

## SULFATUL DE MAGNEZIU CA NEUROPROTECTOR ÎN NAȘTEREA PREMATURĂ

*Victor Petrov*, dr. în med., conf. cercet.,

*Angela Pavlenco*, dr. în med., conf.univ.,

*Ala Burlacu*, dr. în med.,

*Aliona Lupașcu*, cercet.șt.

Laboratorul Științific de Obstetrică, Institutul de Cercetări Științifice în Domeniul Ocrotirii Sănătății Mamei și Copilului.

e-mail: burlacu@rambler.ru

Nașterea prematură (NP), rămâne a fi o problemă majoră în obstetrica contemporană, deoarece influențează considerabil indicatorii morbidității și mortalității infantile, constituind 65% din decesele neonatale și 50% din dizabilitățile neurologice la copii [8,21].

Conform datelor din literatura de specialitate, NP constituie de la 4 până la 18%, în dependență de nivelul socio-economic a țării. Astfel, incidența nașterilor premature în diferite țări pe anul 2010 este următoarea: SUA – 10,1%, Marea Britanie – 7, 8%, Franța – 7, 2%, Ungaria – 10%, Germania – 9-10%, în Norvegia – 7%, Moldova-6% [8]. Trebuie de menționat, că rata deceselor în grupul nou-născuților prematuri, este de 35-40 de ori mai mare, decât rata celor născuți la termen. În structura mortalității perinatale, aproximativ 50% se nasc morți, iar 2/3 din cei născuți vii decedează în perioada neonatală precoce.

În contextul morbidității infantile, una dintre consecințele esențiale legate de prematuritate este patologia sistemului nervos central (SNC). Nou-născuții prematuri care supraviețuiesc, și în special cei sub 34 săptămâni de gestație, sunt la un risc semnificativ mai mare de a dezvolta complicații neurologice cum ar fi: disfuncții senzoriale, cognitive, hemoragii intraventriculare (IVH) și paralizie cerebrală (PC). O bună parte din patologia nervoasă enumerată, îi revine paraliziei cerebrale, la baza căreia stau evenimente hipoxico-ischemice intrapartum [9]. Totodată schimbările hipoxico-ischemice intrapartum, duc la creșterea incidenței hemoragiei intraventriculare (IVH).

PC este una dintre problemele severe, ce are un impact negativ asupra calității vieții pacientului, fiind cel mai răspândit handicap motor în copilărie, cu un cost pe durata de viață estimat de aproape 1 milion dolari pe persoană. Această patologie prezintă o tulburare nonprogresivă de mișcare și postură, fiind și una dintre principalele cauze de invaliditate în copilărie [13]. Incidența acestei complicații este de 4-8% la copii cu masa mică la naștere și se dezvoltă la 2-3

copii din 1000. NP este un factor de risc major pentru dezvoltarea paraliziei cerebrale, vârsta gestațională, fiind invers proporțională cu severitatea complicației [9,21].

Etiologia PC este determinată de mai mulți factori, care au o acțiune distructivă asupra creierului în dezvoltare. Factorii de risc pentru PC sunt nașterea prematură, asfixia în naștere, encefalopatia ischemico-hipoxică [22]. La nivel fundamental, leziunea SNC apare în urma unui aport insuficient de oxigen și substanțe nutritive cum ar fi glucoza. În consecință acestui fapt neuronii și glia nu mai pot menține homeostaza. Odată ce, aprovizionarea neuronilor cu metaboliți energetic bogăți este compromisă, din cauza hipoxiei ischemice, se produce o epuizare a mecanismelor energetic dependente ale homeostazei intracelulare. Apare depolarizarea neuronală, urmată de trecerea intracelulară a  $Ca^{2+}$  și  $Na^{+}$ . Aceasta creează un gradient osmotic și electrochimic, ce favorizează aportul intracelular de cationi și apă [9,13,14]. În cazul unei severități pronunțate, aceasta poate fi urmată de liza imediată a celulei.

Datele literaturii relevă și alți factori adiționali, ce pot favoriza afectarea celulară. Unul din ei, fiind glutamatul (NMDA), ce se acumulează extracelular datorită suportului energetic redus, care promovează o acțiune neurotoxică sporită și duce la paralizie celulară [9,12].

În ultimul timp există dovezi că sulfatul de magneziu ( $MgSO_4$ ) administrat foarte timpuriu, poate reduce incidenta PC [2,3]. Studiile observaționale în ultimii 15 ani, au sugerat un posibil rol de protecție a SNC cu sulfatul de magneziu ( $MgSO_4$ ) [3]. Sulfatul de magneziu blochează canalele de calciu, prevenind leziunea celulei nervoase.  $MgSO_4$  este un antagonist non competitiv a receptorilor NMDA-glutamatului. În studii pe animale în vitro, în condiții de acidoză – celula nervoasă moare, iar la administrarea  $MgSO_4$  moartea este previnită [15].

