

АКУШЕРСТВО ГИНЕКОЛОГИЯ РЕПРОДУКЦИЯ

Включен в перечень ведущих
рецензируемых журналов и изданий ВАК

2013 • Том 7 • № 1

**Оптимизация
предоперационной подготовки
перед реконструктивно-пластическими
операциями в гинекологии**

ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ СУЛЬФАТА МАГНИЯ В КАЧЕСТВЕ НЕЙРОПРОТЕКТОРА ПРИ РАЗВИТИИ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДОВ

Макаров И.О., Боровкова Е.И.

ГБОУ ВПО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова» Минздрава РФ, Москва

Резюме: в работе представлены данные мета-анализа и отдельных рандомизированных исследований, посвященных изучению эффективности применения сульфата магния в качестве препарата для снижения риска развития детского церебрального паралича при развитии преждевременных родов.

Ключевые слова: преждевременные роды, сульфат магния, детский церебральный паралич, нейропротективный эффект, беременность.

Частота преждевременных родов в мире в последние годы достигает 5-10% и не имеет тенденции к снижению. На долю недоношенных детей приходится 60-70% случаев ранней неонатальной смертности, 50% неврологических заболеваний, в т.ч. ДЦП, нарушений зрения, слуха и тяжелых хронических заболеваний легких [11,16]. Мертворождение при преждевременных родах наблюдается в 8-13 раз чаще, чем при своевременных. Благодаря внедрению современных методов выхаживания глубоко недоношенных детей смертность детей с массой тела 1000-1500 г снизилась с 50 до 5%, а с массой тела 500-1000 г – с 90 до 20%. Недоношенность является мощным фактором риска развития детского церебрального паралича (ДЦП) [7,14]. Доказано, что риск развития церебрального паралича почти в 80 раз выше среди детей, рожденных в сроки 23-27 недель беременности, чем среди детей, рожденных доношенными [7,15].

В настоящее время внедрены протоколы ведения пациенток с начавшимися преждевременными родами, в которых, к сожалению, отсутствуют сведения о возможности проведения профилактики или снижения частоты и выраженности церебрального паралича у новорожденных. В представленном обзоре мы приводим данные нескольких многоцентровых исследований, посвященных разработке рекомендаций ведения преждевременных родов с учетом

возможностей снижения риска развития ДЦП у новорожденных с помощью применения сернокислой магнзии. Механизм ее нейропротективного действия до конца не изучен, но возможно осуществляется за счет антиоксидантного действия, снижения выработки провоспалительных цитокинов, блокады глутамат-активированных кальциевых каналов, стабилизации мембран, улучшения мозгового кровотока и предотвращения перепадов артериального давления у новорожденного [8].

Свидетельство о нейропротекторном эффекте сульфата магния основано на данных обсервационных исследований, рандомизированных контролируемых испытаний и метаанализов.

Первый отчет о возможном положительном эффекте применения сульфата магния в отношении снижения риска развития церебрального паралича у новорожденных, был опубликован в 1995 г. Было проведено исследование случай-контроль, в котором проанализированы исходы ранних преждевременных родов с рождением детей с очень низкой массой тела. Показано, что в тех случаях, когда роженицам вводили сернокислую магнзию, частота развития у новорожденных ДЦП была значимо ниже, чем в группе пациенток, не получавших терапию препаратами магния (OR 0,14, 95% CI 0,05-0,51) [10]. При этом препараты магния вводили или с целью токолиза или в качестве терапии преэклампсии.

После опубликования этих данных с целью оценки эффективности магния сульфата в качестве препарата для фетальной терапии у женщин в группе риска преждевременных родов были предприняты рандомизированные контролируемые исследования [4,9,13].

АСТО MgSO₄ (The Australasian Collaborative Trial of Magnesium Sulphate Collaborative Group) – представляет собой Австралийское исследование по оценке эффективности магния, в которое были включены 1062 женщин с начавшимися преждевременными родами в сроки до 30 недель беременности [4]. Пациентки были рандомизированы на две группы. В одной

они получали 4 г сульфата магния однократно с последующим его введением в поддерживающем режиме со скоростью 1 г/ч, в другой группе проводили инфузии физиологического раствора (плацебо). Терапию проводили не дольше 24 ч. Далее за новорожденными наблюдали в течение двух лет и изучали частоту развития детской смертности, ДЦП и других неврологических отклонений. В результате исследования были сделаны следующие выводы:

- В группе, где применяли сульфат магния, были выявлены более низкие показатели общей детской смертности (13,8 против 17,1%; RR: 0,83; 95% CI 0,64-1,09), частоты развития ДЦП (6,8 против 8,2%; RR: 0,83; 95% CI 0,54-1,27) и общей смертности (19,8 против 24,0%; RR: 0,83; 95% CI 0,66-1,03).
- Новорожденные с ДЦП из группы с магниевой терапией имели менее выраженные моторные нарушения (3,4 по сравнению с 6,6%; RR: 0,51; 95% CI 0,29-0,91) и меньшую частоту летальности, связанную с ними (17,0 по сравнению с 22,7%; RR: на 0,75; 95% CI 0,59-0,96).

