

Резюме плану управління ризиками для лікарського засобу

МАГНІЮ СУЛЬФАТ розчин для ін'єкцій, 250 мг/мл

VI.2 ЕЛЕМЕНТИ РЕЗЮМЕ ДЛЯ ГРОМАДСЬКОСТІ

VI.2.1 Огляд епідеміології захворювання

Магнію сульфат застосовується при гіпертонічному кризі, шлуночкових порушеннях ритму серця (тахікардія типу «пірует»); судомному синдромі; еклампсії, гіпомагніємії, підвищеній потребі у магнії, а також у комплексній терапії передчасних пологів, стенокардії напруження, при отруєнні солями важких металів, тетраетилсвинцем, розчинними солями барію (антидот).

Магнію сульфат відіграє важливу роль у веденні пацієнтів із серцево-судинною патологією, забезпечує фізіологічний перебіг і виношування вагітності, попереджає ризик розвитку ішемічного ураження ЦНС (ДЦП) плода та новонародженого, нівелює симптоми передменструального та клімактеричного синдрому, забезпечує профілактику і тим самим зменшує ризик виникнення гінекологічної патології.

Серед всіх катіонів магній займає 4-е місце за вмістом в організмі людини після K^+ , Na^+ , Ca^{2+} і 2-е місце після K^+ за вмістом в клітці. До 53 % магнію концентрується в кістковій тканині, дентині і емалі зубів і близько 20 % – в тканинах з найбільш високою метаболічною активністю (мозок, серце, м'язи, нирки, печінка).

Недостатність магнію є одним з найбільш поширених дефіцитних станів людини. За даними дослідження, що включало 16 тис. чоловік, поширеність гіпомагніємії в загальній популяції становить 14,5 %, а субоптимальний рівень магнію виявлений у 33,7 % [1]. Також показано, що гіпомагніємія виявляється у 60-65 % пацієнтів відділень інтенсивної терапії. Дефіцит магнію може відігравати значну роль в патогенезі розвитку ІХС, деяких видів аритмій і раптової серцевої смерті [2]. За даними ВООЗ ішемічна хвороба серця та інсульт забирають найбільше людських життів – в 2016 р в цілому 15,2 млн. Останні 15 років ці захворювання залишаються провідними причинами смерті в світі [3].

Деформований магнієвий обмін не тільки вносить свій внесок в патогенез великої групи захворювань, але і змінює фармакокінетичну і фармакодинамічну відповідь на вплив гіпотензивних, вазоактивних, антиаритмічних, антитромботичних препаратів, нейропротекторів, інших ліків.

Джерела інформації (літературні посилання):

1. Schimatschek H.F., Rempis R. Prevalence of hypomagnesemia in an unselected German population of 16,000 individuals // *Magnes Res.* 2001; Dec; 14: 4: 283-290
2. AGUS ZS. Hypomagnesemia // *J Am Soc Nephrol.* 1999; 10: 1616-1622
3. ВООЗ / 10 провідних причин смерті у світі / <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>

VI.2.2 Резюме результатів лікування

З метою оцінки ефективності магнію сульфату в якості препарату для фетальної терапії у жінок в групі ризику передчасних пологів були зроблені рандомізовані контрольовані дослідження [3, 6, 8].

АСТО MgSO₄ (The Australasian Collaborative Trial of Magnesium Sulphate Collaborative Group) – це Австралійське дослідження, що включало 1062 жінок, в яких почалися передчасні пологи в терміні до 30 тижнів вагітності [3]. Були зроблені наступні висновки:

- у групі, де застосовували сульфат магнію, були виявлені більш низькі показники загальної дитячої смертності;
- новонароджені з ДЦП з групи з магнієвальною терапією мали менш виражені моторні порушення і меншу частоту летальності, пов'язану з ними.

BEAM (Beneficial Effects of Antenatal Magnesium Sulfate) – багатоцентрове плацебо-контрольоване дослідження ефективності застосування сульфату магнію для профілактики церебрального паралічу [8]. Були включені 2241 жінок з терміном від 24-ї до 31-го тижня вагітності з клінікою передчасних пологів. Основний результат показав однакові результати по частоті перинатальної смертності, проте частота розвитку важких форм ДЦП була значно нижче в групі пацієток, які отримували терапію сульфатом магнію.

PREMAG – третє рандомізоване дослідження, включало 573 жінки в термінах менше 33 тижнів вагітності [6]. Був показаний захисний ефект сульфату магнію по відношенню до розвитку важких форм ДЦП.