Pentru prima dată în anii '80 s-a observat că, la femei cu preeclampsie, la care s-a administrat tera-pia magnezială, a scăzut considerabil rata hemoragiilor intraventriculare. Poate aceasta fi explicația că  $MgSO_4$  are rol și de remediu neuroprotector?

Mai târziu în anii '90-95, Nelson și Grether în lucrările lor au arătat, că copiii născuți prematur, care au fost expuși prenatal la  $MgSO_4$  pentru indicații obstetricale, cum ar fi profilaxia convulsiilor sau tocoliza, au diminuat ratele de paralizie cerebrală, în comparație cu copiii născuți prematur la femeile care nu au fost expuse la terapie magnezială [4,5,19].

Mii de gravide sunt expuse la  $MgSO_4$  în fiecare an în Statele Unite, pentru o varietate de indicații, obstetricienii fiind obișnuiți cu utilizarea acestuia.

Cu toate acestea, există însă unele controverse asupra faptului, dacă sulfatul de magneziu este cu adevărat un neuro protector a creierului fetal?

Pentru aproape 2 decenii, rolul sulfatului de magneziu precum că reduce riscul hemoragiilor intraventriculare și PC, a fost în mod constant demonstrat în studii mici: cazuri-control, observaționale, precum și în experimente pe animale [16]. Cu toate acestea, utilizarea  $MgSO_4$  în acest scop, nu a câștigat acceptarea pe scară largă. O recenzie Cochrane recentă, care a inclus cinci studii bine concepute, randomizate controlate (6145 copii), a ajuns la concluzia că, atunci când  $MgSO_4$  administrat antenatal la femeile cu risc de naștere prematură, are un rol stabilit neuroprotector pentru făt prematur, cu efecte secundare minime la mama. Aceste studii au fost efectuate pentru a testa ipoteza, că expunerea maternă la  $MgSO_4$  a avut efecte neuroprotectoare neonatale. Studiile au inclus femei, considerate a fi cu risc de naștere prematură timp de 24 de ore. Aceste studii sunt: MagNET, ACTOMgSO<sub>4</sub>, MAGPIE, PREMAG, BEAM [16,17,20,21].

Studiu MagNET.

Mittendorf, et al. 2002: asocieri între utilizarea  $MgSO_4$  antenatal în nașteri premature și impactul acestuia asupra sănătății copiilor.

Obiectivele studiului: de a determina dacă  $MgSO_4$  administrat antenatal previne următoarele complicații (HIV, leucomalacia, PC, deces). În studiu au fost incluse 149 de femei cu iminență de naștere prematură de la 24-34s, care au primit  $MgSO_4$ -4g în bolus. La 37%(11/30) care au primit  $MgSO_4$ , s-au dezvoltat complicații în comparație cu 21% (6/29), care au primit placebo. Rezultatele au fost statistic nesemnificative ( $p=07$ ) [20].

Studiu ACTOMgSO<sub>4</sub>.

Crowther, et al 2003: efectul  $MgSO_4$  administrat ca neuroprotector înainte de naștere prematură.

Obiectivele studiului: de a determina eficacitatea  $MgSO_4$  la femeile cu risc de naștere prematură. Au fost incluse 1062 femei, cu termen de gestație <30s. Doza de administrare -4g/h până la naștere. S-a observat că PC, la copiii supraviețuiți s-a manifestat cu frecvență mai mică în grupul cu  $MgSO_4$ , însă diferența a fost statistic nesemnificativă. De asemenea s-a observat, reducerea disfuncției motoricii grosiere la grupul tratat cu  $MgSO_4$  [4].

Cel mai mare dintre studii, publicat în 2008 de către Dr. Rouse *et al.*, a inclus peste 2000 de femei și a găsit o rată de scădere a paraliziei cerebrale severe până la paralizie cerebrală-moderată. Acest studiu multicentric, placebo-controlat, dublu-orb recrutat, a inclus femeile (n=2241) cu risc de iminență a nașterii premature cuprins între 24 și 31 săptămâni de gestație. Femeile au fost repartizate, pentru a primi fie

