

השימוש במגנזיום סולפט טרום לידה

כמגן בפני התפתחות שיתוק מוחין בפגים

דר' ערן ויינר, פרופ' קובי בר

היחידה לרפואת האם והעובר, אגף נשים ויולדות, מרכז רפואי וולפסון, חולון

הקדמה

שיתוק מוחין (CEREBRAL PALSY-CP) הינה קבוצה של מצבים המאופיינת ע"י בעיות בתנועה או ביציבה שמקורם צרברלי, המופיעים בגיל מוקדם, ואינם פרוגרסיביים (1). ניתן לחלק את ההפרעות לפי סוג החסר הנוירולוגי (ספסטי, דיסקינטי, אטקסי) או לפי המעורבות השונה של הגפיים (קוודרפלגיה, דיספלגיה, המיפלגיה, מונופלגיה). פיגור שכלי משמעותי (IQ פחות מ 50) מלווה כ 25 אחוזים ממקרי שיתוק המוחין. קיים קשר ברור בין אירעות שיתוק מוחין ופגות.

שכיחות ואפידמיולוגיה

שכיחות שיתוק המוחין בארצות הברית הינה כ 3.1 ל 1000 ילדים בשנת 2000 (2). חשוב לציין כי השכיחות לא רק שלא ירדה אלא עלתה במעט מאז שנת ה 50 (3,4). במדינות מסוימות שכיחות המחלה עלתה בשל השיפור בטיפול בפגות הקיצונית ששיפר את השרידות של אותם הפגים אך לא את הפרוגנוזה הנוירולוגית שלהם (5). נלסון ואלנברג (6-9) בעבודתם הנרחבת בה סקרו כ 54000 הריונות ועקבו אחר הילודים עד גיל 7 סיכמו את גורמי הסיכון למחלה:

א. עדות לאנומליות גנטיות כגון פיגור שכלי של האמהות, מיקרוצפליה עוברית ומומים מולדים של העובר

ב. משקל לידה פחות מ 2000 גרם

ג. גיל הריון קטן מ 32 שבועות בלידה

ד. זיהום

לעומת זאת סיבוכים סביב הלידה לא ניבאו שכיחות של שיתוק מוחין. למעשה, רק לכ-20 אחוזים מהילודים הפגועים היו סימנים של תשניק סביב לידתו. כמו כן מספר רב של עבודות מחקר הראו כי ניטור רציף של דופק לב העובר בזמן הלידה אינו מנבא או מוריד את שכיחות שיתוק המוחין לעומת האזנה לדופק העובר לסירוגין (10-13). עבודות אחרות הראו שאין תבנית ספציפית אופינית לניבוי שיתוק מוחין ואין קורלציה בין התגובה הקלינית לניטור פתולוגי והתוצאה הנוירולוגית (14-16).

לידה מוקדמת וההיבטים הנירולוגיים

ילודים הנולדים בלידה מוקדמת נמצאים בסיכון למוות בשבועות הראשונים לחייהם. אלה השורדים נמצאים בסיכון לפגיעות נירולוגיות כגון: שיתוק מוחין, עיוורון, חירשות, ופגיעה התפתחותית (17). לכן, כאשר המגמה העולמית היא עליה בשכיחות הלידות המוקדמות (12.8 אחוז מהלידות בארצות הברית ב 2006) (18), מצב זה מדאיג במיוחד. יותר ויותר ילודים נמצאים בסיכון לאותן פגיעות נירולוגיות, כאשר שיתוק מוחין והפרעות התפתחות הן ההפרעות השכיחות ביותר. לכן, כל טיפול שיכול להוריד את שכיחותן עשוי להוביל להפחתה משמעותית בשיעור הפגיעה הנירולוגית הכוללת באותם ילודים שישרדו לאחר לידה מוקדמת.

