**Магний при патологии беременности и родов**

О.П. Алексеева, А.В. Клеменов, О.И. Гусева, профессор О.Н. Ткачева, профессор Л.Е. Мурашко, Нижегородская государственная медицинская академия

Магний – важнейший микроэлемент, являющийся регулятором разнообразных биохимических и физиологических реакций. Будучи ко–фактором множества ферментов и физиологическим антагонистом кальция, магний участвует в осуществлении энергетических процессов, активизации обмена веществ (включая гликолиз и синтез белка), обеспечении процессов возбуждения в нервных клетках и сокращения гладкой и поперечно–полосатой мускулатуры. Указанные свойства определяют широкое применение магния для лечения и профилактики патологии беременных.

Как известно, при беременности суточная потребность в магнии возрастает не менее чем в полтора раза, что обусловлено синтетическими запросами организмов матери и плода. Потребность организма беременной женщины в магнии нередко превышает его поступление, что позволяет рассматривать беременность, как состояние физиологической гипомагниемии [77]. При этом дефицит магния сопряжен с широким спектром осложнений беременности, родов и патологии плода: преждевременной родовой деятельностью, повышенной частотой гестозов, нарушением развития плода и рядом других.

К настоящему времени проведено немало исследований по изучению обмена магния при нормальной и патологической беременности, эффективности заместительного лечения им при патологии беременности и родов. И хотя доказательный уровень этих работ разный, а результаты нередко противоречивы, они заслуживают несомненного внимания. Целью настоящего обзора является попытка объединить многочисленные сведения о разнообразных сторонах применения препаратов магния в акушерской практике.

В одном из самых крупных мета–анализов, обобщившем результаты шести исследований, в которых участвовали 2637 беременных женщин, показано благоприятное влияние магния на течение беременности и развитие плода. В сравнении с плацебо пероральное применение препаратов магния, начиная с 25 недели беременности, приводило к значительному снижению частоты преждевременных (до 37–й недели беременности) родов [43]. У женщин, получавших препараты магния, отмечена более низкая потребность в госпитализации во время беременности [3,38]. Случаи рождения детей с низким (до 2000–2500 г) весом были также реже в группе женщин, получавших подобное лечение. Однако в наиболее качественно проведенном исследовании с участием 400 женщин [79] не было отмечено эффекта добавок магния на уровень АД, частоту преэклампсии или других исходов беременности.

Одним из признанных направлений применения магния при беременности является ведение преждевременных родов. Существуют значительные различия в диффузии ионов магния через плодные оболочки при преждевременных и нормальных родах. Снижение содержания ионизированного магния приводит к повышению тонуса миометрия и лежит в основе преждевременных родов [45]. Токолитическая активность магния объясняется конкурентным антагонизмом с кальцием и способностью блокировать медленные кальциевые каналы, что приводит к ослаблению сокращений матки [61]. В эксперименте на изолированных волокнах миометрия было показано, что магнезии сульфат (МС) уменьшает частоту спонтанных сокращений миометрия без влияния на их амплитуду [40].

В качестве токолитических препаратов наряду с МС применяются симпатомиметики, антагонисты кальция, анестетики и ряд других препаратов. Многие исследователи рекомендуют использование МС в качестве первой линии токолитической терапии [41,58] (однако с такой позицией согласны не все), предпочтение также отдается антагонисту кальция нифедипину [31] или кеторолаку [75].

При сравнении материнского и фетального риска, побочных эффектов и профиля безопасности МС показал преимущества перед симпатомиметиками [41], однако в других исследованиях результаты оказались противоположными [80] или сопоставимыми [49]. В ряде работ оценивалась токолитическая активность МС и донаторов оксида азота (нитратов): спазмолитическая активность МС оказалась выше [24,57]. Мета–анализ 5 рандомизированных контролируемых исследований, объединивших наблюдения за 466 женщинами, не нашел достаточных оснований для рекомендаций по назначению нитроглицерина в качестве рутинного токолитика [19].