BEAM (Beneficial Effects of Antenatal Magnesium Sulfate) – многоцентровое плацебо-контролируемое исследование эффективности применения сульфата магния для профилактики церебрального паралича, которое было проведено в институте изучения неврологических заболеваний и инсульта (NINDS) и в Национальном институте детского здоровья и развития человека (NICHD) [13]. В исследование были включены 2241 женщин в сроки от 24-й до 31-й недели беременности с клиникой начавшихся преждевременных родов. Женщины были рандомизированы на две группы. В первой группе был назначен сульфат магния в дозе 6 г однократно с последующей инфузией 2 г/ч, во второй группе использовали плацебо. Терапия прекращалась через 12 ч. Основным результатом исследования показал примерно одинаковые исходы по частоте перинатальной смертности (11,3 по сравнению с 11,7%; RR 0,97; 95% CI 0,77-1,23), однако частота развития тяжелых форм ДЦП была значительно ниже в группе пациенток, получавших терапию сульфатом магния (1,9 по сравнению с 3,5%; RR 0,55; 95% CI 0,32-0,95). При дополнительной рандомизации по гестационному возрасту на сроки <28 и ≥28 недель было отмечено, что применение магниевой терапии в ранние сроки приводят к значительному снижению частоты развития ДЦП. Риск же смерти был примерно одинаковым в обеих группах (9,5 по сравнению с 8,5%; RR 1,12; 95% CI 0,85-1,47).

PREMAG – третье рандомизированное исследование, посвященное изучению применения препаратов магния в качестве нейропротекторов, включило в себя 573 женщины в сроках менее 33 недель беременности [9]. Женщины были рандомизированы на группы. В первой назначали сульфат магния в дозе 4 г однократно без дальнейшей инфузии, в другой проводили плацебо-инъекции. Детей наблюдали в течение двух

лет после выписки из стационара. В исследовании был показан защитный эффект сульфата магния в отношении развития тяжелых форм ДЦП (0,65; 95% CI 0,42-1,03).

В 2012 г. был предпринят метаанализ, охвативший представленные выше три исследования и включивший еще 2 рандомизированных контролируемых исследования, посвященных изучению эффективности магниевой терапии в качестве токолитика и в качестве препарата выбора в терапии преэклампсии [3,5,6]. Его результаты были опубликованы в Кокрановском обзоре. В исследование были включены 6145 новорожденных, из них 1493 детей были рождены преждевременно [6]. В обзоре проанализированы исходы у детей (смерть ребенка в возрасте до 1 года, неврологические расстройства, инвалидность, сочетанные состояния) и их матерей (смерть, серьезные сердечно-сосудистые и респираторные осложнения, побочные эффекты лекарственной терапии). По результатам оценки материнских и детских исходов, были сделаны следующие выводы:

- Во всех исследованиях не было получено достоверного влияния терапии сульфатом магния на показатель перинатальной смертности (RR 0,94; 95% CI 0,78-1,12). Однако в четырех исследованиях, посвященных оценке нейропротективного эффекта применения магния сульфат было выявлено значительное снижение частоты смерти в связи с тяжелой формой ДЦП (RR 0,85; 95% CI 0,74-0,98).
- В группе применения магниевой терапии отмечено значительное снижение риска возникновения ДЦП (OR 0,68; 95% CI 0,54-0,87) и частоты развития средне-тяжелых форм ДЦП (0,64; 95% CI от 0,44-0,92). В целом абсолютный риск развития церебрального паралича составил 3,7% в группе с применением магниевой терапии и 5,4% в группе плацебо, со снижением на 1,7%.
- Выявлено значительное снижение риска развития значимых моторных нарушений (OR на 0,61; 95% CI от 0,44-0,85).
- Для предотвращения развития одного случая ДЦП у новорожденного необходимо пролечить 63 женщины (95% CI 43-87). По сравнению с контрольной группой, в группе, где применялся сульфат магния, отмечено незначительное снижение частоты развития у детей слепоты, глухоты, задержки развития. Не было выявлено значимых различий в оценке по шкале Апгар на 1-5-й минутах, частоты и выраженности внутрижелудочковых кровоизлияний у плода, развития перивентрикулярной лейкомаляции, судорожного синдрома или необходимости в проведении постоянной респираторной поддержке [5]. При этом дополнительная рандомизация по гестационному возрасту на сроки до и более 30 недель не влияла на полученный результат.

