

Сульфат магния в акушерстве: старая проблема — новые подходы

(Обзор литературы)

О.В. Голяновский, А.В. Чернов

Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, г. Киев

Сульфат магния довольно хорошо известный и часто используемый в мировой акушерской практике фармацевтический препарат. За прошлое столетие показания к его использованию в акушерстве значительно эволюционировали, и на сегодняшний день включают: профилактику судорог при преэклампсии и лечение эклампсии; токолиз; как «антенатальное нейропротекторное средство», предотвращающее детский церебральный паралич у преждевременно родившихся детей.

В данном обзоре представлен анализ существующей научно-доказательной базы, касающейся применения сульфата магния для лечения пациентов с угрозой преждевременных родов и с целью антенатальной профилактики церебрального паралича у недоношенных детей.

При анализе литературы вызывает интерес то, как мало внимания уделяется такому критическому вопросу, как максимальная (суммарная) суточная доза препарата. Недавно открытый нейропротекторный эффект сульфата магния заставил ученых обратить самое пристальное внимание на этот вопрос. Дело в том, что данные о нейропротекторном эффекте препарата вступают в противоречие с предыдущей гипотезой о его эмбриональной токсичности при использовании в высоких дозах. Возникает вопрос: «Каким образом сульфат магния может действовать на плод одновременно и как нейропротектор, и как токсин? Или в одних дозах сульфат магния токсин, а в других — нейропротектор?»

На ум приходят известные каждому медику слова врача XVI столетия Парацельса: «Все вещества — яды, и только доза делает яд лекарством» [2]. В современной клинической фармакологии эта древняя мудрость воплотилась в признанную концепцию «терапевтического окна», характерного для каждого препарата. Именно эта концепция может пояснить диаметрально противоположные эффекты препарата на плод, возникающие порой у разных исследователей. Недостаточная изученность дозозависимых эффектов сульфата магния привела к двум диаметрально противоположным точкам зрения в акушерском сообществе: одни исследователи называют препарат «убийцей детей» и не рекомендуют использовать его в качестве токолитика, а другие считают сульфат магния «уникальным нейропротектором», защищающим недоношенных новорожденных от церебрального паралича.

Как известно, в 2008 году клинический протокол МЗ Украины запретил использовать сульфат магния для токолиза [12]. Положение протокола гласит: «научно доказано, что сульфат магния не только не имеет выраженной токолитической активности, т.е. не предупреждает преждевременных родов, а почти в три раза повышает постнатальную смертность».

Откуда же взято данное утверждение и справедливо ли оно? Попробуем разобраться.

Использование сульфата магния и детская смертность

По данным зарубежной литературы, установлено, что нет никаких доказательств того, что использование сульфата магния для токолиза приводит к улучшению перинатальных результатов.

Наоборот, существуют достоверные данные первого и един-

ственного плацебо-контролируемого рандомизированного клинического исследования по токолитическому сульфату магния, проведенного в Parkland Memorial Hospital [8], исследования «Магния и Неврологические Исходы» (MagNET), проведенного Чикагским университетом [9], и, наконец, мета-анализа Кокрановской базы данных систематических обзоров [10], свидетельствующего, что сульфат магния в токолитических дозах ассоциируется с увеличением общей детской (антенатальная плюс младенческая) смертности практически в 3 раза (ОР 2,8; 95% ДИ 1,2–6,6).

Собственно говоря, именно вывод мета-анализа Кокрановской базы данных систематических обзоров [10] стал основой для запрета использования данного препарата в качестве токолитика в Украине [12]. Однако при создании протокола «Преждевременные роды», по-видимому, был прочтен и переведен только абстракт мета-анализа и не проанализирован его полный текст.

При детальном изучении полного текста мета-анализа [10] и 23 включенных в него исследований обращают на себя внимание дозировки сульфата магния. В этих исследованиях препарат использовали примерно по одной схеме, но с несколько отличающимися поддерживающими режимами, а именно: нагрузочная доза от 4 до 6 г внутривенно в течение 15–30 мин, с последующей внутривенной инфузией со скоростью от 2 г до 4 г в 1 ч, в течение 12–48 ч. Нетрудно подсчитать, что только за 12 ч такой терапии беременная получала от 28 г до 54 г сульфата магния!