Однако не во всех исследованиях терапия магнием продемонстрировала эффективность в предотвращении преждевременных родов. В двух небольших американских рандомизированных контролируемых исследованиях [67,68] предпринималась попытка уточнить эффективность магния в предотвращении преждевременных родов у женщин, уже перенесших эпизод преждевременной родовой деятельности. В них не было получено статистически значимой разницы в частоте преждевременных родов, а также потребности в повторной материнской госпитализации, пери– или неонатальной смертности при лечении магнием в сравнении другими видами лечения или отсутствием такового.

Мета–анализ 23 исследований (из которых достаточно качественными были признаны только 9), включивших более 2000 женщин, дал основание сделать вывод, что МС неэффективен в отсрочке или предотвращении преждевременных родов, а его использование ассоциировано с повышением детской смертности [16]. Сделан вывод о необходимости дальнейших, более крупных и качественных исследований для серьезной оценки заболеваемости и смертности, а также сравнения разных режимов введения препарата.

Особое место в перечне показаний для лечения препаратами магния занимает эклампсия – тяжелое полиорганное расстройство неизвестной этиологии. Эклампсии принадлежит третье место среди причин материнской смертности после кровотечений и инфекции [51]. Патогенез эклампсии сложен и включает такие звенья, как эндотелиальная дисфункция, нарушение реологических свойств крови, генерализованная вазоконстрикция. Действие магния при эклампсии многогранно: за счет подавления синтеза тромбоксана A2 и антагонизма с кальцием магний вызывает дилатацию сосудов, улучшая не только маточно–плацентарно–плодовое, но и церебральное кровообращение [7,46,84]. Придается значение способности магния повышать уровень кальцитонина в сыворотке крови – известно, что концентрации кальцитонина и паратиреоидного гормона снижаются у женщин с преэклампсией [32].

Применение МС при эклампсии и тяжелой преэклампсии ассоциировано со значительным снижением материнской смертности [74]. В известном рандомизированном плацебо–контролируемом исследовании MAGPIE лечение МС наполовину уменьшало риск развития эклампсии [50]. При этом не было зафиксировано существенных побочных реакций. Показано, что при преэклампсии применение МС значительно уменьшает риск развития эклампсии [14,83].

В большом количестве исследований оценивалась эффективность магния в профилактике и лечении эклампсии в сравнении с другими антиконвульсантами (диазепам, фенитоин, литический коктейль). Во многих из них продемонстрирован приоритет МС, как препарата выбора [51,64,83].

В пяти исследованиях, включивших наблюдения за 1236 женщинами [2,15,21,22,78], сравнивалась противосудорожная активность МС и диазепама. Было показано, что МС ведет к значимому снижению частоты случаев судорог, отмечено также более выраженное снижение материнской смертности.

Два аналогичных небольших исследования (199 женщин с эклампсией) были посвящены сравнению лечебного действия МС и литических смесей [9,37]. МС оказался более эффективным в предотвращении повторных судорожных припадков и в меньшей степени угнетал дыхательную функцию. Сделан вывод о том, что МС является антиконвульсантом выбора у женщин с эклампсией. По сравнению с литическими коктейлями МС эффективнее устранял также случаи продолжающихся судорог, кроме того, при его использовании реже наблюдались случаи перинатальной смертности [72].

Сходные результаты были получены при сравнении противосудорожной активности МС и производного гидантоина – фенитоина. Известны четыре исследования, посвященные этой проблеме и обобщившие результаты наблюдения над 823 женщинами с эклампсией [18,20,26,59]. Применение МС ассоциировалось с более значительным снижением частоты эпизодов судорожного синдрома, в среднем в каждом восьмом случае рецидив судорог был предотвращен. Отмечены также снижение риска пневмонии, потребности в искусственной вентиляции легких и реанимационных мероприятиях. В группе получавших лечение МС наблюдалась более благоприятная тенденция в показателях материнской смертности, но различия не были статистически достоверными. Однако в других наблюдениях при сравнении МС и фенитоина не было отмечено разницы ни в состоянии матери, ни в перинатальных исходах [73].