תפקידו האפשרי של מגנזיום

המנגנון שבו מגנזיום סולפט משמש לצימצום הפגיעה המוחית אינו ברור לחלוטין. ברור שהפגיעה העצבית בשיתוק מוחין קשורה לנזק לחומר הלבן. קרוב לוודאי שהפגיעה נגרמת ע"י מנגנון מורכב המושפע מגורמים טרום לידתיים (דלקת, היפוקסיה, רעלים, תת-תזונה, סטרס אימהי ומרכיבים גנטיים), גורמים תוך לידתיים (היפוקסיה-איסכמיה, גלוטמט, סטרס אוקסידטיבי, איבוד גורמי גדילה אמהיים ומרכיבים גנטיים נוספים) וגורמים פוסט-לידתיים (סטרס אוקסידטיבי, איבוד גורמי-גדילה אמהיים, כאב, תרופות, מרכיבים גנטיים). מחקרים על בעלי חיים הראו כי למגנזיום סולפט יש אפקט נירופרוטקטיבי (19). המכניזם המדויק בו מגנזיום סולפט פועל אינו ידוע במדויק אך ישנם מספר היבטים לתפקידו זה:

- א. מגנזיום סולפט יכול למנוע פגיעה מוחית פוסט-היפוקסית על ידי חסימת הפרשה מוגברת של גלוטמט בתעלות הסידן. מוחם של עוברים וילודים פגיע יותר לפגיעה ע"י שיחרור גלוטמט ולכן חסימת קולטנים לגלוטמט, לדוגמה ע"י מגנזיום, יכולה להוריד את הסיכון לפגיעה בתקופה הפרינטאלית (20).
- ב. קיימת השפעה על שריר חלק ועל הרחבת כלי דם, זאת במנגנון של אנטגוניזם לסידן, השפעה על תעלות הולכה תלויות סידן והפחתה של שחרור סידן מה - *Sacroplasmic Reticulum* התאי.
- ג. השפעה על תאי אנדותל וגרימה להרחבת כלי דם ולהפחתה באגרסיה של טסיות, זאת כתוצאה של העלאת הפרשת פרוסטציקלינים והפרשת NO. במנגנון זה נוצרת ירידה בציטוקינים דלקתיים והפחתה בשיחרור רדיקליים חופשיים.
- ד. למגנזיום השפעה על ה *Blood Brain Barrier* וזאת ע"י הפחתה בחדירות של ה *Tight Junctions* והדבר מוביל להפחתה בהוצרות של בצקת מוחית.
- ה. השפעה על תעלות אקוופורין 4 שגורמת גם היא להפחתה בהוצרות של בצקת מוחית.
- ו. השפעה על העלאת סף היווצרות הפרקוס במנגנון של אנטגוניזם לרצפטור NMDA.

מגנזיום כמגן בפני שיתוק מוחין – ההסטוריה

למגנזיום סולפט שימוש נרחב במיילדות כתרופה אנטי פרכוסית לטיפול באקלמפסיה (-21
22), מניעת אקלמפסיה בנשים עם פרה-אקלמפסיה (23-24). שימוש נוסף הוא כתרופה
טוקוליטית (עצירת פעילות רחם מוקדמת), למרות שמגנזיום סולפט לא הוכח כיעיל במניעת
לידה מוקדמת (25).

בסוף שנות השמונים פורסמו שלושה מחקרים תצפיתיים על ילודים במשקל נמוך מ 1500
גרם והראו שכיחות נמוכה יותר של שיתוק מוחין בילודים שאימותיהם טופלו במגנזיום סולפט
בלידה (26-28). בהמשך בשנות התשעים מספר מחקרים תצפיתיים דיווחו על ירידה
בשיעור מקרי שיתוק מוחין לתינוקות במשקל לידה נמוך מאוד שאימותיהם טופלו במגנזיום
סולפט כטוקוליטיקה או למניעת פרכוסים. בין העבודות הבולטות, Nelson וחבריו (29)
בדקו את השפעת מתן מגנזיום סולפט שניתן כטוקוליטיקה או למניעת פרכוסים על 119
ילודים עם משקל נמוך מ 1500 גרם והראו שכיחות של שיתוק מוחין בשיעור של 7.1%
לעומת 36% בקבוצת הביקורת עם OR של 0.14. קבוצתו של Schendel (30) מצאה
שכיחות נמוכה יותר של שיתוק מוחין ופיגור שכלי אצל ילודים במשקלים נמוכים מ 1500
גרם; לגבי שיתוק מוחין נמצאה שכיחות של 0.9% בקבוצת המגנזיום לעומת 7.7% בקבוצת
הביקורת, OR 0.11, ולגבי פיגור שכלי 1.8% בקבוצת המגנזיום לעומת 5.8% בקבוצת
הביקורת, OR 0.30. לציין שהמחקרים היו קטנים, לא מבוקרים, וללא רנדומיזציה מתאימה.