Инструкция к препарату гласит, что максимальная суточная доза сульфата магния у взрослых составляет 40 г/сут. Отечественные литературные источники рекомендуют использовать до 24–30 г препарата в сутки при тщательном контроле частоты дыхания, ЧСС, коленных рефлексов и диуреза. Известно, что высокие дозы препарата повышают вероятность токсических эффектов, клинически проявляющихся в виде брадикардии, снижения коленных рефлексов, уменьшении диуреза, брадикардии.

Кроме того, магний способен проникать через плаценту. Так А.П. Зильбер [13] пишет: «В тканях плода концентрация ионов магния достигает 90% материнского уровня спустя три часа после внутривенного введения. В связи с этим, гипермагниемия плода и новорожденного бывает, видимо, гораздо чаще, чем мы ее регистрируем».

В свете приведенных данных становится понятным, что введение высоких доз сульфата магния скорее всего будет сопровождаться токсическим эффектом препарата на плод, что в свою очередь может приводить к увеличению антенатальной и младенческой смертности.

Детальное изучение полного текста мета-анализа [10] подтверждает этот вывод.

Группируя исследования в зависимости от поддерживающей дозы препарата (≤ 2 г/ч или >2 г/ч), авторы мета-анализа обнаружили, что достоверное повышение антенатальной, неонатальной и младенческой смертности (суммарный показатель) наблюдалось именно при использовании высокой поддерживающей дозы сульфата магния (> 2 г/ч), ОР 2,82 (ДИ 1,20–6,62), $p=0,017$. Абсолютное количество смертей было относительно

невысоким: 17 случаев в группе лечения сульфатом магния (324 пациентки) и 5 случаев в группе контроля (368 пациенток). При этом между группой лечения и группой сравнения разница была достоверной только для суммарного показателя (антенатальная, неонатальная и младенческая смертность). Для данных показателей по отдельности достоверной разницы между группами обнаружено не было: неонатальная и младенческая смертность – ОР 1,43 (ДИ 0,53–3,82), антенатальная смертность – ОР 5,70 (ДИ 0,28–116,87). Низкая поддерживающая доза препарата (≤ 2 г/ч) не сопровождалась повышением антенатальной, неонатальной и младенческой смертности.

Сульфат магния в качестве токолитика

В 2006 году Grimes и Nanda в журнале *Obstetrics and Gynecology* опубликовали комментарий под названием «Токोलиз сульфатом магния: время отказаться», в котором они решительно рекомендовали отказаться от использования сульфата магния в качестве токолитика [7]. На то время не было никаких данных, доказывающих, что сульфат магния более эффективен, чем плацебо в предотвращении преждевременных родов.

Вышеупомянутый мета-анализ рандомизированных исследований [10] якобы продемонстрировал полную несостоятельность сульфата магния как токолитика. Однако анализ данных по каждому исследованию в отдельности свидетельствует, что критерием включения женщин в исследования была не «угроза преждевременных родов», а «преждевременные роды», а именно: сглаженная шейка матки, раскрытие до 3–4 см, от 1 до 3 схваток за 10 мин. Следовательно, мета-анализ показал неэффективность сульфата магния для остановки преждевременных родов в латентной фазе первого периода и при переходе в активную фазу, а не в лечении угрозы преждевременных родов.

Суммируя изложенное выше хочется подчеркнуть, что использование сульфата магния для токолиза в Украине имеет, по крайней мере, два ключевых отличия от зарубежных практик: клинические критерии для начала терапии и дозы препарата. Иными словами, гипертонус матки при умеренных структурных изменениях шейки матки, скорее всего, будет эффективно купирован сульфатом магния, тогда как выраженные структурные изменения шейки матки (раскрытие до 1–3 см) в сочетании со схватками потребуют все-таки использования β -миметиков или блокаторов окситоциновых рецепторов. Кроме того, дозы сульфата магния, используемые в Украине для токолиза, соответствуют тем дозам, для которых доказан нейропротекторный эффект на головной мозг плода.