МС показал свои преимущества и в сравнении с антагонистами кальция. На материале многоцентрового рандомизированного исследования, включившего 1650 женщин с тяжелой эклампсией, он оказался более эффективен, чем нимодипин [7]. Однако при тяжелой преэклампсии нимодипин в большей степени улучшал мозговое кровообращение, нежели МС [6]. Кроме того, считается, что нужны более веские доказательства преимуществ МС в случаях «мягкой» преэклампсии [85].

Применение магния в качестве антиконвульсанта оказывается оправданным и еще в одной акушерской ситуации – при лечении судорог ног у беременных. Препараты магния эффективно устраняют указанные проявления [69]. Мета–анализ 5 плацебо–контролируемых исследований, включивших наблюдения за 352 женщинами, подтвердил эффективность цитрата или лактата магния, назначаемого дважды в день [86].

Кроме ведения больных с преэклампсией и эклампсией, препараты магния широко используется и при изолированной гипертензии беременных. Известно, что низкий уровень внутриклеточного магния может способствовать развитию артериальной гипертонии у беременных [1,42,63]. Установлена связь между уровнем магния в эритроцитах и величиной АД в III триместре беременности [17]. Хотя к препаратам для лечения артериальной гипертонии МС не относится, по гипотензивной активности он оказался сопоставимым с метилдопой [70].

Наряду с двумя основными подходами к применению магния в акушерской практике – в качестве токолитика и для профилактики эклампсии – весьма перспективным является использования магния в качестве нейропротектора. Перинатальное повреждение мозга у плода обычно развивается при остром нарушении маточного или плодового кровообращения. Универсальной реакцией плода на тяжелую гипоксию является активизация симпато–адреналовой системы и централизация кровообращения, а затем (при сохраняющейся асфиксии) – падение сердечного выброса и степени мозговой перфузии. В ответ на острую гипоксию в мозге происходят торможение окислительного фосфорилирования и нарушение ионного градиента с массивным поступлением кальция внутрь клетки. Избыток внутриклеточного кальция ведет к повреждению нервных клеток, острому дефициту энергетических запасов клетки и почти полному прекращению биосинтеза белка в мозге [8]. Во время реперфузии возможна вторая волна повреждения нейронов за счет постишемического высвобождения окислительных радикалов, синтеза оксида азота, воспалительной реакции. В числе эффективных мероприятий при ишемии головного мозга – применение препаратов магния. Нейропротективный эффект магния был доказан в эксперименте, он связан с подавлением апоптоза нейронов [71]. В ряде клинических исследований отмечена способность МС защищать мозг и у новорожденных [8,52].

Однако в исследовании [29] назначение магния не снижало риск развития церебрального паралича у детей, родившихся преждевременно от матерей без преэклампсии, а полученные данные [10] говорят о том, что защитный эффект отмечен лишь у детей с низким весом. Исследование MagNET (Magnesium and Neurologic Endpoints Trial), целью которого являлось уточнение нейропротективного эффекта МС, было досрочно прекращено из–за возрастания показателя детской смертности [53].

Изучались и другие аспекты влияния магнезиальной терапии на состояние эмбриона, плода и новорожденного. Показано, что дородовое назначение МС не было связано с повышением заболеваемости и смертности новорожденных [23,25], в т.ч. и преждевременно родившихся [28]. В клинических исследованиях и экспериментах на животных установлено, что дефицит магния при беременности может выступать причиной задержки внутриутробного развития плода [81], ухудшения выживаемости потомства [11]. В то же время не нашла подтверждения гипотеза о связи синдрома внезапной смерти младенцев (до года жизни) с дефицитом магния у грудных детей.

