



ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΑΛΓΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΑΝΑΚΟΥΦΙΣΤΙΚΗ/ΠΑΡΗΓΟΡΙΚΗ ΦΡΟΝΤΙΔΑ»
ΔΙΕΥΘΥΝΤΡΙΑ: ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ ΕΛΕΝΗ Μ. ΑΡΝΑΟΥΤΟΓΛΟΥ



Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία

" ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΕΝΔΟΦΛΕΒΙΑΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ ΜΑΓΝΗΣΙΟΥ ΣΕ ΣΚΥΛΟΥΣ ΟΙ ΟΠΟΙΟΙ ΥΠΟΒΑΛΛΟΝΤΑΙ ΣΕ ΩΟΘΗΚΥΣΤΕΡΕΚΤΟΜΗ "

υπό

ΣΤΕΦΑΝΟΥ ΓΕΩΡΓΙΟΥ

Κτηνίατρος, Διδάκτορας Κτηνιατρικής Π.Θ

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των
απαιτήσεων για την απόκτηση του
Διπλώματος Μεταπτυχιακών Σπουδών
«Αλγολογία και Ανακουφιστική/Παρηγορική Φροντίδα»

Βόλος, 2024

Επιβλέπουσα: Ελένη Αρναούτογλου, Καθηγήτρια Αναισθησιολογίας, *Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας*

Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή:

1. Ελένη Αρναούτογλου, Καθηγήτρια Αναισθησιολογίας, *Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας*
2. Μαρία Νταλούκα, Αναισθησιολόγος, Επιμελήτρια Β' Αναισθησιολογίας, *Διδάσκουσα, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας*
3. Πέτρος Τζίμας, Καθηγητής Αναισθησιολογίας, *Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων*

Αναπληρωματικό μέλος:

Μεταξία Μπαρέκα, Επίκουρη Καθηγήτρια Αναισθησιολογίας, *Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας*

Τίτλος εργασίας στα αγγλικά: Effect of intravenous magnesium sulphate on canine ovariohysterectomy

EΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Για την ολοκλήρωση της παρούσας διατριβής θα ήθελα να ευχαριστήσω τους εξής:

Την Καθηγήτρια Αναισθησιολογίας κ. Ελένη Αρναούτογλου, την Επίκουρη Καθηγήτρια Αναισθησιολογίας κ. Μεταξία Μπαρέκα και την Αναισθησιολόγο κ. Μαρία Νταλούκα για όλη την υποστήριξη, τις συμβουλές και τον χρόνο τον οποίο μου αφιέρωσαν στα πλαίσια της προετοιμασίας της μελέτης. Επίσης, την Αναισθησιολόγο κυρία Αργυρώ Πετσίτη για τη διάθεση που έδειχνε όσες φορές χρειάστηκε να μου λύσει απορίες πάνω σε ποικίλα επιστημονικά θέματα, αλλά και όλους τους διδάσκοντες του ΠΜΣ γι' αυτό το υπέροχο ταξίδι. Ήταν μια μοναδική εμπειρία και ευχαριστήθηκα την κάθε στιγμή.

Τον κ. Απόστολο Γαλάτο, Καθηγητή Χειρουργικής και Αναισθησιολογίας των Ζώων και Διευθυντή της Χειρουργικής Κλινικής του Τμήματος Κτηνιατρικής του Π.Θ για την υποστήριξη και την καθοδήγηση τα τελευταία 10 περίπου χρόνια.

Τον Αναπληρωτή Καθηγητή Αναισθησιολογίας και Εντατικής Θεραπείας του Τμήματος Κτηνιατρικής του ΑΠΘ, κ. Τηλέμαχο Αναγνώστου για τις πολύτιμες συμβουλές του τόσο κατά τη διάρκεια του στησίματος του πρωτοκόλλου της μελέτης, όσο και κατά τη διάρκεια της επεξεργασίας των αποτελεσμάτων.

Τον εξάιρετο χειρουργό κτηνίατρο, φίλο και συνεργάτη Φιλήμονα Διαμαντή με τον οποίο τρέξαμε παρέα όλη τη διαδρομή των πειραματισμών. Επίσης, τις συναδέλφους Θεοδώρα Μηλίνη, Ευγενία Παπαγιώργου, Φωτεινή Κουτίνα, Βιβή Ρήγου για τη συμμετοχή και τη βοήθειά τους στην παρούσα μελέτη, την νοσηλεύτρια ζώων Φιλιώ Γάτσιου καθώς επίσης και όλο το υπόλοιπο προσωπικό της κτηνιατρικής κλινικής Volos Veterinary Specialists για την υπομονή τους κατά τη διάρκεια των πειραματισμών.