sulfat de magneziu, administrat intravenos în bolus de 6 g, urmată de o perfuzie continuă de 2 g / h sau un placebo și follow-up a fost realizată pentru 95,6% dintre copii. Doza Sulfatului de magneziu, administrată antenatal intravenos în bolus de 6 g, urmată de o perfuzie continuă de 2 g / h, a fost administrată femeilor cu risc de naștere prematură, pentru prevenirea paraliziei cerebrale la făt. Rezultatul principal a fost acela că în grupul de control a scăzut frecvența PC severă până la cea moderată. Paralizie cerebrală moderată vis-a-vie de cea severă, a apărut semnificativ mai frecvent în grupul cu sulfat de magneziu (1,9% vs 3,5%; a riscului relativ, 0,55; interval de încredere 95% [CI], 0.32 la 0.95). Nici o femeie nu a avut complicații, care ar putea pune în pericol viața, subliniind siguranța tratamentului cu sulfat de magneziu. Autorii studiului au concluzionat faptul că expunerea fătului la sulfat de magneziu antenatal, reduce rata paraliziei cerebrale, printre supraviețuitorii [23]. Un alt studiu mare – Cochrane meta-analiză, a confirmat recent constatările, că  $MgSO_4$  reduce riscul absolut de 1,60% a paraliziei cerebrale la copiii născuți prematuri. Nu a fost constatată nici o diferență în mortalitatea fetală, neonatală, sau complicații la copii și adolescenți la grupe cu utilizarea  $MgSO_4$ , cât și complicațiile majore materne, care au fost foarte rare. Follow-up, cel puțin în vârstă școlară ar fi ideal. De asemenea, mai multe cercetări ar trebui să fie efectuate pentru a determina doza și durata de administrare, tratamentul de întreținere și doze repetate [6,7].

Recent autorii americani, pun în lumină problema dezbaterilor. Anchetatorii de la „Research Branch”, a Institutului Național a Sănătății Copilului și Dezvoltării Umane și de la Centrul de Medicină Moleculară și Genetică, Wayne State University, Detroit, au efectuat o revizuire sistematică și meta-analiză a șase studii randomizate controlate, care implică 4796 femei și 5357 copii. În unele publicații, autorii au concluzionat, că sulfatul de magneziu ar trebui să fie luat în considerație, pentru utilizare la femei cu risc înalt de naștere prematură, ca preparat neuroprotector. Ei au descoperit dovezi convingătoare, că administrarea sulfatului de magneziu reduce semnificativ riscul de paralizie cerebrală la copii atât născuți prematur, cât și la cei născuți la termen cu asfixie în naștere [1]. În Statele Unite, utilizarea  $MgSO_4$  pentru neuroprotecție fetală are potențialul de a preveni 1000 de cazuri de paralizie cerebrală anual. Continuând dezbaterea, într-un articol care rezumă o masă rotundă la a 29 reuniune anuală a Societății pentru Medicină materno-fetale, San Diego, 30 ianuarie 2009, doi cercetători de la divizia materno-fetală, Catedra de Obstetrică și Ginecologie, Universitatea Washington-St. Louis, enumeră argumentele pro și contra de utilizare

sulfatului de magneziu pentru prevenirea CP. Într-o conversație spirit, fiecare dintre ei, vorbesc despre studiile disponibile și studiile observaționale, punctele forte și punctele slabe ale fiecărui. Participarea la masa rotundă, a lui Alison G. Cahill și Aaron B. Caughey observă: “În ciuda studiilor bine concepute și executate, răspunsul la întrebarea dacă medicina bazată pe dovezi sprijină utilizarea magneziului pentru neuroprofilaxie în toate sarcinile înainte de termen rămâne neclară”.

Luând în vedere diversitatea părerilor și lipsa unui consens în ceea ce privește utilizarea sulfatului de magneziu, socotim că este rațional de a efectua studii în acest domeniu. Anchetatorii din studiile sus menționate, au recomandat fără echivoc utilizarea antenatală a sulfatului de magneziu pentru neuroprotecției fetale, la femeile considerate la un risc crescut de naștere prematură, iar acest lucru a fost aprobat de către autoritățile diverselor țări. Colegiul american de Obstetrică și Ginecologie, în lucrarea lor, au încurajat medicii de a folosi sulfatul de magneziu cu scopul neuroprotecției fetale, pentru a dezvolta orientări specifice, în ceea ce privesc criteriile de includere, regimuri de tratament, tocoliza concomitentă și monitorizarea materno-fetală. Acest lucru ar trebui să încurajeze mai mult, utilizarea pe scară largă a acestui drog ușor disponibil, cu intenția de bază de a reduce riscul, pentru rezultatele neurologice adverse în acest grup vulnerabil de pacienți.

### Concluzii

1. Administrarea antenatală a  $MgSO_4$  ca neuroprotector, reduce semnificativ riscul dezvoltării PC, fără afectarea ratei mortalității perinatale și infantile.

