

Sara Mugerli<sup>1</sup>, Miha Lučovnik<sup>2</sup>

# Zdravljenje z magnezijevim sulfatom za preprečevanje cerebralne paralize pri prezgodnjem porodu: pregled literature in predstavitev protokola

*Treatment with Magnesium Sulphate for Cerebral Palsy Prevention in Preterm Birth: A Literature Review and Protocol Presentation*

## IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: prezgodnji porod, cerebralna paraliza, motnje motorike, magnezijev sulfat

Cerebralna paraliza je skupina motenj gibanja in drže z morebitnimi pridruženimi nevrološkimi izpadi. Za bolnike predstavlja bistveno zmanjšano kvaliteto življenja, za državo pa precejšnje ekonomsko breme. Glavna dejavnika zanjo sta prezgodnji porod in nizka porodna teža, saj povečujeta tveganje za nastanek periventricularne levkomalacije, ki je najpomembnejša patomorfološka sprememba v možganih otrok s cerebralno paralizo. Magnezijev sulfat je zdravilo, ki se v porodništvu uporablja za preprečevanje eklamptičnih napadov pri nosečnicah s preeklampsijo in kot tokolitik. Več randomiziranih študij in metaanaliz je dokazalo, da zdravljenje z magnezijevim sulfatom pri nosečnicah z grozečim prezgodnjim porodom zmanjšuje tveganje za cerebralno paralizo pri njihovih otrocih, najverjetneje preko kombiniranega antiishemičnega in protivnetnega učinka. V Sloveniji še nimamo uradno objavljenih priporočil za uporabo  $MgSO_4$  za nevroprotekcijo pri prezgodnjem porodu. Namen članka je predstaviti predlog takšnih priporočil in pregled literature, na katerem ta priporočila temeljijo.

## ABSTRACT

KEY WORDS: preterm birth, cerebral palsy, motor dysfunction, magnesium sulphate

Cerebral palsy is a group of movement and posture disorders sometimes associated with other neurological deficits. It represents a significant decrease in the patients' quality of life and a substantial economic burden. The main risk factors for cerebral palsy are preterm birth and low birth weight. Both factors increase the risk for periventricular leucomalacia, which is the most important pathomorphological change found in the brain of children with cerebral palsy. Magnesium sulphate has two principal roles in obstetrics. It is used for prevention of eclamptic attacks in women with pre-eclampsia and for tocolysis. Several randomized trials and meta-analyses have demonstrated that treatment

<sup>1</sup> Sara Mugerli, dr. med., Zdravstveni dom Ajdovščina, Tovarniška cesta 3, 5270 Ajdovščina; sara.mugerli@gmail.com

<sup>2</sup> Doc. dr. Miha Lučovnik, dr. med., Klinični oddelek za perinatologijo, Ginekološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Šljajmerjeva ulica 4, 1000 Ljubljana

with magnesium sulphate in pregnant women with threatened preterm delivery reduces the risk of cerebral palsy in their children, most likely through the combined anti-ischemic and anti-inflammatory effect. In Slovenia there are no official recommendations for the neuroprotective use of  $MgSO_4$  in preterm birth. The purpose of this article is to present a proposal for such recommendations and to review the literature upon which these recommendations are based.

## UVOD

Cerebralna paraliza (CP) je skupina motenj gibanja in drže z morebitnimi pridruženimi nevrološkimi izpadi, kot so centralne in periferne motnje zaznavanja, motnje mišljenja, govora in sporazumevanja, vedenja, epileptični napadi ipd. Vodi v zmanjšano funkcionalnost in nižjo kvaliteto življenja (1). Nastane zaradi nenapredujoče strukturne okvare v osrednjem živčevju, ki se lahko pojavi kadarkoli med nevrološkim razvojem, torej *in utero*, med porodom ali do dopolnjenega petega leta starosti (2–4). Prvi opis CP sega v leto 1862, ko je ortoped William Little opredelil CP kot posledico obporodnih zapletov (5). Prepričanje, da je CP predvsem posledica neželenih dogodkov med porodom, je še vedno prisotno, čeprav so številne raziskave pokazale, da potek poroda ni glavni dejavnik tveganja za nastanek CP, temveč sta to prezgodnji porod in nizka porodna teža. Pojavnost CP narašča obratno sorazmerno s porodno težo in z gestacijsko starostjo. Med bolniki s CP je bilo 50 % rojenih pred dopolnjenim 37. tednom nosečnosti (t. n.), kar 25 % pa pred dopolnjenim 34. t. n. (6–11). Eden izmed dejavnikov, ki pripomorejo k razvoju CP, je intraventrikularna krvavitev, ki je vse pogostejša, tem nižja je gestacijska starost. Obratno sorazmerna z gestacijsko starostjo je tudi pojavnost periventrikularne levkomalacije, okvare bele možganovine, ki je najpomembnejša patomorfološka sprememba v možganih otrok s CP (12–14).

