

**Lek. Paweł Tomasik**

**Ocena wpływu siarczanu magnezu na krążenie płodowo-  
łożyskowe w zagrażającym porodzie przedwczesnym.**

**Rozprawa na stopień naukowy doktora nauk medycznych  
w zakresie medycyny.**

Promotor: dr hab. n. med. Dorota Bomba-Opoń

I Klinika Położnictwa i Ginekologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego.



Obrona rozprawy doktorskiej przed Radą I Wydziału Lekarskiego  
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Warszawa 2019

## Ocena wpływu siarczanu magnezu na krążenie płodowo-łożyskowe w zagrażającym porodzie przedwczesnym"-streszczenie.

Poród przedwczesny będący główną przyczyną umieralności okołoporodowej noworodków to patologia o wielopłaszczyznowej i niejednorodnej etiologii. Częstość występowania porodów pomiędzy 22 a 37 tygodniem ciąży wynosi od 5 do 25% w zależności od regionu świata. U dzieci urodzonych przedwcześnie znacznie częściej występują powikłania takie jak niewydolność oddechowa, krwawienia dokomorowe, martwicze zapalenie jelit, retinopatia wcześniacza, zaburzenia w rozwoju umysłowym oraz nieprawidłowy rozwój fizyczny. W związku z różnorodną etiologią porodu przedwczesnego trudno jest opracować skuteczną profilaktykę i postępowanie terapeutyczne. Badania przeprowadzone w ostatnich latach wykazały jedynie, iż prenatalne zastosowanie steroidoterapii zmniejsza ryzyko powikłań u noworodków. Obecnie u ciężarnych z zagrażającym porodem przedwczesnym przed 34 tygodniem ciąży rekomendowane jest podanie deksametazonu lub betametazonu w sumarycznej dawce 24mg w celu zmniejszenia ryzyka niewydolności oddechowej, krwawień dokomorowych, martwiczego zapalenia jelit oraz ciężkich infekcji u dziecka. Oprócz bezpośrednich powikłań wcześniactwa bardzo ważnym aspektem jest długofalowy rozwój neurologiczny dzieci. Badania ostatnich lat wskazują, że przedporodowe podawanie siarczanu magnezu u pacjentek przedwcześnie rodzących działa neuroprotekcynie zmniejszając ryzyko mózgowego porażenia dziecięcego. Mechanizm neuroprotekcynnego działania magnezu jest niejasny, prawdopodobnie działa stabilizująco na błony komórkowe neuronów, poprawia równowagę energetyczną komórek oraz poprawia perfuzję mózgową.

Poród przedwczesny zarówno samoistny jak i jatrogenny wiąże się zaburzeniami środowiska w jakim rozwija się płód. Leczenie stosowane w porodzie przedwczesnym może wpływać na jakość uzyskanych wyników. Monitorowanie dobrostanu płodu w czasie leczenia jest konieczne, ponieważ często mamy do czynienia ze współwystępowaniem innych patologii ciąży. Prawidłowa interpretacja uzyskanych danych z badań dodatkowych jest kluczowa w podejmowaniu właściwych interwencji. Doniesienia ostatnich lat pokazały, iż prenatalne podawanie steroidów może wpłynąć na parametry zapisów kardiograficznych, jak również ultrasonograficzne wskaźniki przepływów w krążeniu maczyno-płodowym ocenianych metodą Dopplera. Nie ma natomiast wystarczających danych pozwalających na określenie wpływu neuroprotekcynnego podawania wlewu z siarczanu magnezu na dobrostan płodu.

Celem pracy była ocena wpływu prenatalnego zastosowania 48-godzinnej dawki z dexametazonem i dożylnego wlewu z siarczanem magnezu u ciężarnych z zagrażającym porodem przedwczesnym na wskaźniki przepływu krążenia płodowo-matczynego w ciążach z prawidłowym i

ograniczonym wzrastaniem wewnątrzmacicznym płodu. W celu oceny bezpieczeństwa stosowania siarczanu magnezu zaplanowano porównanie wyników okołoporodowych oraz występowania ciężkich zaburzeń neurologicznych w drugim roku życia dzieci matek, które po cyklu steroidoterapii w zależności od randomizacji otrzymały otrzymały lub nie dożylny wlew z siarczanem magnezu z powodu zagrażającego porodu przedwczesnego.