При этом имеется некоторое количество настораживающих исследований и клинических наблюдений, в которых установлена связь между перинатальным назначением МС и повышенным риском развития кровоизлияний в желудочки мозга [55] и почечной дисфункции [60] у новорожденных. Требует объяснения установленный в рандомизированном исследовании более высокий уровень магния в сыворотке пуповинной крови у новорожденных с повышенной смертностью и другими неблагоприятными исходами при рождении (послеродовый паралич, кровоизлияния в желудочки мозга, околожелудочковая лейкомалация) [54]. Дети, рожденные от матерей, получавших МС, имели при рождении более низкий балл по шкале Апгар [66]. Правда, указанные осложнения чаще отмечалось у плода или новорожденного с низким (700–1249 г) весом [76]. Неблагоприятное влияние МС на состояние плода обусловлено подавлением паратгормона у новорожденного [65], нарушением внутрисердечной и периферической гемодинамики [39], токсическим действием препарата на плод [36], стимуляцией апоптоза в плаценте [30], развитием синусовой брадикардии и снижением вариабельности сердечного ритма [13,33,34]. Накопленные наблюдения об отрицательном влиянии терапии магнием на плод и новорожденного позволили ряду авторов ставить вопрос об ограничении применения МС как токолитика [62].

Побочные эффекты терапии магнием проявляются и со стороны организма матери. В числе неблагоприятных исходов ятрогенной гипермагнеземии у беременных описаны случаи делирия [27], галактореи [48], миопатии с повышением уровня креатинфосфокиназы [44], брадикардии [35] и даже остановки сердца и дыхания, развившейся во время кесарева сечения [56].

Указанные обстоятельства заставляют многочисленных исследователей обращаться к вопросу об оптимизации лечения магнием, и в первую очередь – о минимально эффективных дозах препарата. Как клинический, так и токсический эффекты МС тесно связаны с его плазменной концентрацией. Лечение экламптических судорог обычно достигается при уровне магния 1,8–3,0 ммоль/л. Первые признаки токсичности для матери проявляются при концентрации 3,5–5 ммоль/л, паралич дыхания – 5–6,5 ммоль/л, нарушение сердечной проводимости – более 7,5 ммоль/л, остановка сердца – более 12,5 ммоль/л [47]. В качестве клинических признаков, позволяющих своевременно оценить наступление токсического эффекта, используются частота дыхания, диурез и состояние сухожильных рефлексов.

Традиционное дозирование МС в качестве антиконвульсанта предусматривает применение нагрузочной дозы в 4 г в/в и 10 г в/м с последующим назначением либо 5 г в/м каждые 4 часа, либо поддерживающей в/в инфузии 1–2 г/час. Вместе с тем есть данные об эффективности и более низких доз препарата. В частности, в исследовании [5] половина стандартной поддерживающей дозы МС оказалась достаточной для предупреждения судорог, а смертность при этом уменьшилась с 16 до 8% [4]. Закономерно, что пациентки, получавшие низкие поддерживающие дозы МС (2 г/час), имели меньшую частоту побочных эффектов по сравнению с теми, кто получал 5 г/ч [82].

Таким образом, к настоящему времени накоплено большое количество данных о возможностях применения препаратов магния в акушерской практике. Магний – жизненно необходимый микроэлемент, и его дефицит сопряжен с патологическим течением беременности и неблагоприятными исходами в отношении матери, плода и новорожденного. Применение препаратов магния оправдано при угрозе прерывания беременности и преждевременных родах, при лечении и профилактике поздних гестозов, повреждении мозга у плода. В то же время следует признать, что по многим аспектам применения магния в акушерской практике не достигнут консенсус, и далеко не все существующие практические рекомендации подтверждены с позиций доказательной медицины. Для прояснения нерешенных вопросов необходимы дальнейшие качественные научные исследования.

**Список литературы**

1. Adam B., Malatyalioglu E., Alvur M., Talu C. Magnesium, zinc and iron levels in pre–eclampsia. J Matern Fetal Med 2001; 10 (4): 246–250

2. Adeeb N., Hatta A.Z., Shariff J., Comparing magnesium sulphate to diazepam in managing severe pre–eclampsia and eclampsia. In: Proceedings of 10th World Congress International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy. 1996: 246

3. Arikan G., Panzitt T., Gaucer F. et al. Oral magnesium supplementation and the prevention of preterm labor. Am J Obstet Gynecol 1997; 176: 45

4. Begum R., Begum A., Bullough C.H., Johanson R.B. Reducing maternal mortality from eclampsia, using magnesium sulphate. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2000; 92 (2): 223–224

5. Begum R., Begum A., Johanson R. A low dose («Dhaka») magnesium sulphate regime for eclampsia. Acta Obstet Gynecol Scand 2001; 80 (11): 998–1002