Podatki iz raziskav na živalskih modelih in številnih velikih, dobro zasnovanih kliničnih raziskav kažejo, da lahko aplikacija

magnezijevega sulfata ( $MgSO_4$ ) pred prezgodnjim porodom zmanjša tveganje za pojav CP. Natančen mehanizem neuroprotektivne vloge magnezija ni popolnoma jassen. Najverjetneje gre za kombinacijo antiishemičnega in protivnetnega učinka. Magnezij deluje na N-metil-D-aspartatne (NMDA) receptorje na membranah nevronov in preprečuje vstop kalcija, ki v previsokih koncentracijah povzroča celično smrt (15). Poleg tega sproži vazodilatacijo možganskega žilja in stabilizacijo endotelija, s čimer se zmanjša nihanje v krvnem pretoku osrednjega živčevja (16–20).

V Sloveniji še nimamo uradno objavljenih priporočil za uporabo  $MgSO_4$  za neuroprotekcijo pri prezgodnjem porodu. Namen članka je predstaviti predlog takšnih priporočil in pregled literature, na katerem ta priporočila temeljijo.

## OBSERVACIJSKE RAZISKAVE

Van de Bor s sodelavci je leta 1987 ugotavljal za 50 % manj periventrikularnih in intraventrikularnih krvavitev pri otrocih, rojenih pred 32. t. n., katerih matere so imele preeklampsijo in so posledično pred porodom prejele  $MgSO_4$  za preprečevanje eklamptičnih napadov (21). Podobno je Kuban opazoval otroke s porodno težo, nižjo od 1.501 g, in ugotavljal statistično značilno manjše tveganje za razvoj krvavitve germinalnega matriksa in intraventrikularne krvavitve pri otrocih mater s preeklampsijo. Nadalje je opazal, da je bilo tveganje za razvoj krvavitve zmanjšano tudi pri tistih nosečnostih, kjer matere niso izpolnjevale pogojev za preeklampsijo, vendar so prejemale  $MgSO_4$  kot tokolitik (22).

Nelson in Grether sta leta 1995 v svoji retrospektivni kohortni raziskavi preučevala otroke z zmerno ali hudo CP, ki so bili rojeni z zelo nizko porodno težo (< 1.500 g) in so preživeli do tretjega leta starosti. Primerjala sta jih z naključno izbranimi vrstniki z zelo nizko porodno težo brez CP. Otroci s CP so bili v nosečnosti redkeje izpostavljeni  $MgSO_4$  (23). Podobno povezavo je kasneje ugotavljal tudi Schnedell s sodelavci (24).

Na podlagi teh rezultatov je ob koncu devetdesetih let prejšnjega stoletja več skupin raziskovalcev zastavilo randomizirane raziskave, s katerimi so želeli preveriti, ali  $MgSO_4$  res znižuje tveganje za razvoj CP pri prežgodaj rojenih otrocih (25).

## RANDOMIZIRANE RAZISKAVE

Leta 2003 je Crowtherjeva s sodelavci objavila rezultate prve randomizirane raziskave na temo zdravljenja z  $MgSO_4$  z namenom nevroprotekcije v primeru prezgodnjega poroda. V raziskavo so vključili 1.062 avstralskih in novozelandskih nosečnic z eno ali večplodnimi nosečnostmi pred dopolnjenim 30. t. n., pri katerih je bil porod načrtovan ali pričakovan v 24 urah po vključitvi. Nosečnice so prejemale placebo ali  $MgSO_4$  v odmerku 4 g v bolusu, ki mu je sledila infuzija 1 g/h do poroda oz. največ 24 ur. V skupini, ki je prejela  $MgSO_4$ , je bilo manj hudih motenj motorike in manj hudih motenj motorike ali smrti (26).