Нейропротекторный эффект сульфата магния

В 1995 году эпидемиологи Nelson и Grether [11] опубликовали ретроспективное исследование «случай-контроль» и на основании его результатов предложили гипотезу о нейропротекторном эффекте сульфата магния в отношении плода/новорожденного при антенатальном применении препарата. Проанализировав данные по более чем 150 000 детей, которые наблюдались в течение по крайней мере первых 3 лет жизни, установлено, что только у 7% детей с очень низкой массой тела при рождении (1000–1500 г), матери которых получали сульфат магния, развился церебральный паралич, по сравнению с 36% случайно отобранных по гестационному возрасту, но не подвергавшихся антенатальному воздействию сульфата магния, детей (отношение шансов (ОШ) 0,14, 95 ДИ 0,05–0,51).

Естественно, эта публикация вызвала огромный интерес, в частности, потому, что такое недорогое лекарственное средство, как сульфат магния, может предоставить еще и дополнительные возможности антенатальной нейропротекции и профилактики инвалидизации детей. С того времени еще в трех исследованиях (кроме упомянутого MagNET [9]) проверяли гипотезу фетальной нейропротекции при антенатальном использовании суль-

фата магния. Речь идет о таких исследованиях, как: Австралийско-Азиатское Совместное Исследование по Сульфату Магния [ACTOMgSO₄], опубликованное в 2003 г. [3], исследование PREMAG во Франции, опубликованное в 2007 г. [4], и, наконец, самое недавнее исследование Сети MFMU, опубликованное в 2008 г. [1].

ACTOMgSO₄. В этом исследовании более чем 1200 женщин с преждевременно начавшимися схватками в сроке меньше 30 нед беременности были рандомизированы для получения либо сульфата магния (4 г в течение 30 мин, затем инфузия со скоростью 2 г/ч, в течение максимум до 24 ч), либо плацебо (физиологический раствор).

Важно отметить, что средняя доза сульфата магния, полученная пациентом в ACTOMgSO₄, составляла менее чем 10,5 г, и только немногим более 10% из 522 женщин в группе сульфата магния фактически получили максимальную допустимую протоколом исследования дозу в 28 г.

При воздействии таких сравнительно низких доз моторная дисфункция в 2-летнем возрасте среди детей, матери которых получали сульфат магния, была достоверно меньше по сравнению с детьми матерей, получивших плацебо (17% по сравнению с 22,7%, ОР 0,75, 95% ДИ 0,59–0,96). В результате церебральный паралич возникал реже у тех, кто подвергся воздействию сульфата магния (6,8% по сравнению с 8,2%), хотя это различие не было статистически достоверным.

Кроме того, результаты исследования свидетельствовали о снижении детской смертности (13,8% по сравнению с 17,1%) среди тех детей, кто получил сульфат магния, но опять же различие не достигало статистической значимости. По основному изучаемому результату – комбинированной переменной «смерть или церебральный паралич» – было отмечено широкоамплитудное и почти значимое снижение у детей, получивших антенатально сульфат магния (19,8%) по сравнению с не получившими (24,0%) ($\Delta+4,2\%$; $p=0,09$).

PREMAG. Это было второе рандомизированное исследование, в котором изучали нейропротекторный эффект чрезвычайно низкой дозы сульфата магния.

Пятьсот семьдесят три беременные в сроке менее чем 33 нед беременности с плановыми или ожидаемыми в течение 24 ч после поступления родами были рандомизированы (случайным образом отобраны) либо на получение одноразовой болюсной инфузии 4 г магния сульфата, либо плацебо (физиологический раствор).

У детей, матери которых получали сульфат магния, наблюдалась меньшая частота грубой моторной дисфункции (17,6%), чем у детей, матери которых получали плацебо (21,8%) (разница $\Delta+4,2\%$; скорректированное ОШ 0,65; 95 ДИ 0,41–1,02; $p=0,06$). Аналогично, тенденция к снижению церебрального паралича наблюдалась среди детей, подвергнутых антенатальному воздействию сульфата магния по сравнению с контрольной группой (7,0% по сравнению с 10,2%, $\Delta+3,2\%$; $p=0,13$).