6. Belfort M.A., Saade G.R., Yared M. et al. Change in estimated cerebral perfusion pressure after treatment with nimodipine or magnesium sulfate in patients with preeclampsia. Am J Obstet Gynecol 1999; 181 (2): 402–407

7. Belfort M.A., Anthony J., Saade G.R., Allen J.C. A comparison of magnesium sulfate and nimodipine for the prevention of eclampsia. N Engl J Med 2003; 348 (4): 304–311

8. Berger R., Garnier Y. Perinatal brain injury. J Perinat Med 2000; 28 (4): 261–285

9. Bhalla A.K., Dhall G.I., Dhall K. A safer and more effective treatment regimen for Eclampsia. Aust N Z J Obstet Gynaecol 1994; 34: 144–148

10. Boyle C.A., Yeargin–Allsopp M., Schendel D.E. et al. Tocolytic magnesium sulfate exposure and risk of cerebral palsy among children with birth weights less than 1,750 grams. Am J Epidemiol 2000; 152 (2): 120–124

11. Caddell J.L. The apparent impact of gestational magnesium (Mg) deficiency on the sudden infant death syndrome (SIDS). Magnes Res 2001; 14 (4): 291–303

12. Carbonne B., Tsatsaris V. Which tocolytic drugs in case of preterm labor? J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris) 2002; 31 (7 Suppl): 5096–5104

13. Cardosi R.J., Chez R.A. Magnesium sulfate, maternal hypothermia, and fetal bradycardia with loss of heart rate variability. Obstet Gynecol 1998; 92 (4): 691–693

14. Coetzee E.J., Dommisse J., Anthony J. A randomised controlled trial of intravenous magnesium sulphate versus placebo in the management of women with severe pre–eclampsia. Br J Obstet Gynaecol 1998; 105 (3): 300–303

15. Crowther C. Magnesium sulphate versus diazepam in the management of eclampsia: a randomized controlled trial. Br J Obstet Gynaecol 1990; 97: 110–117

16. Crowther C.A., Hiller J.E., Doyle L.W. Magnesium sulphate for preventing preterm birth in threatened preterm labour. Cochrane Database Syst Rev 2002; (4): CD001060

17. Dawson E.B., Evans D.R., Kelly R. et al. Blood cell lead, calcium, and magnesium levels associated with pregnancy–induced hypertension and preeclampsia. Biol Trace Elem Res 2000; 74 (2): 107–116

18. Dommisse J. Phenytoin sodium and magnesium sulphate in the management of eclampsia. Br J Obstet Gynaecol 1990; 97: 104–109

19. Duckitt K., Thornton S. Nitric oxide donors for the treatment of preterm labour. Cochrane Database Syst Rev 2002; (3): CD002860

20. Duley L. Magnesium sulphate in eclampsia. Lancet 1998; 352: 67–68

21. Duley L., Mahomed K. Magnesium sulphate in eclampsia. Lancet 1998; 351: 1061–1062

22. The Eclampsia Trial Collaborative Group. Which anticonvulsant for woman with eclampsia? Evidence from the Collaborative Eclampsia Trial. Lancet 1995; 345:1455–1463

23. Elimian A., Verma R., Ogburn P. et al. Magnesium sulfate and neonatal outcomes of preterm neonates. J Matern Fetal Neonatal Med 2002; 12 (2): 118–122

24. El–Sayed Y.Y., Riley E.T., Holbrook R.H. et al. Randomized comparison of intravenous nitroglycerin and magnesium sulfate for treatment of preterm labor. Obstet Gynecol 1999; 93 (1): 79–83

25. Farkouh L.J., Thorp J.A., Jones P.G. et al. Antenatal magnesium exposure and neonatal demise. Am J Obstet Gynecol 2001; 185 (4): 869–872

26. Friedman S.A., Kee–Hak L., Baker C.A., Repke J.T. Phenytoin versus magnesium sulphate in pre–eclampsia: a pilot study. Am J Perinat 1993; 10: 223–238