Анализ материнских исходов позволил сделать следующие выводы [6]:

- Не было выявлено существенных различий между группами с магниальной терапией и с плацебо в отношении частоты развития тяжелых акушерских осложнений, таких как материнская смертность, остановка дыхания и сердечной деятельности.
- В группе женщин, получавших магниальную терапию, часто развивались побочные эффекты, что требовало прекращения терапии.

Согласно рекомендациям американской ассоциации акушеров-гинекологов (ACOG) поощряется назначения сульфата магния для нейропротекции в сроки 24-32 недели беременности [1]. При этом не имеет значения, произошло ли излитие околоплодных вод или нет. Срок гестации 24-32 недели определен только на основании того, что в представленных выше доказательных базах были обследованы пациентки указанного срока беременности [4,13].

Эффективность нейропротективного эффекта сульфата магния в зависимости от срока гестации была изучена еще в одном крупномасштабном рандомизированном исследовании, результаты которого были опубликованы в Кокрановском обзоре [3]. Группы наблюдения были сформированы по сроку гестации и разделены на срок 32-34 недели (5235 плода) и срок до 30 недель (3107 плодов). Основные результаты были аналогичны для обоих гестационных возрастов [3]. Не было существенных различий в основных показателях перинатальной и младенческой смертности в возрасте 18 и 24 мес., однако по частоте и выраженности развития ДЦП на фоне проводимой терапии сульфатом магния были получены положительные результаты. В сроки 32-34 недели происходило снижение частоты развития тяжелых форм ДЦП (RR 0,60 (95% CI 0,43-0,84), в сроки до 30 недель (RR 0,54 (95% DI 0,36-0,80) и общей частоты развития ДЦП (OR 0,7 и 0,69 в группе 32-34 недели и в группе до 30 недель, соответственно) и смерти при тяжелой форме ДЦП (OR 0,85 и 0,84 соответственно). Было показано, что для предотвращения одного случая ДЦП необходимо провести профилактическую терапию 56 пациенткам в сроке 32-34 недели и 46 пациенткам в сроке до 30 недель.

Остается спорным вопрос о дозе применяемого препарата. Наиболее безопасным принято использование однократного введения 4 г сернокислой магнезии в течение 20 мин с последующим введением по 1 г/ч в течение 24 ч или до момента родов, если таковые произойдут раньше [12]. Не рекомендуется продолжать введение сульфата магния более чем 24 ч, если роды не произошли. При оперативных родах, до запланированного кесарева сечения необходимо ввести нагрузочную дозу препарата и начать поддерживающую терапию до момента извлечения плода.

Побочные эффекты. Учитывая широкое применение сульфата магния для терапии преэклампсии,

большинство врачей хорошо знакомы с общими побочными эффектами, такими, как приливы жара, тошнота, головная боль, урежение сердечбиения. Магний свободно проникает через плаценту, так что в пуповинной крови его концентрация близка к концентрации в сыворотке. В связи с этим потенциальные преимущества терапии должны перевешивать возможные риски. Использование сульфата магния противопоказано женщинам с миастенией. Также следует избегать у женщин с инфарктом в анамнезе или при нарушении сердечной проводимости в связи с его анти-инотропным эффектом. Поскольку магний выводится почками, у женщин с нарушением функции почек в сыворотке крови концентрации магния будет повышена и может развиваться токсическое действие магния при применении его в физиологических дозах. Мониторинг диуреза и глубоких сухожильных рефлексов должен проводиться у всех больных. Терапия должна быть продолжена, если сохраняются рефлекссы, частота дыхания превышает 12 в мин, а объем диуреза превышает 100 мл в четыре часа.

Выбор токолитической терапии для женщин с преждевременными родами. Если токолиз показан, необходимо выбирать препараты с учетом минимально выраженных побочных эффектов. В настоящее время используются индометацин, блокаторы кальциевых каналов, агонисты бета-адренергических рецепторов или атосибан (блокатор окситоциновых рецепторов). Существует повышенный риск развития побочных эффектов со стороны матери при назначении сульфата магния одновременно с бета-агонистами или блокаторами кальциевых каналов. На фоне сочетанного применения может развиваться симптоматическая гипокальциемия, гипотензия и сердечная недостаточность [2,3,5]. Таким образом, у женщин в сроки до 32 недель беременности, которым показано проведения токолиза, наиболее безопасным является применение индометацина по следующей схеме: 20 мг внутрь, через 20 мин еще 20 мг, а далее – по 20 мг каждые 3-8 ч в течение 48 ч. Максимальная суточная доза не должна превышать 160 мг. Сульфат магния не должен назначаться с токолитической целью, а исключительно для нейропротекторного эффекта.