מגנזיום כמגן בפני שיתוק מוחין – השנים האחרונות

בשנים האחרונות בוצעו 5 עבודות גדולות, פרוספקטיביות, רנדומליות, מבוקרות, כפולות
סמויות שכללו ביחד מספר גדול של מקרים. בכל עבודה גיל ההריון שהוכלל בה היה שונה
אך בכולן טופלו יולדות מתחת ל 34 שבועות. האטיאולוגיות ללידה המוקדמת בכל עבודה
היתה שונה (PPROM- פקיעת קרומים מוקדמת, פרה-אקלמפסיה, זיהום, היפרדות
שיליה). הפרוטוקולים שבהם טופלו היולדות היו שונים מעבודה לעבודה ומצוינים בכל עבודה
בנפרד:

1. עבודתם של Mittendorf וחבריו (31) - עבודה קטנה יחסית משנת 2002 בה טופלו
נשים בין שבועות 24 ל 34 במנת העמסת מגנזיום של 4 גרם ללא מנת אחזקה והראתה
דווקא שכיחות גבוהה יותר של שיתוק מוחין בקבוצה בה טיפלו במגנזיום סולפט.
2. עבודתם של Crowther וחבריו (32) - עבודה גדולה יותר מ 2003 בה טופלו נשים
באוסטרליה ובניו זילנד מתחת לשבוע 30 של ההריון בפרוטוקול של 4 גרם מנת העמסה
ומנת אחזקה של 1 גרם לשעה. במעקב במשך שנתיים אחר אותם ילודים נמצא כי תמותה
הילודים בקבוצת המגנזיום היתה קטנה יותר, 13.8% לעומת 17.1% (CI - 0.64-1.09),
כך גם שיתוק מוחין בילודים ששרדו - 6.8% לעומת 8.2% (CI - 0.54-1.27) וכך גם

שילוב של מוות+שיתוק מוחין 19.8% לעומת 24% (CI -1.03-0.66), אך כל המשתנים הנ"ל היו ללא משמעות סטטיסטית מובהקת.

3. עבודתם של Marret וחבריו (33) – עבודה צרפתית של מחקר ה PREMAG מ 2008 בה טופלו נשים מתחת לשבוע 33 במנת העמסה של 4 גרם ללא מנת אחזקה. בעבודה זו הדגימה הקבוצה שכיחות נמוכה יותר בקבוצה שטופלה במגנזיום להפרעות מוטוריות (CI 0.41-1.02), וקריטריונים משולבים: מוות+שיתוק מוחין (CI 0.42-1.03), מוות+הפרעות מוטוריות (CI -0.41-0.93), ומוות+שיתוק מוחין+הפרעות קוגניטיביות (CI -0.47-1.00).

4. עבודתם של Rouse וחבריו (34) – עבודה גדולה מאוד ורב-מרכזית בה טופלו נשים בשבועות 24-31 בפרוטוקול של מנת העמסה של 6 גרם ומנת אחזקה של 2 גרם לשעה. בעבודה זו לא נמצא הבדל מובהק סטטיסטית בין שתי הקבוצות לגבי ה Primary Outcome שנבדק שהיה שילוב של לידת עובר מת, מוות עד גיל שנה מתוקן ושיתוק מוחין בדרגות חומרה בינונית עד קשה בגיל שנתיים מתוקן, 11.3% לעומת 11.7% (CI -0.77-1.23). אולם, המדד הבודד של שיתוק מוחין בדרגת חומרה בינונית עד קשה הוכח כשכיח פחות בקבוצה שטופלה במגנזיום – 1.9% לעומת 3.5% (CI 0.32-0.95). לעומת זאת המדד של מוות עוברי או של הילוד לא הוכח כשכיח פחות בקבוצת המגנזיום.

5. מחקר ה Magpie (35) – עבודה זו שפורסמה ב 2007 הינה עבודה רב מרכזית ובין מדינתית שהינה עבודת המשך לעבודה גדולה קודמת של אותה הקבוצה לבחינת יעילות מגנזיום סולפט למניעת אקלמפסיה. עבודה זו הוכיחה שאין נזק לילודים שאחריהם בוצע המעקב עד גיל 18 חודשים. בהתייחסות לשיתוק מוחין – בקבוצה שנבדקה הייתה שכיחות נמוכה מאוד של שיתוק מוחין בקבוצה שטופלה במגנזיום סולפט אך מספר הילודים היה קטן מאוד.