Детская смертность также была ниже в группе детей, получивших лечение (9,7%), по сравнению с контрольными группами (11,3%), хотя различие не достигало статистической значимости ($\Delta+1,6\%$; $p=0,31$). Комбинированная переменная «смерть или церебральный паралич» была меньше в группе лечения по сравнению с контрольной группой (16,1% по сравнению с 20,2%; $\Delta+4,1\%$) – различие, почти достигающее статистической значимости ($p=0,07$).

Исследование, проведенное сетью Отделений Медицины Матери и Плода.

В недавнем мультицентровом исследовании Сети MFMU Национального института детского здоровья и развития человека (NICHD) [1] 2241 женщина с высоким риском родов (роды неизбежны) в сроке между 24-й и 31-й неделями беременности были рандомизированы на получение лечения сульфатом магния или плацебо (физиологический раствор). Протокол дози-

рования сульфата магния в данном исследовании был более сложный, чем в предыдущих, потому заслуживает подробного рассмотрения.

Женщины, отобранные в группу сульфата магния, получили 6 г магния сульфата болюсно в течение 20–30 мин, с последующей длительной инфузией со скоростью 2 г/ч. Контрольные группы получали соответствующие объемы физиологического раствора. Если роды не происходили в течение 12 ч, а частота и интенсивность схваток снижались, то инфузию прекращали, но в случае возобновления схваток начинали снова. Если с момента прекращения инфузии проходило более 6 ч и схватки возобновлялись, применяли дополнительную нагрузочную дозу (6 г сульфата магния). Женщин, уже получивших токолиз сульфатом магния перед рандомизацией (n=402), не исключали из исследования. Важно отметить, что из-за многократных и длительных медикаментозных воздействий средняя суммарная доза сульфата магния в группе воздействия составила 31,5 г и была намного выше, чем в АТОМgSO₄ (10,5 г) и в ПРЕМАГ (4 г).

Важно отметить, что по основному интересующему результату исследования (комбинированная переменная «смерти или церебрального паралича») различия между группой сульфата магния и плацебо были небольшими и статистически недостоверными (11,3% по сравнению с 11,7% соответственно; $\Delta+0,4\%$; $p=0,80$). При этом по результату умеренного или тяжелого церебрального паралича снижение среди детей, матери которых получали сульфат магния, по сравнению с теми, кто получал плацебо, было статистически значимым (1,9% по сравнению с 3,5% соответственно; $\Delta+1,6\%$; $p=0,03$). С другой стороны, случаев детской смертности среди детей, матери которых получали сульфат магния, было больше, хотя это различие и не достигло статистической значимости (9,5% по сравнению с 8,5%; $\Delta-1,0\%$; $p=0,41$).

Сравнение исследований

Сравнение трех исследований дает основание полагать, что антенатальное применение сульфата магния в низких дозах сопровождается клинически значимой «педиатрической пользой».

Что касается церебрального паралича, то во всех группах лечения сульфатом магния наблюдалась четкая тенденция к улучшению исходов, которая была почти эквивалентной ($\Delta+1,4\%$) или лучше ($\Delta+3,2\%$) в исследованиях с низкой дозировкой, чем та, которая наблюдалась при более высокой дозе препарата (например, в исследовании Сети MFMU; $\Delta+1,6\%$).

При этом результаты исследований с низкой дозой сульфата магния – АТОМgSO₄ (меньше 10,5 г) и ПРЕМАГ (4 г) – показали снижение детской смертности в группах, получивших лечение, по сравнению с контрольными группами плацебо ($\Delta+3,3\%$ и $\Delta+1,6\%$ соответственно).