Выводы

1. Для женщин с угрозой преждевременных родов показано проведение дородовой профилактики ДЦП путем введения сульфата магния (Класс 2Б). Рандомизированное плацебо-контролируемое исследование применения сульфата магния у женщин с начавшимися преждевременными родами в течение 24 ч последовательно продемонстрировало снижение риска развития ДЦП и тяжелой моторной дисфункции у детей.

2. Оптимальная доза магния, которую следует использовать, окончательно не установлена. Сульфат магния назначают при непосредственном начале родо-

вой деятельности или при излитии околоплодных вод в сроки от 24 до 32 недель беременности в дозе 4 г внутривенно в течение 20 мин, с последующей инфузией 1 г/ч в течение 24 ч или до родов, если они

произойдут ранее. Если пациентке показано проведение токолиза, наиболее эффективным препаратом при самых благоприятных профилях побочных эффектов является индометацин.

Литература:

1. 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: 669.
2. Altman D., Carroli G., Duley L. et al. Do women with pre-eclampsia, and their babies, benefit from magnesium sulphate? The Magpie Trial: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 359: 1877.
3. Costantine M.M., Weiner S.J., Eunice Kennedy Shriver. Effects of antenatal exposure to magnesium sulfate on neuroprotection and mortality in preterm infants: a meta-analysis. *ObstetGynecol* 2009; 114: 354.
4. Crowther C.A., Hiller J.E., Doyle L.W. et al. Effect of magnesium sulfate given for neuroprotection before preterm birth: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 290: 2669.
5. Doyle L.W., Crowther C.A., Middleton P., Marret S. Antenatal magnesium sulfate and neurologic outcome in preterm infants: a systematic review. *Obstet. Gynecol.* 2009; 113: 1327.
6. Doyle L.W., Crowther C.A., Middleton P. et al. Magnesium sulphate for women at risk of preterm birth for neuroprotection of the fetus. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2009; CD004661.
7. Moster D., Lie R.T., Markestad T. Long-term medical and social consequences of preterm birth. *N. Engl. J. Med.* 2008; 359: 262.
8. Marret S., Doyle L.W., Crowther C.A., Middleton P. Antenatal magnesium sulphateneuroprotection in the preterm infant. *Semin Fetal Neonatal Med* 2007; 12:311.
9. Marret S., Marpeau L., Follet-Bouhamed C. et al. 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: 278.
10. Nelson K.B., Grether J.K. Can magnesium sulfate reduce the risk of cerebral palsy in very low birthweight infants? *Pediatrics* 1995; 95: 263.
11. Prevalence and characteristics of children with cerebral palsy in Europe. *Dev Med Child Neurol* 2002; 44: 633.
12. Pryde P.G., Mittendorf R. Contemporary usage of obstetric magnesium sulfate: indication, contraindication, and relevance of dose. *Obstet. Gynecol.* 2009; 114: 669.
13. Rouse D.J., Hirtz D.G., Thom E. et al. A randomized, controlled trial of magnesium sulfate for the prevention of cerebral palsy. *N. Engl. J. Med.* 2008; 359: 895.
14. Saigal S., Doyle L.W. An overview of mortality and sequelae of preterm birth from infancy to adulthood. *Lancet.* 2008; 371: 261.
15. The Antenatal Magnesium Sulphate for Neuroprotection Guideline Development Panel. Antenatal magnesium sulphate prior to preterm birth for neuroprotection of the fetus, infant and child: National clinical practice guidelines. Adelaide: The University of Adelaide. 2010.
16. Yeargin-Allsopp M., Van Naarden Braun K., Doernberg N.S. et al. Prevalence of cerebral palsy in 8-year-old children in three areas of the United States in 2002: a multisite collaboration. *Pediatrics* 2008; 121: 547.

POSSIBILITY OF APPLICATION OF MAGNESIUM SULFATE AS A NEUROPROTECTOR IN THE DEVELOPMENT OF PREMATURE BIRTH

Makarov I.O., Borovkova E.I.

GBOU VPO "First Moscow state medical university named after I.M. Sechenov" of Ministry of Healthcare of Russia

Abstract: the paper presents the data of meta-analyses and individual randomized studies on the effectiveness of magnesium sulfate as a drug to reduce the risk of cerebral palsy in the development of premature birth.

Key words: premature birth, magnesium sulphate, a children's cerebral paralysis, antenatal magnesium sulphateneuroprotection, pregnancy.