Marret in sodelavci so v svojo raziskavo leta 2008 vključili 573 francoskih nosečnic z eno- ali večplodnimi nosečnostmi pred dopolnjenim 33. t. n. Prav tako kot v prej omenjeni avstralski raziskavi je bil pri vseh porod načrtovan ali pričakovan v 24 urah po vključitvi. Nosečnice so prejele zgolj bolusni odmerek 4 g  $MgSO_4$ . Tudi v tej raziskavi je bilo zdravljenje z  $MgSO_4$  povezano z zmanjšanim tveganjem za hude motnje motorike ali smrt (27).

Leta 2008 so Rouse in sodelavci objavili do sedaj največjo randomizirano raz-

skavo na tem področju. Vanjo je bilo vključenih 2.241 nosečnic z eno- in dvoplodnimi nosečnostmi pred dopolnjenim 32. t. n. Prezgodni porod se je začel bodisi spontano zaradi prezgodnjega razpoka mehurjev (87%), kratkega materničnega vratu (10%) ali je bil sprožen zaradi zastoja v rasti (3%). V protokolu je bil uporabljen odmerek  $MgSO_4$ , ki je bil višji kot v predhodnih raziskavah, in sicer 6 g v bolusu z infuzijo 2 g/h do poroda ali največ 12 ur. Dokazali so, da je v skupini otrok, katerih matere so prejemale magnezij, manj CP. Primarni izid, kombinacija CP in neonatalne smrti, pa ni bil statistično značilno povezan z izpostavljenostjo  $MgSO_4$  pred porodom (28).

Poleg zgoraj omenjenih treh randomiziranih raziskav, ki so bile primarno zasnovane za ugotavljanje morebitnega nevroprotektivnega učinka  $MgSO_4$ , je treba omeniti še dve raziskavi. Tudi ti sta bili sicer randomizirani, vendar so njihovi rezultati zaradi metodoloških dejavnikov precej manj zanesljivi. Prva je bila raziskava Mittendrofa in sodelavcev iz leta 2002. V njej so bile nosečnice razdeljene v dve skupni. Tiste, pri katerih je bil maternični vrat razširjen manj kot 4 cm, so prejele  $MgSO_4$  v tokolitičnem odmerku, in sicer 4 g v bolusu, ki mu je sledila infuzija 2–3 g/h. Nosečnice z razširitvijo materničnega vratu, večjo od 4 cm, pa so prejele  $MgSO_4$  v nevroprotektivne namene, samo v bolusnem odmerku 4 g. V tokolitični skupini, kjer je bil skupni odmerek  $MgSO_4$  večji, je bilo manj CP v primerjavi s kontrolno (kjer so nosečnice prejemale enega od drugih tokolitikov). V skupini, ki je prejela  $MgSO_4$  za nevroprotekcijo, pa je bilo primerov CP več v primerjavi s kontrolami. Glavna pomanjkljivost te raziskave je razmeroma majhno število preiskovank (le 57 v nevroprotektivni skupini). Že avtorji sami so zato zaključili, da je bila pojavnost CP prenizka za statistično pomembno analizo (29). Druga raziskava pa je bila sekundarna analiza rezultatov študije Magpie. Ta je bila prvotno namenjena preučevanju

**Tabela 1.** Randomizirane študije, ki so preučevale vpliv  $MgSO_4$  na pojavnost cerebralne paralize (26–30). CP – cerebralna paraliza,  $MgSO_4$  – magnezijev sulfat, t. n. – tedni nosečnosti, RR – relativno tveganje (angl. *relative risk*), CI – interval zaupanja (angl. *confidence interval*), OR – razmerje obetov (angl. *odds ratio*).