2. Administrarea sulfatului de magneziu la gravide cu risc de naștere prematură scade semnificativ PC severă până la PC medie, micșorând astfel incidența HIV.

3. Minimalizarea complicațiilor materne.

4. Este recomandat de a efectua follow up, la copiii născuți prematuri, la care s-a utilizat  $MgSO_4$ .

5. Luând în vedere datele controversate în literatură, este nevoie de a studia utilizarea acestuia, pentru a dezvolta orientări specifice, în ceea ce privesc criteriile de includere, regimuri de tratament, tocoliza concomitentă și monitorizarea materno-fetală.

### Bibliografie

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;115:669-671.

2. Cahill A., Caughey A. *Magnesium for neuroprophylaxis: fact or fiction?* Am J Obstet Gynecol 2009;200:590-4.

3. Cahill A.G., Stout M.J., Caughey A.B. *Intrapartum magnesium for prevention of cerebral palsy: continuing controversy?* Curr Opin Obstet Gynecol. 2010;22:122-127.

4. Crowther C.A., Hiller J.E., Doyle L.W., Haslam R.R. *Effect of magnesium sulfate given for neuroprotection before preterm birth: a randomized controlled trial*. JAMA 2003;290:2669-76.

5. Constantine M., Weiner J. *Effects of Antenatal Exposure to Magnesium Sulfate on Neuroprotection and Mortality in Preterm Infants, A Meta-analysis*. Obstetrics and Gynecology 2009;114:354-64.

6. Doyle L.W., Crowther C.A., 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.

7. Doyle L.W.; Victorian Infant Collaborative Study Group. *Outcome at 5 years of age of children 23 to 27 weeks' gestation: refining the prognosis*. Pediatrics. 2001;108:134-141.

8. Jams J.D. *The epidemiology of preterm birth*. Clin. Perinatol 2003;30:651-664.

9. Hankins G.D.V., Speer M. *Defining the pathogenesis and pathophysiology of neonatal encephalopathy and cerebral palsy*. Obstet Gynecol. 2003;102:628-636.

10. Ichiba H., Tamai H., Negishi H., et al. *Randomized controlled trial of magnesium sulfate infusion for severe birth asphyxia*. Pediatr Int. 2002;44 (5):505-509.

11. Ichiba H., Yokoi T., Tamai H., Ueda T., Kim T.J. *Neurodevelopmental outcome of infants with birth asphyxia treated with magnesium sulfate*. Pediatr Int. 2006; 48:70-75.

12. Khashaba M.T., Shouman B.O., Shaltout A.A., et al. *Excitatory amino acids and magnesium sulfate in neonatal asphyxia*. Brain Dev 2006;28:375-379.

13. Kuban K.C., Leviton A. *Cerebral palsy*. N Engl J Med. 1994;330:188-195.

14. Leone C.R. and Barbosa N. *Magnesium and Perinatal Asphyxia*. Neoreviews. 2007;8:e3387-3393.

15. 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;114:289-99.

16. Marret S., Marpeau L., Zupan-Simunek V., Eurin D, Lévêque Hellot MF, et al. *Magnesium sulphate given before very-preterm birth to protect infant brain: the randomised controlled PREMAG trial*. BJOG 2007;114:310-8.

17. Marret S., Marpeau L., Bénichou J. *Benefit of magnesium sulfate given before very preterm birth to protect infant brain*. Pediatrics 2008;121:225-6.

18. Mercer B., Merlino A. *Magnesium Sulfate for Preterm Labor and Preterm Birth. Clinical Expert Series*. Obstetrics & Gynecology. 2009;114:650-668.

19. Mittendorf R., Dambrosia J., Pryde P.G., Lee K.S., Gianopoulos J.G., Besinger R.E., et al. *Association between the use of antenatal magnesium sulfate in preterm labor and adverse health outcomes in infants*. Am J Obstet Gynecol 2002;186:1111-8.



20. Mushtaq A.B., Bashir Ahmad C. et al, *Magnesium Sulfate in Severe Perinatal Asphyxia: A Randomized, Placebo-Controlled Trial*. Pediatrics. Vol. 123 No. 5 May 2002; pp. e764-e769.

21. Nelson K.B. *The epidemiology of cerebral palsy in term infants*. Ment Retard Dev Disabil Res Rev. 2002;8:146-150.

22. Rouse D.J., Hirtz D.G., 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;359:895-905.

23. Sarnat H.B., Sarnat M.S. *Neonatal encephalopathy following fetal distress. A clinical and electroencephalographic study*. Arch Neurol. 1976;33:696-705.