שקלול העבודות הנ"ל

בשנים האחרונות פורסמו שתי מטאנליזות גדולות שסיכמו את העבודות הנ"ל. הראשונה של Conde-Agudelo וחבריו (36) שפורסמה ביוני 2009 והשנייה של Constantine וחבריו (37) שפורסמה באוגוסט 2009 ע"י ה ACOG. בנוסף פורסמה עבודת **Cochrane Review** ע"י Doyle וחבריו (38) גם היא ב 2009. עיקרי המסקנות של העבודות הנ"ל:

1. הסיכון הכולל ללידת ילוד אשר יפתח בעתיד שיתוק מוחין (בהתאם להגדרות השונות של כל עבודה) נמצא כנמוך באופן משמעותי בקבוצת היולדות שטופלו במגנזיום סולפט

- בהשוואה לקבוצת היולדות אשר לא טופלו (3.9% לעומת 5.6% CI, 0.55-0.88), ראה תרשים מספר 1.
2. נמצא כי יש לטפל ב-52 יולדות בלידה מוקדמת במגנזיום סולפט על מנת למנוע מקרה אחד של שיתוק מוחין.
3. הסיכון הנמוך ביותר לשיתוק מוחין הינו בקבוצת הנשים שטופלה בגיל הריון קטן מ-30 שבועות ובאילו שמינון המגנזיום הכולל שניתן היה גבוה מ-4 גרם.
4. חומרה בינונית וקשה של שיתוק מוחין ארעה פחות בקבוצת היולדות אשר טופלו במגנזיום סולפט מאשר בקבוצת הביקורת, ראה תרשים מספר 2. נדרש לטפל ב-74 יולדות ע"מ להוריד את רמת החומרה של שיתוק המוחין מבינונית/קשה לקלה ליילוד אחד. הסיכון לשיתוק מוחין בדרגת חומרה קלה לא היה שונה בין שתי הקבוצות, ראה תרשים מספר 2.
5. לעומת הורדת שכיחות שיתוק המוחין, לא נצפה שינוי בשיעור התמותה הכללי של התינוקות מתחת לגיל שנתיים בקבוצות הטיפול והפלצבו (15% לעומת 14.8% CI, 0.89-1.14).
6. בהריונות תאומים, לא הושגה מובהקות סטטיסטית בהורדת שיעור ה-CP עם טיפול במגנזיום (CI = 0.27-1.92).
7. לא נצפו תופעות לוואי משמעותיות לילודים למעט Necrotizing Enterocolitis (7.1% לעומת 5.9% CI = 0.98-1.54).
8. נצפה שיעור דומה בין שתי הקבוצות לתופעות לוואי חמורות כגון תמותה אמהית, דימום לאחר לידה או בצקת ריאות) – כלומר התרופה בטוחה יחסית לשימוש מבחינה אימהית, ראה תרשים מספר 3.

סיכום

שקלול העבודות העדכניות שתוארו כאן מראה כי מגנזיום שניתן במהלך לידה מוקדמת מוריד באופן מובהק סטטיסטית את שכיחות שיתוק המוחין בדרגות חומרה בינונית וקשה. התרופה נמצאה בטוחה הן לילודים והן לאמהות.

אולם, יש לזכור כי העבודות שבוצעו היו שונות מאוד אחת מהשנייה והתמונה הכוללת אינה חד משמעית. גיל ההריון שבו טופלו הילודים היה שונה מעבודה לעבודה, פרטוקולי הטיפול במגנזיום סולפט היו שונים משמעותית בין העבודות, ההגדרה של שיתוק מוחין וצורת המעקב אחר הילודים היו שונים משמעותית בין העבודות, לא היה דיון ברוב העבודות לגבי אינטרקציות עם תרופות אחרות כגון חוסמי תעלות סידן כדוגמת ניפדיפין.

לסיכום, למרות שקיים סימן שאלה האם על סמך העבודות הנ"ל עלינו להתחיל ולטפל בלידות מוקדמות במגנזיום סולפט להורדת שכיחות שיתוק המוחין, ואם כן באיזה פרטוקול,

מדובר בתרופה בעלת פוטנציאל למניעה תחלואת פגים לטווח הארוך, וזאת לנוכח הכשלון להשיג ירידה בשיעור הלידות המוקדמות.