Ime študije in avtorji	Leto objave	Število vključenih nosečnic	Gestacijska starost	Odmerek $MgSO_4$	Zaključki
ACTOM $MgSO_4$ , Crowtherjeva s sodelavci	2003	1.062	< 30 t. n.	4 g v bolusu, nato 1 g/h v infuziji	manj smrti (RR 0,83; 95 % CI 0,64–1,09), hudih motenj motorike (RR 0,83; 95 % CI 0,54–1,27) oz. kombinacije hudih motenj motorike ali smrti (RR 0,83; 95 % CI 0,66–1,03) v $MgSO_4$ skupini
PreMAG in sekundarna analiza študije PreMAG, Marret's sodelavci	2007	573 oziroma 472 v sek. analizi	< 33 t. n.	4 g v bolusu	manj kombinacije hudih motenj motorike ali smrti v $MgSO_4$ skupini (OR 0,62; Marret 0,41–0,93)
BEAM, Rouse s sodelavci	2008	2.241	24–31 t. n.	6 g v bolusu, nato 2 g/h v infuziji	zmanjšano tveganje za CP pri otrocih, ki so prejemali $MgSO_4$ (RR 0,55; 95 % CI 0,32–0,95, $p = 0,03$ )
MagNET, Mitterdorf s sodelavci	2002	149	25–33 t. n.	<i>tokolitična skupina:</i> 4 g v bolusu, nato 2–3 g/h v infuziji <i>skupina za nevroprotekcija:</i> 4 g v bolusu	manj CP v tokolitični skupini in več CP v nevroprotektivni skupini (OR 3,7; 95 % CI, 1,1–11,9)
Sekundarna analiza študije Magpie, Magpie Trial Follow-Up Study Collaborative Group	2007	3.375	gestacijska starost ni spadala med vključitvene kriterije.	4 g v bolusu, nato 1 g/h v infuziji ali bolus 4 g iv. in 10 g im., nato 5 g im. vsake 4 ure	otroci s CP so redkeje prejemali $MgSO_4$ , vendar razlika ni bila statistično značilna (RR 0,4; 95 % CI 0,08–2,05)

učinka  $MgSO_4$  za preprečevanje eklamptičnih napadov. Vključene nosečnice in njihove otroke so spremljali 18 mesecev po porodu, 17 od preživelih otrok je imelo v tem obdobju CP. Od tega jih je deset v nosečnosti prejelo placebo, sedem pa  $MgSO_4$ . Razlika je sicer lahko naključna, vendar kaže na trend nevroprotektivnega delovanja  $MgSO_4$  pri prezgodaj rojenih otrocih (30). Tabela 1 prikazuje poglobitvene značilnosti randomiziranih raziskav, ki so preučevale nevroprotektivni učinek  $MgSO_4$  pri prezgodnjem porodu.

## METAANALIZE

Na podlagi omenjenih randomiziranih raziskav je bilo narejenih že precej metaanaliz, ki so upoštevale bodisi vseh pet randomiziranih raziskav, predstavljenih v tabeli 1, štiri izmed njih, ali le tri največje in najboljše zasnovane. Vse so sklenile, da je uporaba  $MgSO_4$  za preprečevanje CP pri nosečnicah z grozečim prezgodnjim porodom upravičena in varna, poleg tega pa stroškovno učinkovita, saj je ekonomsko breme CP izjemno visoko (31).

Leta 2009 je Cochrane Collaboration objavil metaanalizo, v katero je vključil vseh pet omenjenih randomiziranih raziskav, skupno 6.145 otrok, ki so se rodili pred 37. t. n. Zaključili so, da  $MgSO_4$  pomembno zmanjšuje tveganje za razvoj motenj grobe motorike in CP pri prezgodaj rojenih otrocih in da obstaja dovolj dokazov za njegovo rabo (32). Zaključek predhodne Cochraneve metaanalize na to temo iz leta 2007, torej pred objavo Rousove raziskave, pa je

bil, da za uporabo  $MgSO_4$  v nevroprotektivne namene ni dovolj prepričljivih dokazov (33). Razlika v zaključkih kaže na pomen leta 2008 objavljene raziskave in posledično odmerkov  $MgSO_4$ , ki so bili v njej uporabljeni.

Conde-Agudelo in Romero pri svoji metaanalizi nista upoštevala študije Magpie, saj je bila primarno namenjena preučevanju vloge  $MgSO_4$  pri preeklampsiji. Poleg tega so bile vanjo vključene tudi nosečnice med 34. in 37. t. n., pri katerih ni dokazov, da  $MgSO_4$  deluje nevroprotektivno. Pripočata odmerka  $MgSO_4$  iz Rousove raziskave, ki je dokazano deloval, torej 6 mg v bolusu, ki mu sledi infuzija 2 mg/h največ 12 ur (34).