27. Ganzevoort J.W., Hoogerwaard E.M., van der Post J.A. Hypocalcemic delirium due to magnesium sulphate therapy in a pregnant woman with pre–eclampsia Ned Tijdschr Geneeskd 2002; 146 (31): 1453–1456

28. Grether J.K., Hoogstrate J., Selvin S., Nelson K.B. Magnesium sulfate tocolysis and risk of neonatal death. Am J Obstet Gynecol 1998; 178 (1) :1–6

29. Grether J.K., Hoogstrate J., Walsh–Greene E., Nelson K.B. Magnesium sulfate for tocolysis and risk of spastic cerebral palsy in premature children born to women without preeclampsia. Am J Obstet Gynecol 2000; 183 (3): 717–725

30. Gude N.M., Stevenson J.L., Moses E.K., King R.G. Magnesium regulates hypoxia–stimulated apoptosis in the human placenta. Clin Sci (Lond) 2000; 98 (4): 375–380

31. Haghighi L. Prevention of preterm delivery: nifedipine or magnesium sulfate. Int J Gynaecol Obstet 1999; 66 (3): 297–298

32. Halhali A., Wimalawansa S.J., Berentsen V. et al. Calcitonin gene– and parathyroid hormone–related peptides in preeclampsia: effects of magnesium sulfate. Obstet Gynecol 2001; 97 (6): 893–897

33. Hallak M., Martinez–Poyer J., Kruger M.L. The effect of magnesium sulfate on fetal heart rate parameters: A randomized, placebo–controlled trial. Am J Obstet Gynecol 1999; 181 (5): 1122–1127

34. Hamersley S.L., Landy H.J., O’Sullivan M.J. Fetal bradycardia secondary to magnesium sulfate therapy for preterm labor. A case report. Reprod Med 1998; 43 (3): 206–210

35. Hennessy A., Hill I. A case of maternal bradycardia at therapeutic doses of magnesium sulphate in preeclampsia. Aust N Z J Obstet Gynaecol 1999; 39 (2): 256–257

36. Herschel M., Mittendorf R.J. Tocolytic magnesium sulfate toxicity and unexpected neonatal death. Perinatol 2001; 21 (4): 261–262

37. Jacob S., Gopalakrishnan K., Lalitha K. Standartised clinical trial of magnesium sulphate regime in comparison with M.K.K. Menon’s lytic coctail regime in the management of eclampsia. Proceedings of the 27th British Congress of Obstetrics and Gynaecology; 4–7 July 1995; Dublin, 1995: 303

38. Jaspers V., Spatling L., Fallenstein F., Quakernack K. Magnesium, calzium, hamoglobin, hamatokrit, ostriol und HPL unter magnesiumsubstitution in der schwangerschaft. Geburtshilfe–Frauenheilkd 1990; 50: 628–633

39. Kamitomo M., Sameshima H., Ikenoue T., Nishibatake M.J. Fetal cardiovascular function during prolonged magnesium sulfate tocolysis. Perinat Med 2000; 28 (5): 377–382

40. Kantas E., Cetin A., Kaya T., Cetin M. Effect of magnesium sulfate, isradipine, and ritodrine on contractions of myometrium: pregnant human and rat. Acta Obstet Gynecol Scand 2002; 81 (9): 825–830

41. Katz V.L., Farmer R.M. Controversies in tocolytic therapy. Clin Obstet Gynecol 1999; 42 (4): 802–819

42. Kisters K., Barenbrock M., Louwen F. et al. Membrane, intracellular, and plasma magnesium and calcium concentrations in preeclampsia Am J Hypertens 2000; 13 (7): 765–769

43. Kovacs L.M., Molnar B.G., Huhn E., Bodis L. Magnesiumsubstitution in der Schwangerschaft: eine prospektiye, randomisierte doppelblindstudie. Geburtsh u Frauenheilk 1988; 48: 595–600

44. Kuno N., Ishikawa K Serum creatine phosphokinase elevation in patients treated with intravenous magnesium sulfate. Int J Gynaecol Obstet 2002; 76 (3): 257–266

45. Lemancewicz A., Laudanska H., Laudanski T. et al. Permeability of fetal membranes to calcium and magnesium: possible role in preterm labour. Hum Reprod 2000; 15 (9): 2018–2222