רשימת מראי מקום

1. Nelson KB: Can We Prevent Cerebral Palsy ? N Engl J Med 349:1765, 2003
2. Bhasin TK: Prevalence of four developmental disabilities among children aged 8 years- Metropolitan Atlanta developmental disabilities surveillance program , 1996 and 2000. MMWR 55:22,2006
3. Tofts CP: Prenatal and Perinatal factors in the etiology of CP J Pediatr 116:615, 1990
4. Winter S: Trends in the prevalence of Cerebral Palsy in a population-based study. Pediatrics 110:1220, 2002
5. Moster D.: Long term medical and social consequences of preterm birth. New Engl J Med 359:262, 2008
6. Nelson KB, Ellenberg JH: Obstetric complications as risk factors for Cerebral Palsy or seizure disorders. JAMA 251:1843,1984
7. Nelson KB, Ellenberg JH: Antecedents of cerebral palsy: Univariate analysis of risks. Am J Dis Child 139:1031, 1985
8. Nelson KB, Ellenberg JH: Antecedents of cerebral palsy: Multivariate analysis of risk. N Engl J Med 315:81, 1986a
9. Nelson KB, Ellenberg JH: Antecedents of seizure disorders in early childhood. Am J Dis Child 140:1053, 1986b
10. Clark SL, Hankins GD: Temporal and demographic trends in cerebral palsy—fact and fiction. Am J Obstet Gynecol 188:628, 2003
11. Grant A, O'Brien N, Joy MT, et al: Cerebral palsy among children born during the Dublin randomized trial of intrapartum monitoring. Lancet 2:1233, 1989
12. MacDonald D, Grant A, Sheridan-Pereira M, et al: The Dublin randomized controlled trial of intrapartum fetal heart rate monitoring. Am J Obstet Gynecol 152:524, 1985
13. Thacker SB, Stroup DF, Peterson HB: Efficacy and safety of intrapartum electronic fetal monitoring: An update. Obstet Gynecol 86:613, 1995
14. Melone PJ, Ernest JM, O'Shea MD Jr, et al: Appropriateness of intrapartum fetal heart rate management and risk of cerebral palsy. Am J Obstet Gynecol 165:272, 1991