## PREDLOG PROTOKOLA

Na podlagi doslej objavljenih raziskav lahko zaključimo, da je verjetnost, da zelo prezgodaj rojeni otrok (rojen pred dopolnjenim 32. t. n.) ne bo imel CP v starosti dveh let, 15 % večja, če bo pred porodom nosečnica prejela  $MgSO_4$ . Da se prepreči cerebralno paralizo pri enem prezgodaj rojenem otroku (pred 32. t. n.), je treba zdraviti z  $MgSO_4$  63 nosečnic (angl. *number needed to treat*, NNT), v primeru poroda pred dopolnjenim 28. t. n. pa samo 29 (32). Za primerjavo: da se prepreči en eklamptični napad pri nosečnici s težko obliko preeklampsije, je NNT 100 (35). Zato predlagamo, da se tudi v Sloveniji uvede protokol uporabe  $MgSO_4$  z namenom preprečevanja CP pri zelo prezgodaj rojenih otrocih (tabela 2).

**Tabela 2.** Shema zdravljenja z magnezijevim sulfatom z namenom preprečevanja cerebralne paralize.

### Indikacije:

Magnezijev sulfat damo nosečnicam, pri katerih načrtujemo medicinsko indicirani (iatrogeni) prezgodnji porod v naslednjih 3 do 12 urah oz. se je prezgodnji porod spontano začel pred dopolnjenim 32. t. n. in pričakujemo porod v naslednjih 3 do 12 urah.

### Odmerek:

6 g v bolusu, ki mu sledi infuzija 2 g/h do poroda oziroma največ 12 ur. Če se v tem času porod ne začne, lahko kasneje ponovno uvedemo  $MgSO_4$ , vendar ne prej kot v 6 urah.

## **STRANSKI UČINKI MAGNEZIJEVEGA SULFATA**

Magnezij ima stranske učinke, med katerimi so nekateri lahko življenje ogrožajoči. Zato je potreben intenzivnejši nadzor nosečnic, ki prejemajo  $MgSO_4$ . Večina ustanov že ima protokole za nadzor ob aplikaciji  $MgSO_4$ , saj se le-ta v porodništvu že dolgo uporablja za preprečevanje eklamptičnih napadov, v nekaterih porodnišnicah pa tudi kot tokolitik (kljub dokazom, da njegova učinkovitost kot tokolitik verjetno ni enakovredna atosibanu, nifedipinu ali indometacinu) (36–40).

Med pogostejše stranske učinke  $MgSO_4$  pri nosečnici/materi spadajo zardevanje, slabost, palpitacije, tiščječ občutek v prsih in zamegljen vid (26, 28, 34, 41). Ti običajno spontano minejo, včasih pa je potrebna podporna terapija ali prenehanje zdravljenja. Redkejši in nevarnejši zaplet je pljučni edem, do katerega lahko pride ob predoziranju magnezija, vendar se mu ob skrbnem odmerjanju in spremljanju nosečnice lahko v večini primerov izognemo (42). Poleg tega avtorji navajajo v primerjavi s kontrolno skupino več epizod tahikardije in znižane ga krvnega tlaka, več poporodnih krvavitev in carskih rezov ter posamezne primere srčnega zastoja (ob serumskih koncentracijah  $> 12,5$  mmol/l) in zastoja dihanja (ob serumskih koncentracijah  $> 6,25$  mmol/l).

Med aplikacijo  $MgSO_4$  je zato potrebno spremljanje diureze, saturacije, frekvence dihanja in refleksov. Spremljanje koncentracije magnezija v serumu vsakih 4–6 ur

je potrebno ob znakih in simptomih toksičnosti (odsotni patelarni refleksi, somnolenca, depresija dihanja, paraliza, motnje srčnega ritma), povišani koncentraciji kreatinina in/ali diurezi  $< 30$  ml/h. Ciljna serumska koncentracija magnezija je 1,7–3,3 mmol/l, za toksične pa veljajo koncentracije  $> 6,25$  mmol/l. Slednje ob normalni ledvični funkciji zelo redko dosežemo. V primeru predoziranja magnezija pa je antidot kalcijev glukonat (1 g iv. v 10 min).

Poleg maternalnih stranskih učinkov ima  $MgSO_4$  tudi nekatere neželene učinke na plod. Predvsem naj bi povzročal prehodno zmanjšan mišični tonus po rojstvu (4). Klinična pomembnost tega učinka je vprašljiva, saj je sekundarna analiza omenjene randomizirane raziskave Rousa in sodelavcev pokazala, da koncentracija  $MgSO_4$  v krvi novorojenčka ni bila povezana s potrebo po oživljanju prezgodaj rojenih otrok. Višje koncentracije magnezija v novorojenčkovi krvi tudi niso bile povezane s potrebo po dodatnem kisiku, neinvazivno ali invazivno mehansko ventilacijo (43). Poleg tega so bili izsledki študij, po katerih naj bi  $MgSO_4$  povečeval tveganje za neonatalno umrljivost, ovrženi (29, 41). Med stranskimi učinki  $MgSO_4$  na plod velja omeniti tudi tveganje za pojav hipokalcemije in posledično nepravilnosti v razvoju skeleta ob dolgotrajnem zdravljenju ( $> 5$  do 7 dni). V primeru uporabe magnezija za nevroprotekcijo je zaradi kratkotrajnega zdravljenja ( $< 12$  ur) to tveganje zanemarljivo.