Это контрастирует с исследованием Сети MFMU с более высокой дозой препарата (31,5 г), в котором наблюдалось повышение смертности среди детей в группе лечения ($\Delta-1,0\%$). Из-за увеличения количества детских смертей среди пролеченного контингента в исследовании Сети MFMU почти полностью исчез положительный эффект по наиболее клинически важному исходу – комбинированной переменной «смерть или церебральный паралич» ($\Delta+0,4\%$). В отличие от исследования Сети MFMU по этой комбинированной переменной оба исследования с более низкой дозой (АТОМgSO₄ и ПРЕМАГ) показали существенное улучшение исходов среди пролеченного контингента ($\Delta+4,2\%$ и $\Delta+4,1\%$ соответственно).

Совершенно недавно опубликованный мета-анализ базы данных Кокрейна, используя данные вышеописанных исследований, поддержал концепцию антенатального применения сульфата магния с целью профилактики церебрального паралича у преждевременно родившихся детей. Мета-анализ обнаружил, что антенатальное применение сульфата магния для лечения беременных с риском преждевременных родов, снижает риск детского

церебрального паралича на 32% (ОР – 0,68, 95% ДИ 0,54–0,87) [5]. Кроме того, было отмечено достоверное снижение частоты тяжелой моторной дисфункции у детей на 39% (ОР – 0,61; 95% ДИ 0,44–0,85). Не было выявлено статистически достоверного влияния антенатальной магниевой терапии на уровень детской смертности, а также на частоту других неврологических нарушений и инвалидности в течение первых пяти лет жизни.

Тем не менее, очень важно, чтобы этот мета-анализ не рассматривался как поддержка использования сульфата магния в любых дозах! Приведенные выше данные свидетельствуют, что клиническое использование высокой дозы препарата сопровождается недопустимой токсичностью и повышением риска гибели плода. Это нивелирует общую пользу, которая может быть получена в сумме благодаря эффекту нейропротекции. Наоборот, низкие дозы сульфата магния могут обеспечить нейропротекцию, не подвергая плод токсическому воздействию препарата.

Пример практического применения сульфата магния с целью нейропротекции. В мае 2011 года Канадское общество акушеров-гинекологов (SOGC) опубликовало клиническое руководство под названием «Сульфат магния для фетальной нейропротекции» (Magnesium Sulphate for Fetal Neuroprotection) [14]. Основанием для создания данного руководства послужила «проблема, связанная с успехом». Речь идет о том, что успехи в выхаживании недоношенных новорожденных с очень низкой массой тела при рождении (<1500 г) и улучшение их выживаемости неотвратимо влечет за собой проблему отдаленных неврологических последствий в виде моторной дисфункции и церебрального паралича у выживших детей.

Распространенность церебрального паралича в Канаде составляет 2,0–2,5 на 1000 живорожденных. При этом в сравнении с детьми, родившимися в срок, риск церебрального паралича у преждевременно родившихся детей в 3 раза выше при родах в сроке 34–36 нед, в 8 раз выше в сроке 30–33 нед, в 46 раз выше при родах в 28–30 нед и в 30–80 раз выше если ребенок родился в сроке <28 нед [14].

В свете существующих доказательств дородовое использование сульфата магния представляется весьма перспективным и доступным (дешевым) вмешательством для предотвращения церебрального паралича и снижения уровня инвалидности в когорте преждевременно родившихся детей. Ниже приведены некоторые рекомендации канадского клинического руководства.

- При антенатальном использовании сульфата магния для фетальной нейропротекции установлено у женщин с неизбежными преждевременными родами в сроке $\leq 31\pm 6$ нед беременности (I-A). Под «неизбежными преждевременными родами» подразумевают два клинических сценария: 1) активные схватки и раскрытие шейки матки ≥ 4 см, 2) планируемое досрочное родоразрешение по показаниям со стороны матери и/или плода.
- Если начато введение сульфата магния для фетальной нейропротекции токолитическая терапия должна быть прекращена (III-A).
- Магниевую терапию отменяют, если роды уже не являются неизбежными или введение сульфата магния продолжается уже 24 ч (II-2B).
- Сульфат магния для фетальной нейропротекции назначают по схеме: нагрузочная доза 4 г внутривенно в течение 30 мин с последующей поддерживающей инфузией 1 г/ч вплоть до рождения ребенка (II-2B).
- Если планируется родоразрешение по показаниям со стороны матери или плода, сульфат магния назначают в течение 4 ч перед родами по схеме: нагрузочная доза 4 г внутривенно в течение 30 мин с последующей поддерживающей инфузией 1 г/ч вплоть до рождения ребенка (II-2B).