46. Li S., Tian H. Oral low–dose magnesium gluconate preventing pregnancy induced hypertension. Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi 1997; 32 (10): 613–615

47. Lu J.F., Nightingale C.H. Magnesium sulfate in eclampsia and pre–eclampsia: pharmacokinetic principles. Clin Pharmacokinet 2000; 38 (4): 305–314

48. Lurie S., Rotmensch S., Feldman N., Glezerman M. Breast engorgement and galactorrhea during magnesium sulfate treatment of preterm labor. Am J Perinatol 2002; 19 (5): 239–240

49. Macones G.A., Sehdev H.M., Berlin M. et al. Evidence for magnesium sulfate as a tocolytic agent. Obstet Gynecol Surv 1997; 52 (10): 652–658

50. The Magpie Trial Collaboration Group. Do women with pre–eclampsia, and their babies, benefit from magnesium sulphate? The Magpie Trial: a randomised placebo–controlled trial. Lancet 2002; 359 (9321): 1877–1890

51. Manyemba J. Magnesium sulphate for eclampsia: putting the evidence into clinical practice. Cent Afr J Med 2000; 46 (6): 166–169

52. Matsuda Y., Kouno S., Hiroyama Y. et al. Intrauterine infection, magnesium sulfate exposure and cerebral palsy in infants born between 26 and 30 weeks of gestation. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2000; 91 (2): 159–164

53. Mittendorf R., Pryde P.G. An overview of the possible relationship between antenatal pharmacologic magnesium and cerebral palsy. Med J Perinat 2000; 28 (4): 286–293

54. Mittendorf R., Dambrosia J., Pryde P.G. 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 (6): 1111–1118

55. Mittendorf R., Dambrosia J., Dammann O.J. et al. Association between maternal serum ionized magnesium levels at delivery and neonatal intraventricular hemorrhage. Pediatr 2002; 140 (5): 540–546

56. Morisaki H., Yamamoto S., Morita Y. J. et al. Hypermagnesemia–induced cardiopulmonary arrest before induction of anesthesia for emergency cesarean section. Clin Anesth 2000; 12 (3): 224–226

57. Morgan P.J., Kung R., Tarshis J. Nitroglycerin as a uterine relaxant: a systematic review. J Obstet Gynaecol Can 2002; 24 (5): 403–409

58. Morrison E.H. Common peripartum emergencies. Am Fam Physician 1998; 58 (7): 1593–1604

59. Naidu S., Payne A.J., Moodley J. Randomised study assessing the effect of phenytoin and magnesium sulphate on maternal cerebral circulation in eclampsia using transcranial Doppler ultrasound. Br. J. Obstet. Gynaecol. 1996; 103: 111–116

60. Ohta N., Tsukahara H., Yamashita N. et al. Infantile renal dysfunction associated with intrauterine exposure to ritodrine and magnesium sulfate. Nephron 2002; 91 (2): 352–353

61. Phillippe M. Cellular mechanisms underlying magnesium sulfate inhibition of phasic myometrial contractions. Biochem Biophys Res Commun 1998; 252 (2): 502–507

62. Pryde P.G., Besinger R.E., Gianopoulos J.G., Mittendorf R. Adverse and beneficial effects of tocolytic therapy. Semin Perinatol 2001; 25 (5): 316–340

63. Qi Q., Li W., Wang Z. Magnesium and calcium concentration of peripheral serum and mononuclear cells in patients with pregnancy induced hypertension. Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi 1997; 32 (1): 15–18

64. Raman N.V., Rao C.A. Magnesium sulfate as an anticonvulsant in eclampsia. Int J Gynaecol Obstet 1995; 49 (3): 289–298

65. Rantonen T., Kaapa P., Jalonen J. et al. Antenatal magnesium sulphate exposure is associated with prolonged parathyroid hormone suppression in preterm neonates. Acta Paediatr 2001; 90 (3): 278–281

66. Riaz M., Porat R., Brodsky N.L., Hurt H. The effects of maternal magnesium sulfate treatment on newborns: a prospective controlled study. J Perinatol 1998; 18 (6): 449–454