**LITERATURA**

1. Rosenbaum P, Paneth N, Leviton A, et al. A report: the definition and classification of cerebral palsy April 2006. *Dev Med Child Neurol Suppl.* 2007; 109: 8–14.
2. Kuban KCK, Leviton A. Cerebral palsy. *N Engl J Med.* 1994; 330: 188–95.
3. Colver A, Fairhurst C, Pharoah PO. Cerebral palsy. *Lancet.* 2014; 383: 1240–9.
4. Carmen Goojha. Can magnesium sulphate provide neuroprotection in preterm infants? A literature review. *Royal College of Surgeons in Ireland Student Medical Journal.* 2011; 4: 46–52.
5. Little WJ. On the influence of abnormal parturition, difficult labours and asphyxia neonatorum on the mental and physical condition of the child, especially in relation to deformities. In: Phillips J, Boulton P, eds. *Transactions of the Obstetric Society of London.* Obstetrical Society of London: London; 1862. p. 3–293.
6. Himpens E, Van den Broeck C, Oostra A, et al. Prevalence, type, distribution, and severity of cerebral palsy in relation to gestational age: a meta-analytic review. *Dev Med Child Neurol.* 2008; 50: 334–40.
7. Moster D, Lie RT, Markestad T. Long-term medical and social consequences of preterm birth. *N Engl J Med.* 2008; 359: 262–73.
8. Himmelmann K, Hagberg G, Beckung E, et al. The changing panorama of cerebral palsy in Sweden: IX, prevalence and origin in the birth-year period 1995–1998. *Acta Paediatr.* 2005; 94: 287–94.
9. Paneth N, Kiely J. The frequency of cerebral palsy: a review of population studies in industrialised nations since 1950. *Clin Dev Med.* 1984; 87: 46–56.
10. Stanley F, Alberman E. Birthweight, gestational age and the cerebral palsies. *Clin Dev Med.* 1984; 87: 57–68.
11. Sellier E, Surman G, Himmelmann K, et al. Trends in prevalence of cerebral palsy in children born with a birthweight of 2500 g or over in Europe from 1980 to 1998. *Eur J Epidemiol.* 2010; 25: 635–64.
12. Ashwal S, Ashwal BS, Russman PA, et al. Practice parameter: Diagnostic assessment of the child with cerebral palsy: Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society. *Neurology.* 2004; 62: 851–63.
13. Korzeniewski SJ, Birbeck G, DeLano MC, et al. A systematic review of neuroimaging for cerebral palsy. *J Child Neurol.* 2008; 23: 216–27.
14. Krageloh-Mann I, Horber V. The role of magnetic resonance imaging in elucidating the pathogenesis of cerebral palsy: A systematic review. *Dev Med Child Neurol.* 2007; 49: 144–51.
15. Degos V, Loron G, Mantz J, et al. Neuroprotective strategies for the neonatal brain. *Anesth Analg.* 2008; 106: 1670–80.
16. Rantonen T, Ekblad U, Grönlund J, et al. Influence of maternal magnesium sulphate and ritodrine treatment on the neonate: a study with six-month follow-up. *Acta Paediatr.* 1999; 88: 1142–6.
17. Burd I, Chai J, Gonzalez J, et al. Beyond white matter damage; foetal neuronal injury in a mouse model of preterm birth. *Am J Obstet Gynecol.* 2009; 201 (3): 279.e1–8.
18. Burd I, Breen K, Friedman A, et al. Magnesium sulphate to prevent adverse neurological injury: providing biological evidence. *Am J Obstet Gynecol.* 2009; 201: S3.
19. Elovitz MA, Gonzalez J, Chai J, et al. Preterm labour is insufficient to evoke foetal brain injury: activation of inflammatory pathways is an essential mechanism. *Reprod Sci.* 2008; 15: 181.
20. Elovitz MA, Mrinalini C, Sammel MD. Elucidating the early signal transduction pathways leading to foetal brain injury in preterm birth. *Pediatr Res.* 2006; 59: 50–5.
21. van de Bor M, Verloove-Vanhorick SP, Brand R, et al. Incidence and prediction of periventricular-intraventricular hemorrhage in very preterm infants. *J Perinat Med.* 1987; 15: 333–9.
22. Kuban KC, Leviton A, Pagano M, et al. Maternal toxemia is associated with reduced incidence of germinal matrix hemorrhage in premature babies. *J Child Neurol.* 1992; 7: 70–6.
23. Nelson KB, Grether JK. Can magnesium sulfate reduce the risk of cerebral palsy in very low birthweight infants? *Pediatrics.* 1995; 95: 263–9.
24. Schendel DE, Berg CJ, Yeargin-Allsopp M, et al. 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 (22): 1805–10.
25. Hirtz DG, Nelson K. Magnesium sulfate and cerebral palsy in premature infants. *Curr Opin Pediatr.* 1998; 10: 131–7.
26. Crowther CA, Hiller JE, Doyle LW, et al. Australasian Collaborative Trial of Magnesium Sulfate (ACTOMgSO4) Collaborative Group. Effect of magnesium sulphate given for neuroprotection before preterm birth: a randomised controlled trial. *JAMA.* 2003; 290: 2669–76.