24. *The Consultative Council on obstetric and pediatric mortality and morbidity*-annual report, Melbourne;2004.

25. Vannucci, R. and Perlman J.M. *Interventions for Perinatal Hypoxic-Ishemic Encephalopathy*. Pediatrics. 1997;100;1004-1114.

#### Rezumat

În acest articol noi am studiat literatura de specialitate, în ceea ce priveşte utilizarea MgSO<sub>4</sub> la prematuri cu scop de neuroprotecție fetală. Autorii din studiile sus menționate, au recomandat fără echivoc utilizarea antenatală a sulfatului de magneziu pentru neuroprotecție fetală, la femeile considerate la un risc crescut de naștere prematură, iar acest lucru a fost aprobat de către autoritățile diverselor țări. Luând în vedere diversitatea părerilor și lipsa unui consens în ceea ce priveşte utilizarea sulfatului de magneziu, socotim că este rațional de a efectua studii în acest domeniu, pentru a dezvolta orientări specifice, în ceea ce privesc criteriile de includere, regimuri de tratament, tocoliza concomitentă și monitorizarea materno-fetală. Acest lucru ar trebui să încurajeze mai mult, utilizarea pe scară largă a acestui drog ușor disponibil, cu intenția de bază de a reduce riscul, pentru rezultatele neurologice adverse în acest grup vulnerabil de pacienți.

**Cuvinte-cheie:** Neuroprotecție fetală, naștere prematură, sulfatul de magneziu.

#### Summary

In this article, we reviewed the special literature about MgSO<sub>4</sub> antenatal administration, as a neuroprotective drug in preterm birth. The authors have unequivocally recommended the antenatal use of magnesium sulfate for fetal neuroprotection in women deemed at a high risk for preterm labor, and this has been endorsed by various other authorities. Because of the fact that in literature exist different opinions of MgSO<sub>4</sub> administration we decide to make our proper trial, to develop specific guidelines in regard to inclusion criteria, treatment regimens, concurrent tocolysis, and maternal-fetal monitoring. This should encourage more widespread use of this easily available drug with the primary intention of reducing the risk for neurologic adverse outcomes in this vulnerable group of infants.

**Keywords:** Fetal neuroprotection, preterm birth, magnesium sulfate.

#### Резюме

В этой статье мы рассмотрели специальную литературу о дородовой администрации, в качестве нейропротекторного препарата MgSO<sub>4</sub>, женщинам с преждевременными родами. Авторы однозначно рекомендуют, дородовое использование сульфата магния для нейропротекции плода, женщинам с высоким риском преждевременных родов, и это было одобрено различными другими специалистами.

В связи с тем, что в литературе существуют различные мнения по использованию MgSO<sub>4</sub> в качестве нейропротекторного препарата, мы решили исследовать его, разработать конкретные принципы в отношении критериев включения, схем лечения, одновременного токолиза, мониторинга матери и плода. Следует поощрять более широкое использование этого легко доступного препарата с целью снижения риска неврологических неблагоприятных исходов у детей этой уязвимой группы.

**Ключевые слова:** Нейропротекция плода, преждевременные роды, сульфат магния.

## PARTICULARITĂȚI DE VASCULARIZAȚIE ȘI HEMODINAMICĂ A LAMBOULUI PERFORANT (Revista literaturii)

*Leonid Feghiu*, doctorand

Catedra Ortopedie și Traumatologie, USMF „Nicolae Testemițanu”  
leofeghiu1@yahoo.com

#### Introducere

Cunoștințele sporite privitor la anatomia vasculară au dus inevitabil la inovații în modelarea și utilizarea clinică a lambourilor. Evoluția lambourilor aleatorii până la lambourile fasciocutanate și miocutanate, ca în sfârșit să apară pe arena clinică și lambourile perforante, a urmat o progresie liniară în mare parte datorată studiilor anatomice vasculare de pionierat realizate de către Manchot, Salmon, Lamberty, Taylor, Palmer, Cormarck, Morris, Tang și alții. Informația primită în rezultatul acestor studii a constituit temeiul evoluției lambourilor și utilizării lor clinice [1-6].

Lambourile perforante reprezintă rezultatul a peste 20 de ani de evoluție a chirurgiei reconstructive. Era lambourilor perforante a început în anul 1989 când I. Koshima și S. Soeda pentru prima dată au descris lamboul cutanat al arterei epigastrice inferioare fără mușchiul rect abdominal pentru reconstrucția defectelor inghinale și a defectelor planșeului bucal. Acești autori pentru prima dată au observat remarcabilul fapt că un lambou de dimensiuni mari poate su-