że za każdym razem, kiedy nie zastosowano magnezu, a wystąpiło porażenie mózgowie, lekarz jest winny.

### Co należy zapamiętać

W Yale nasz oddział matczyno-płodowy z ulgą stwierdził, że ACOG podchodzi do tego tematu z ostrożnością. Zgadamy się, że jeśli lekarz opowiada się za leczeniem, powinien stosować schemat wykorzystywany w jednym z dużych badań. Leczenie należy prowadzić selektywnie, jeśli można przewidzieć moment porodu, a ryzyko dla matki jest minimalne. My wolimy schemat wykorzystany przez Maternal-Fetal Medicine Units Network<sup>9</sup>:

1. Podaj siarczan magnezu w dawce 6 g w bolusie w ciągu 20-30 minut, a następnie zastosuj wlew ciągły 2 g/h.
2. Jeśli w ciągu 12 h nie dochodzi do porodu i nie uważa się, aby wciąż istniało jego ryzyko, zakończ wlew, chyba że stosuje się go również z innych wskazań (np. profilaktyka drgawek). Najlepiej stworzyć oddzielny schemat stosowania w celu uzyskania działania neuroprotekcijnego, w którym automatycznie po 12 h zaprzestawano by podawania leku.
3. Jeśli po 6 lub większej liczbie godzin od zaprzestania podawania leku znów stwierdza się zagrożenie porodem przedwczesnym, sugeruje się ponowne podanie leku w bolusie.
4. Nie należy rozważać ponownego zastosowania leczenia, jeśli uważa się, że opóźniłoby ono poród ze szkodą dla matki lub płodu; należy zachować standardowe środki ostrożności związane z podawaniem siarczanu magnezu.
5. Aby uniknąć znalezienia się na prostej drodze do leczenia pacjentki magnezem w sposób ciągły przez kilka dni, ponowne leczenie należy stosować tylko w przypadkach aktywnego porodu (rozwarcie szyjki macicy > 4 cm, regularna czynność skurczowa powodująca rozwieranie się szyjki macicy) oraz ograniczyć całkowitą ekspozycję matki przez całą ciążę na magnez stosowany

w celu neuroprotekcji. Rozsądny limit może wynosić nie więcej niż 24 h, nawet jeśli magnez podaje się w dawkach podzielonych.

W nadchodzących latach dostępna wiedza dotycząca stosowania siarczanu magnezu w celu uzyskania działania neuroprotekcijnego będzie ewoluowała. W tym czasie każdy zespół powinien poświęcić czas na dokładne przeanalizowanie tego zagadnienia, aby stworzyć własne zasady bezpiecznego postępowania, w których wzięte są pod uwagę możliwe pułapki.

Contemporary OB/GYN, Vol. 55, No. 4, April 2010, p. 14. Should magnesium sulfate be used for fetal neuroprotection?

### PIŚMIENICTWO

1. Fomin VP, Gibbs SG, Vanam R, Morimiya A, Hurd WW. Effect of magnesium sulfate on contractile force and intracellular calcium concentration in pregnant human myometrium. Am J Obstet Gynecol. 2006;194 (5):1384-1390.
2. Gordon MC, Iams JD. Magnesium sulfate. Clin Obstet Gynecol. 1995;38(4):706-712.
3. Mercer BM, Merlino AA; Society for Maternal-Fetal Medicine. Magnesium sulfate for preterm labor and preterm birth. Obstet Gynecol. 2009;114(3):650-658.
4. Crowther CA, Hiller JE, Doyle LW. Magnesium sulphate for preventing preterm birth in threatened preterm labour. Cochrane Database Syst Rev. 2002;(4):CD001060. doi: 10.1002/14651858. CD001060.
5. 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.
6. Crowther C, Hiller J, Doyle L, Lumley J, Carlin J. Tocolytic magnesium sulphate and paediatric mortality. Lancet. 1998;351(9098):291.
7. Simon J, Gray A, Duley L; Magpie Trial Collective Group. Cost-effectiveness of prophylactic magnesium sulphate for 9996 women with pre-eclampsia from 33 countries: economic evaluation of the Magpie Trial. BJOG. 2006;113(2):144-151.
8. Marret S, Marpeau L, Zupan-Simunek V, et al. Magnesium sulphate given before very-preterm birth to protect infant brain: the randomised controlled PREMAG trial. BJOG. 2007;114(3):310-318.
9. Rouse DJ, Hirtz DG, Thom E, et al. A randomized, controlled trial of magnesium sulfate for the prevention of cerebral palsy. N Engl J Med. 2008;359(9):895-905.
10. 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 meta-analysis. Am J Obstet Gynecol. 2009;200(6):595-609.
11. 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. doi: 10.1002/14651858. CD004661. pub3.
12. Costantine MM, Weiner SJ; Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. Effects of antenatal exposure to magnesium sulfate on neuroprotection and mortality in preterm infants: a meta-analysis. Obstet Gynecol. 2009;114(2 pt 1):354-364.
13. Rouse DJ. Magnesium sulfate for the prevention of cerebral palsy. Am J Obstet Gynecol. 2009;200(6):610-612.
14. 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.