- На сегодняшний день недостаточно данных относительно целесообразности повторных курсов сульфата магния для фетальной нейропротекции (III-L).
- При наличии экстренных показаний для родоразрешения роды не следует откладывать для проведения магнезиальной терапии (III-E).
- При использовании сульфата магния для фетальной нейропротекции необходимо проводить мониторинг состояния женщины в соответствии с рекомендациями по использованию препарата при преэклампсии/эклампсии (III-A).
- Мониторинг состояния плода должен осуществляться в соответствии с действующими рекомендациями (III-A).
- Хотя негативное влияние сульфата магния на неврологический статус новорожденного (гипотония или апноэ) было отмечено при использовании высоких доз препарата, неонатальный персонал должен знать о возможности подобных проблем и быть готовым к оказанию помощи (III-C).

После ознакомления с приведенными рекомендациями возникает целый ряд вопросов, один из которых, пожалуй, самый актуальный: «не приведет ли использование сульфата магния в родах к повышению частоты слабости родовой деятельности и атонических маточных кровотечений в послеродовой период?». Авторы канадского руководства опираются на данные мета-анализа Conde-Agudelo и Romero [15], которые продемонстрировали отсутствие достоверного увеличения частоты кесарева сечения (822 (42,9%) в группе сульфата магния против 834 (42,8%) в группе плацебо; ОР 1,0; 95% ДИ 0,9–1,1; 3 исследования, 3867 женщин) или тяжелых послеродовых кровотечений (28 (3,4%) в группе сульфата магния против 26 (3,2%) в группе плацебо; ОР 1,1; 95% ДИ 0,6–1,8; 2 исследования, 1626 женщин) при использовании сульфата магния для фетальной нейропротекции.

Кроме того, ни в одном из доступных исследований не сообщается об увеличении длительности родов или более частом использовании родоусиления у женщин, получавших сульфат магния для фетальной нейропротекции. Однако это не означает, что подобные проблемы гарантированно отсутствуют. На наш взгляд, данный вопрос нуждается в дальнейшем изучении, а применение сульфата магния в родах следует расценивать как потенциальный фактор риска послеродового кровотечения, во всяком случае, до тех пор, пока не появятся убедительные данные, опровергающие подобное мнение.

Кроме того, на сегодняшний день не проведено четкой грани между так называемым режимом низких доз и режимом высоких доз препарата для фетальной нейропротекции. Неясно, какую суммарную дозу считать низкой, а какую уже высокой? Не было также проведено прямого сравнения эффективности этих двух режимов. Вследствие этого возникает следующий вопрос: к какому режиму относится схема, предлагаемая канадцами? Суммарную дозу сульфата магния – максимально до 28 г/сут – следует считать низкой или все же высокой?

Авторы руководства признают, что предлагаемый режим введения сульфата магния был выбран вовсе не потому, что имеются доказательства его эффективности. Существуют, по крайней мере, две причины выбора именно такого режима: во-первых, он напоминает принятую в Канаде и хорошо знакомую медработникам схему использования препарата для профилактики и лечения эклампсии, а во-вторых, минимизирует беспокойство относительно безопасности для матери, поскольку более высокие дозы сульфата магния не сопровождаются лучшим нейропротекторным эффектом, но создают риск токсического воздействия препарата на мать и плод [14].

Таким образом, несмотря на доказанную эффективность сульфата магния в снижении частоты церебрального паралича у преждевременно родившихся детей, целый ряд вопросов его практического использования остается пока открытым и требует дальнейшего изучения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Возвращаясь к национальному клиническому протоколу «Преждевременные роды» хочется подчеркнуть, что фраза, относящаяся к увеличению младенческой смертности в связи с применением сульфата магния, справедлива только для высоких, заведомо токсичных доз препарата. Подобные дозы для лечения угрозы преждевременных родов в Украине не используются.