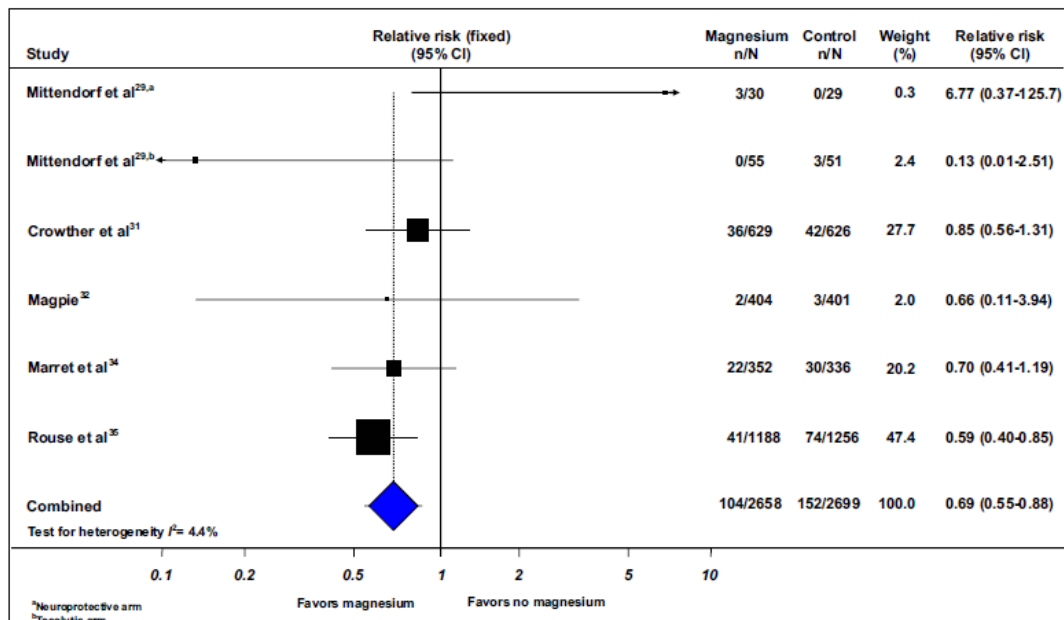
15. Nelson KB, Dambrosia JM, Ting TY, et al: Uncertain value of electronic fetal monitoring in predicting cerebral palsy. *N Engl J Med* 334:613, 1996
16. Niswander K, Henson G, Elbourne D, et al: Adverse outcome of pregnancy and the quality of obstetric care. *Lancet* 2:827, 1984
17. Doyle LW, for the Victorian Infant Collaborative Study Group. Outcome at 5 years of age of children 23 to 27 weeks' gestation: refining the prognosis. *Pediatrics* 2001;108(1):134–41
18. Martin JA, Hamilton BE, Sutton PD, Ventura SJ, Menacker F, Kirmeyer S, et al. Births: final data for 2005. *National Vital Statistics Reports* 2007;56(6):1–103.
19. McDonald JW, Silverstein FS, Johnston MV. Magnesium reduces N-methyl-D-aspartate (NMDA)-mediated brain injury in perinatal rats. *Neuroscience Letters* 1990;109:234–9.
20. Espinoza MI, Parer JT. Mechanisms of asphyxial brain damage, and possible pharmacologic interventions, in the fetus. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1991;164(6 Pt 1):1582–9.
21. Duley L, Gulmezoglu AM. Magnesium sulphate versus lytic cocktail for eclampsia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2000, Issue 3.
22. Duley L, Henderson-Smart D. Magnesium sulphate versus diazepam for eclampsia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003, Issue 4
23. Duley L, Gülmezoglu AM, Henderson-Smart DJ. Magnesium sulphate and other anticonvulsants for women with pre-eclampsia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003, Issue 2.
24. Sibai BM. Diagnosis and management of gestational hypertension and preeclampsia. *Obstetrics & Gynecology* 2003;102:181–92.
25. Crowther CA, Hiller JE, Doyle LW. Magnesium sulphate for preventing preterm birth in threatened preterm labour. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2002, Issue 4.
26. van de Bor M, Verloove-Vanhorick SP, Brand R, Keirse MJ, Ruys JH: Incidence and prediction of periventricular-intraventricular hemorrhage in very preterm infants. *J Perinat Med.* 1987;15(4):333-9.
27. Leviton A, Pagano M, Kuban KC: Etiologic heterogeneity of intracranial hemorrhages in preterm newborns. *Pediatr Neurol.* 1988 Sep-Oct;4(5):274-8.

- 28 . Kuban KC, Leviton A, Pagano M, Fenton T, Strassfeld R, Wolff M.: Maternal toxemia is associated with reduced incidence of germinal matrix hemorrhage in premature babies. *J Child Neurol.* 1992 Jan;7(1):70-6.
29. Nelson KB, Grether JK. Can magnesium sulfate reduce the risk of cerebral palsy in very low birth weight infants? *Pediatrics* 1995;95:263-9.
30. Schendel DE, Berg CJ, Yeargin-Allsopp M, Boyle CA, Decoufle P. Prenatal magnesium sulfate exposure and the risk for cerebral palsy or mental retardation among very low-birth-weight children aged 3 to 5 years. *JAMA* 1996; 276:1805-10
31. Mittendorf R, Dambrosia J, Pryde PG, Lee KS, Gianopoulos JG, Besinger RE, Tomich PG: Association between the use of antenatal magnesium sulfate in preterm labor and adverse health outcomes in infants. *Am J Obstet Gynecol.* 2002 Jun;186(6):1111-8.
32. 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 Nov 26;290(20):2669-76.
33. Marret S, Marpeau L, Bénichou J. Benefit of magnesium sulfate given before very preterm birth to protect infant brain. *Pediatrics.* 2008 Jan;121(1):225-6
34. Rouse DJ, Hirtz DG, Thom E, Varner MW, Spong CY, Mercer BM, Iams JD, Wapner RJ, Sorokin Y, Alexander JM, Harper M, Thorp JM Jr, Ramin SM, Malone FD, Carpenter M, Miodovnik M, Moawad A, O'Sullivan MJ, Peaceman AM, Hankins GD, Langer O, Caritis SN, Roberts JM; 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 Aug 28;359(9):895-905.
35. Magpie Trial Follow-Up Study Collaborative Group: The Magpie Trial: a randomised trial comparing magnesium sulphate with placebo for pre-eclampsia. Outcome for women at 2 years. *BJOG.* 2007 Mar;114(3):300-9.
36. 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.* 2010 Mar;202(3)
37. 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 Aug;114(2 Pt 1):354-64.
38. 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 Jan 21;(1):CD004661. Review.