27. 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; 121: 310–8.
28. Rouse DJ, Hirtz DG, Thom E, et al. A randomised, controlled trial of magnesium sulphate for the prevention of cerebral palsy. *N Engl J Med*. 2008; 359: 895–905.
29. Mittendorf R, Dambrosia J, Pryde PG, et al. Association between the use of antenatal magnesium sulfate in preterm labor and adverse health outcomes in infants. *Am J Obstet Gynecol*. 2002; 175: 1111–8.
30. 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.
31. Honeycutt A, Dunlap L, Chen H, et al. Economic costs associated with mental retardation, cerebral palsy, hearing loss, and vision impairment: United States, 2003. *Morb Mortal Wkly Rep*. 2004; 53: 57–9.
32. Doyle LW, Crowther CA, Middleton P. Magnesium sulphate for women at risk of preterm birth for neuroprotection of the fetus (Review). *Cochrane database Syst Rev*. 2009; 21 (1): CD004661.
33. Doyle LW, Crowther CA, Middleton P, et al. Magnesium sulphate for women at risk of preterm birth for neuroprotection of the fetus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007; 18 (3): CD004661.
34. Conde-Agudelo A, Romero R. Antenatal magnesium sulphate 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: 596–609.
35. Lucas MJ, Leveno KJ, Cunningham FG. A comparison of magnesium sulfate with phenytoin for the prevention of eclampsia. *N Engl J Med*. 1995; 333: 201–5.
36. Duley L, Gülmezoglu AM, Henderson-Smart DJ, et al. Magnesium sulphate and other anticonvulsants for women with pre-eclampsia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010; 11: CD000025.
37. McDonald SD, Lutsiv O, Dzaja N, et al. A systematic review of maternal and infant outcomes following magnesium sulfate for pre-eclampsia/eclampsia in real-world use. *Int J Gynaecol Obstet*. 2012; 118: 90–6.
38. O'Connor HD, Hehir MP, Kent EM, et al. Eclampsia: trends in incidence and outcomes over 30 years. *Am J Perinatol*. 2013; 30 (8): 661–4.
39. Crowther CA, Hiller JE, Doyle LW. Magnesium sulphate for preventing preterm birth in threatened preterm labour. *Cochrane Database Sys Rev*. 2002; 4: CD 0016060.
40. Macones GA, Sehdev HM, Berlin M, et al. Evidence for magnesium sulphate as a tocolytic agent. *Obstet Gynecol Surv*. 1997; 52: 652–8.
41. Mercer BM, Merlino AA. Society for Maternal-Foetal Medicine. Magnesium sulphate for preterm labour and preterm birth. *Obstet Gynecol*. 2009; 114: 650–68.
42. Elliott JP, Lewis DF, Morrison JC, et al. In defense of magnesium sulfate. *Obstet Gynecol*. 2009; 113: 1341–8.
43. Johnson LH, Mapp DC, Rouse DJ, et al. Association of Cord Blood Magnesium Concentration and Neonatal Resuscitation. *J Pediatr*. 2012; 160: 573–7.