Ефективність нейропротективного ефекту сульфату магнію була вивчена ще в 1 рандомізованому дослідженні [2]. Групи були сформовані по терміну гестації та розділені на термін 32-34 тижні (5235 плода) і до 30 тижнів (3107 плодів). Результати були аналогічні для обох гестаційних груп [2]. Не було істотних відмінностей в основних показниках перинатальної і маюкової смертності у віці 18 та 24 міс. Проте за частотою і виразністю розвитку ДЦП на тлі проведеної терапії сульфатом магнію були отримані позитивні результати. У терміни 32-34 тижні відбувалося зниження частоти розвитку важких форм ДЦП та загальної частоти розвитку ДЦП і смерті при важкій формі ДЦП. Було показано, що для запобігання одного випадку ДЦП необхідно провести профілактичну терапію 56 пацієткам в терміні 32-34 тижні і 46 пацієткам в терміні до 30 тижнів.

Джерела інформації (літературні посилання):

1. American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Obstetric Practice, Society for Maternal-Fetal Medicine. Committee Opinion No. 455: Magnesium sulfate before anticipated preterm birth for neuroprotection. *Obstet. Gynecol.* 2010; 115: 669.

2. Costantine M.M., Weiner S.J., Eunice Kennedy Shriver. Effects of antenatal exposure to magnesium sulfate on neuroprotection and mortality in preterm infants: a meta-analysis. *ObstetGynecol* 2009; 114: 354.

3. Crowther C.A., Hiller J.E., Doyle L.W. et al. Effect of magnesium sulfate given for neuroprotection before preterm birth: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 290: 2669.

4. Doyle L.W., Crowther C.A., Middleton P., Marret S. Antenatal magnesium sulfate and neurologic outcome in preterm infants: a systematic review. *Obstet. Gynecol.* 2009; 113: 1327.

5. Doyle L.W., Crowther C.A., Middleton P. et al. Magnesium sulphate for women at risk of preterm birth for neuroprotection of the fetus. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2009; CD004661.

6. Marret S., Marpeau L., Follet-Bouhamed C. et al. Effect of magnesium sulphate on mortality and neurologic morbidity of the very-preterm newborn (of less than 33 weeks) with two-year neurological outcome: results of the prospective PREMAG trial. *Gynecol. Obstet. Fertil.* 2008; 36: 278.

7. Pryde P.G., Mittendorf R. Contemporary usage of obstetric magnesium sulfate: indication, contraindication, and relevance of dose. *Obstet. Gynecol.* 2009; 114: 669.

8. Rouse D.J., Hirtz D.G., Thom E. et al. A randomized, controlled trial of magnesium sulfate for the prevention of cerebral palsy. *N. Engl. J. Med.* 2008; 359: 895.

VI.2.3 Невідомі дані щодо ефективності лікування

Невідомих даних щодо ефективності лікування *магнію сульфату* відсутні.

VI.2.4 Резюме проблем безпеки

ВАЖЛИВІ ІДЕНТИФІКОВАНІ РИЗИКИ

Ризик	Що відомо	Запобіжні заходи
1. Реакції гіперчутливості та алергічні реакції	При застосуванні препарату можливі реакції	Застосування препарату протипоказане при

	гіперчутливості та алергічні реакції, у т. ч. анафілактичний шок, ангіоневротичний набряк, гіпертермічний синдром, озноб.	підвищеній індивідуальній чутливості до компонентів лікарського засобу. У разі виникнення алергічної реакції слід негайно припинити введення препарату.
--	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

ВАЖЛИВІ ПОТЕНЦІЙНІ РИЗИКИ

Ризик	Що відомо (у тому числі обґрунтування, чому вважається потенційним ризиком)
2. Побічні ефекти, пов'язані з підвищенням концентрації магнію в плазмі крові через порушення функції нирок	При нирковій недостатності виведення магнію уповільнюється, а при повторних введеннях можлива його кумуляція. Внутрішньовенне введення магнію сульфату необхідно здійснювати повільно: при надто високій швидкості введення можливе виникнення гіпермагніємії (симптоми: нудота, парестезії, седативний ефект, гіповентиляція аж до апное, зниження глибоких сухожильних рефлексів).

ВІДСУТНЯ ІНФОРМАЦІЯ

Відсутня

VI.2.5 Резюме заходів з мінімізації ризиків для кожної проблеми безпеки

Для всіх лікарських засобів є інструкції для їх медичного застосування, що містять інформацію про застосування лікарського засобу, про ризики та рекомендації щодо їх мінімізації. Запобіжні заходи, що містяться в цьому документі, відомі як рутинні заходи з мінімізації ризиків.

Цей ПУР не містить додаткових заходів з мінімізації ризиків.

VI.2.6 План післяреєстраційного розвитку (заплановані заходи у післяреєстраційному періоді)

Проведення нових досліджень не планується.

VI.2.7. Зведена таблиця змін до плану управління ризиками

Не надається, тому що цей ПУР є першим.