Кроме того, научные доказательства демонстрируют неэффективность сульфата магния для остановки преждевременных родов в латентной фазе первого периода и при переходе в активную фазу, а не для лечения угрозы преждевременных родов. Гипертонус матки при умеренных структурных изменениях шейки, скорее всего, будет эффективно купирован низкими дозами сульфата магния.

Резюмируя данные о способности низких доз препарата снижать риск детского церебрального паралича у преждевременно родившихся детей на 32%, можно с оптимизмом смотреть на весьма перспективные возможности его антенатального применения. Дальнейшие исследования необходимы для уточнения некоторых практических и методологических вопросов использования магния сульфата, подбора оптимальных доз препарата (в том числе, с учетом массы тела беременной) как в контексте высокого риска преждевременных родов, так и с точки зрения нейропротекторного действия препарата.

ЛИТЕРАТУРА

1. Rouse DJ, Hirtz DG, Thom E, Varner MW, Spong CY, Mercer BM, et al. A randomized, controlled trial of magnesium sulfate for the prevention of cerebral palsy. *N Engl J Med* 2008;359:895–905.
2. Gad SC. Drug safety evaluation. 3rd ed. Hoboken (NJ): John Wiley & Sons; 2002 p. 345.
3. Crowther CA, Hiller JE, Doyle LW, Haslam RR, Australasian Collaborative Trial of Magnesium Sulphate (ACTOMgSO4) Collaborative Group. Effect of magnesium sulfate given for neuroprotection before preterm birth: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003;290:2669–76.
4. Marret S, Marpeau L, Zupan-Simunek V, Eurin D, Lerve'que Hellot MF. Magnesium sulphate given before very-preterm birth to protect infant brain: the randomised controlled PREMAG trial. *VJOG* 2007;114:310–8.
5. Doyle LW, Crowther CA, Middleton P, Marret S, Rouse D. Magnesium sulphate for women at risk of preterm birth for neuroprotection of the fetus. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 3. Art. No.:CD004661. DOI: 10.1002/14651858.CD004661.pub3.
6. Duley L, GuE Imezoglu AM, Henderson-Smart DJ. Magnesium sulphate and other anticonvulsants for women with pre-eclampsia. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003, Issue 2. Art. No.:CD000025. DOI: 10.1002/14651858.CD000025.
7. Grimes DA, Nanda K. Magnesium sulfate tocolysis: time to quit. *Obstet Gynecol* 2006;108:986–9.
8. Cox SM, Sherman ML, Leveno KJ. Randomized investigation of magnesium sulfate for prevention of preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 1990;163:767–72.
9. Mittendorf R, Covert R, Boman J, Khoshnood B, Lee KS, Siegler M. Is tocolytic magnesium sulphate associated with increased total paediatric mortality? *Lancet* 1997;350:1517–8.
10. Crowther CA, Hiller JE, Doyle LW. Magnesium sulphate for preventing preterm birth in threatened preterm labour. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2002, Issue 4. Art. No.:CD001060. DOI: 10.1002/14651858.CD001060.
11. Nelson KB, Grether JK. Can magnesium sulfate reduce the risk of cerebral palsy in very low birthweight infants? *Pediatrics* 1995;95:263–9.
12. Наказ МОЗ України № 624 от 03.11.2008 Про внесення змін до наказу МОЗ України від 15 грудня 2003 року № 582 «Про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги», наказу МОЗ від 31.12.2004 року № 676 «Про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги»
13. Зильбер А.П., Шифман Е.М. Акушерство глазами анестезиолога. Эюды критической медицины. Том 3. – Петрозаводск: Издательство Петрозаводского университета, 1997, 397с.
14. Magnesium Sulphate for Fetal Neuroprotection. *Clinical Practice Guidelines* No. 258. Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada, May 2011.
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;200:595–609.