תרשים מספר 1

סיכום המחקרים לגבי הסיכון היחסי לשיתוק מוחין בנולדים במטה-אנליזה

(מקור 36)



Conde-Agudelo. Antenatal magnesium sulfate for preventing cerebral palsy in preterm infants. Am J Obstet Gynecol 2009.

תרשים מספר 2

סיכום המחקרים לגבי הסיכון היחסי לתמותה ולתחלואות השונות במטה-אנליזה

(מקור 36)

Outcome	No. of trials	No. of events/total number		Relative risk (95% CI)	I^2 (%)
		Magnesium	No magnesium		
Cerebral palsy	6 ^{30-32,34,35}	104/2658	152/2699	0.69 (0.55-0.88)	4.4
Moderate/severe cerebral palsy	3 ^{31,34,35}	45/2169	72/2218	0.64 (0.44-0.92)	0.0
Mild cerebral palsy	3 ^{31,34,35}	54/2169	74/2218	0.74 (0.52-1.04)	0.0
Total pediatric mortality	6 ^{29,31,32,34,35}	401/2658	400/2699	1.01 (0.89-1.14)	38.9
Fetal mortality	5 ^{29,31,34,35}	17/2254	22/2298	0.78 (0.42-1.46)	0.0
Under 2 y of corrected age mortality	5 ^{29,31,34,35}	217/2254	220/2298	1.00 (0.84-1.19)	47.3
Death or cerebral palsy	6 ^{30-32,34,35}	505/2658	551/2699	0.92 (0.83-1.02)	43.3

CI, confidence interval.

Conde-Agudelo. Antenatal magnesium sulfate for preventing cerebral palsy in preterm infants. Am J Obstet Gynecol 2009.

תרשים מספר 3

סיכום המחקרים לגבי הסיכון היחסי לתחלואה ותמותה אימהית במטה-אנליזה (מקור 36)

Outcome	No. of trials	No. of events/total number		Relative risk (95% CI)	I ² (%)
		Magnesium	No magnesium		
Death	3 ^{31,33,35}	0/1917	1/1950	0.32 (0.01-7.92)	0.0
Cardiac or respiratory arrest	3 ^{31,33,35}	0/1917	0/1950	Not estimable	NA
Pulmonary edema	1 ³⁵	8/1096	3/1145	2.79 (0.74-10.47)	NA
Respiratory depression	2 ^{31,35}	41/1631	31/1672	1.31 (0.83-2.07)	0.0
Hypotension	2 ^{31,33}	80/821	52/805	1.51 (1.09-2.09)	3.6
Tachycardia	1 ³¹	56/535	36/527	1.53 (1.03-2.29)	NA
Severe postpartum hemorrhage	2 ^{31,33}	28/821	26/805	1.06 (0.63-1.79)	0.0
Cesarean section	3 ^{31,33,35}	822/1917	834/1950	1.00 (0.93-1.07)	21.6
Clinical and self-assessed maternal side effects of the infusion					
Flushing	3 ^{31,33,35}	1119/1917	162/1950	7.56 (3.39-16.88)	93.8
Nausea or vomiting	3 ^{31,33,35}	312/1917	76/1950	4.60 (1.54-13.75)	91.5
Sweating	2 ^{31,35}	411/1631	57/1672	6.37 (1.96-20.68)	94.6
Problems at injection site	2 ^{31,35}	614/1631	68/1672	9.12 (7.19-11.57)	0.0
Stopping of infusion because of adverse effects	2 ^{31,35}	123/1631	44/1672	2.81 (2.01-3.93)	0.0
Any side effect	3 ^{31,33,35}	1356/1917	343/1950	5.05 (2.06-12.39)	98.3

CI, confidence interval; NA, not applicable.

Conde-Agudelo. Antenatal magnesium sulfate for preventing cerebral palsy in preterm infants. *Am J Obstet Gynecol* 2009.