67. Ricci J.M., Hariharan S., Helfgott A. et al. Oral tocolysis with magnesium chloride: a randomized controlled prospective clinical trial. Am J Obstet Gynecol 1991; 1654: 603–610

68. Ridgway L.E., Muise K., Wright J. W. et al. A prospective randomized comparison of oral terbutaline and magnesium oxide for the maintenance of tocolysis. Am J Obstet Gynecol 1990; 163: 879–882

69. Roffe C., Sills S., Crome P., Jones P. Randomised, cross–over, placebo controlled trial of magnesium citrate in the treatment of chronic persistent leg cramps. Med Sci Monit 2002; 8 (5): 326–330

70. Rudnicki M., Frolich A., Pilsgaard K. et al. Comparison of magnesium and methyldopa for the control of blood pressure in pregnancies complicated with hypertension. Gynecol Obstet Invest 2000; 49 (4): 231–235

71. Sameshima H., Ikenoue T. Long–term magnesium sulfate treatment as protection against hypoxic–ischemic brain injury in seven–day–old rats. Am J Obstet Gynecol 2001; 184 (2): 185–190

72. Sawhney H., Vasishta K., Rani K. Comparison of lytic cocktail and magnesium sulphate regimens in eclampsia: a retrospective analysis. J Obstet Gynaecol Res 1998; 24 (4): 261–266

73. Sawhney H., Sawhney I.M., Mandal R. et al. Efficacy of magnesium sulphate and phenytoin in the management of eclampsia. J Obstet Gynaecol Res 1999; 25 (5): 333–338

74. Sawhney H., Aggarwal N., Biswas R. et al. Maternal mortality associated with eclampsia and severe preeclampsia of pregnancy. J Obstet Gynaecol Res 2000; 26 (5): 351–356

75. Schorr S.J., Ascarelli M.H., Rust O.A. et al. A comparative study of ketorolac (Toradol) and magnesium sulfate for arrest of preterm labor. South Med J 1998; 91 (11): 1028–1032

76. Scudiero R., Khoshnood B., Pryde P.G. et al. Perinatal death and tocolytic magnesium sulfate. Obstet Gynecol 2000; 96 (2): 178–182

77. Semczuk M, Semczuk–Sikora A. New data on toxic metal intoxication (Cd, Pb, and Hg in particular) and Mg status during pregnancy. Med Sci Monit 2001; 7 (2): 332–340

78. Shamsuddin L., Rouf S., Khan J.H. et al. Magnesium sulphate versus diazepam in the management of eclampsia. Bangladesh Med Res Counc Bull 1998; 24: 43–48

79. Sibai B.M., Villar M.A., Bary E. Magnesium supplementation during pregnancy: a double–blind randomized controlled clinical trial. Am J Obstet Gynecol 1989; 161: 115–119

80. Surichamorn P. The efficacy of terbutaline and magnesium sulfate in the management of preterm labor. J Med Assoc Thai 2001; 84 (1): 98–104

81. Tan Y., Zhang W., Lu B. Treatment of intrauterine growth retardation with magnesium sulfate. Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi 2000; 35 (11): 664–666

82. Terrone D.A., Rinehart B.K., Kimmel E.S. et al. A prospective, randomized, controlled trial of high and low maintenance doses of magnesium sulfate for acute tocolysis. Am J Obstet Gynecol 2000; 182 (6): 1477–1482

83. Thomas S.V. Neurological aspects of eclampsia. J Neurol Sci 1998; 155 (1): 37–43

84. Walsh S.W., Romney A.D., Wang Y., Walsh M.D. Magnesium sulfate attenuates peroxide–induced vasoconstriction in the human placenta. Am J Obstet Gynecol 1998; 178 (1): 7–12

85. Witlin A.G., Sibai B.M. Magnesium sulfate therapy in preeclampsia and eclampsia. Obstet Gynecol 1998; 92 (5): 883–889

86. Young G.L., Jewell D. Interventions for leg cramps in pregnancy. Cochrane Database Syst Rev 2002; (1): CD000121