#### MATERIAŁ I METODYKA PRACY.

W prospektywnym randomizowanym badaniu wzięło udział 58 ciężarnych hospitalizowanych w I Klinice Położnictwa i Ginekologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego od czerwca 2013r do lutego 2015r, które z powodu podwyższonego ryzyka porodu przedwczesnego zostały zakwalifikowane do podania cyklu steroidoterapii w celu stymulacji dojrzałości płuc płodu. W grupie objętej badaniem znalazły się zarówno ciężarne zagrożone samoistnym porodem przedwczesnym (przedwczesne skracanie części pochwowej), jak również jatrogennym związanym z zahamowaniem wzrastania wewnątrzmacicznego płodu. Badanie uzyskało pozytywną opinię Komisji Bioetycznej przy Warszawskim Uniwersytecie Medycznym. Pacjentki zakwalifikowane przydzielono do jednej z dwóch grup. Grupę badaną stanowiły ciężarne, u których oprócz standardowego kursu steroidoterapii deksametazonem w dawce 4x6mg, po trzeciej dawce steroidów zastosowano wlew z 4g siarczanu magnezu w 50ml soli fizjologicznej z użyciem pompy infuzyjnej. Grupę kontrolną stanowiły ciężarne, które otrzymały wyłącznie deksametazon. Badanie ultrasonograficzne wraz z oceną dopplerowską przepływów w tętnicy środkowej mózgu płodu, w tętnicy pępowinowej oraz w tętnicach macicznych wykonano przed zastosowanie leczenia oraz 3. godziny po wlewie z siarczanem magnezu lub 5. godzin po trzeciej dawce dexamtezonu. Analizę oparto na zmianie indeksu pulsacji (PI). Analizie poddano również rozwój motoryki u dzieci w wieku 2 lat.

#### WYNIKI

Do badania zakwalifikowano 58 pacjentek, pełny protokół badania i wyniki uzyskano od 56 pacjentek. Grupy badana i kontrolna nie różniły się znamienne.

Indeks pulsacji w tętnicy środkowej mózgu wzrósł w grupie badanej o 0,06 a w grupie kontrolnej o 0,01. Zmiana nie była istotna statystycznie ani w obrębie grupy, ani w porównaniu między grupami.

Indeks pulsacji w tętnicy pępowinowej obniżył się w grupie badanej o 0,04 a w grupie kontrolnej o 0,09. Dla grupy kontrolnej była to zmiana istotna statystycznie ( $p=0,019$ ), natomiast porównanie między grupami nie wykazuje istotności statystycznej.

Indeks pulsacji w tętnicy macicznej lewej nie zmieniał się istotnie ani w obrębie grup, ani w

porównaniu między grupą badaną i kontrolną. Indeks pulsacji w tętnicy macicznej prawej w grupie badanej obniżył się o 0,14 natomiast w grupie kontrolnej podwyższył się o 0,08. Zmiana była istotna w grupie badanej, istotność była zachowana również w porównaniu między grupami.

W uzyskanych wynikach nie uzyskano znamiennej różnicy w wynikach okołoporodowych między grupami. Bez znaczenia okazała się również niska szacowana masa płodu na uzyskiwane parametry dopplerowskie.

Ocena rozwoju motoryki dzieci w wieku 2 lat nie wykazywała różnic między grupą badaną i kontrolną.

#### Wnioski:

- 1) Cykl steroidoterapii stosowany u ciężarnych z zagrażającym porodem przedwczesnym w celu stymulacji dojrzałości płuc płodu może powodować zmniejszenie wartości indeksu pulsacji w tętnicy pępowinowej, co wskazuje na poprawę przepływu w krążeniu łożyskowym. Dodatkowe zastosowanie wlewu z siarczanu magnezu może niwelować obserwowaną zmianę przepływu w krążeniu łożyskowym. Krótkotrwałe podawanie ciężarnej steroidów oraz siarczanu magnezu w sytuacji zagrażającego porodu przedwczesnego nie wpływa na parametry przepływu w tętnicy środkowej mózgu płodu.
- 2) Krótkotrwałe podawanie ciężarnej w sytuacji zagrażającego porodu przedwczesnego steroidów oraz siarczanu magnezu może powodować zmniejszenie wartości indeksu pulsacji w prawej tętnicy macicznej.
- 3) Krótkotrwałe podawanie ciężarnej w sytuacji zagrażającego porodu przedwczesnego steroidów oraz siarczanu magnezu wydaje się mieć podobny wpływ na parametry przepływu krążenia płodowego zarówno u płodów hipotroficzych, jak i eutroficzych.
- 4) Krótkotrwałe podawanie ciężarnej w sytuacji zagrażającego porodu przedwczesnego steroidów oraz siarczanu magnezu wydaje się mieć podobny wpływ na parametry przepływu w tętnicach macicznych zarówno w przypadkach ograniczonego jak i prawidłowego wzrastania płodu.
- 5) Nie wykazano, aby dodatkowe zastosowanie siarczanu magnezu podczas cyklu steroidoterapii u ciężarnej z zagrażającym porodem przedwczesnym wpłynęło na zwiększenie ryzyka zaburzeń rozwojowych u dzieci w pierwszych dwóch latach życia.

Paweł Tomasz