Τον κ. Κωνσταντίνο Κρικώνει, αναλυτή δεδομένων (DataAnalysis) για τη στατιστική επεξεργασία των αποτελεσμάτων.

Ήταν μία δύσκολη διαδικασία, εν μέσω πολλών υποχρεώσεων τόσο επαγγελματικών όσο και οικογενειακών. Απαιτήθηκε μεγάλη προσήλωση τόσο στη φάση του σχεδιασμού της μελέτης και της διενέργειας του πειραματικού μέρους, όσο και στη φάση της αξιολόγησης των αποτελεσμάτων και στη συγγραφή. Η παρούσα μελέτη προετοιμάστηκε και συγγράφτηκε από το υστέρημα του χρόνου μου, τόσο του προσωπικού όσο και του οικογενειακού. Θέλω λοιπόν να ευχαριστήσω ιδιαίτερα τόσο τη σύζυγό μου Γεωργιάννα για την αμέριστη υπομονή, κατανόηση και αγάπη ιδιαίτερα στη δύσκολη και χρονοβόρα φάση της συγγραφής, όσο και τον Γιωργάκη

και την Μαρενούλα οι οποίοι πάντα μου έδιναν το χρόνο που χρειαζόμουν, ακόμη και αν δεν καταλάβαιναν ακριβώς με τι ασχολούμαι τόσες ώρες στον υπολογιστή.

Επιπλέον θα ήθελα να ευχαριστήσω ιδιαίτερα του γονείς μου, όπως και τους γονείς της συζύγου μου, για την κατανόηση και την έμπρακτη υποστήριξη σε θέματα τα οποία δεν σχετίζονται μεν άμεσα με την ίδια τη μελέτη, ωστόσο χωρίς τη βοήθειά τους η δύσκολη φάση της συγγραφής θα ήταν αδύνατη.

Περίληψη

Το μαγνήσιο αποτελεί αναστολέα των NMDA υποδοχέων, εμποδίζοντας την εγκατάσταση της κεντρικής ευαισθητοποίησης και την ενίσχυση του πόνου. Η κτηνιατρική βιβλιογραφία περιορίζεται σε λίγες κλινικές δοκιμές σε σκύλους οι οποίες επιχειρούν να διερευνήσουν την επίδραση της χορήγησης μαγνησίου κατά την περιεγχειρητική περίοδο, με τα αποτελέσματα να είναι διφορούμενα σε σχέση με την κλινική του συνεισφορά.

Πρωταρχικοί στόχοι της μελέτης είναι η εκτίμηση της έντασης του μετεγχειρητικού πόνου, χρησιμοποιώντας κλίμακες βαθμολόγησης του πόνου, και η εκτίμηση των απαιτήσεων σε σωστική αναλγησία κατά τη διεγχειρητική και μετεγχειρητική περίοδο μετά από χορήγηση μαγνησίου σε σκύλους που υποβάλλονται σε ωοθηκυστερεκτομή (ΩΥΕ). Δευτερογενείς στόχους αποτελούν η εκτίμηση των απαιτήσεων σε αναισθητικά και η μέτρηση των επιπέδων του μαγνησίου στον ορό του αίματος και των πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών της χορήγησής του.

Στην παρούσα προοπτική, τυχαιοποιημένη, τυφλή, ελεγχόμενη κλινική μελέτη συμμετείχαν 26 θηλυκοί σκύλοι οι οποίοι ήταν προγραμματισμένο να υποβληθούν σε ΩΥΕ. Η προαναισθητική αγωγή περιελάμβανε τη χορήγηση δεξμεδετομιδίνης 4 $\mu\text{g/kg}$ και βουπρενορφίνης 20 $\mu\text{g/kg}$ ενδομυϊκά. Μετά τον καθετηριασμό της κεφαλικής φλέβας χορηγούνται ενδοφλέβια μελοξικάμη 0.1 mg/kg και στην ομάδα του μαγνησίου (Mg) χορηγούνται θειϊκό μαγνήσιο 50 mg/kg αργά ενδοφλέβια, ακολουθούμενο από συνεχή χορήγηση 20 mg/kg/h μέχρι τη λήξη της χειρουργικής επέμβασης, ενώ στην ομάδα των μαρτύρων (placebo) χορηγούνται ο αντίστοιχος όγκος διαλύματος lactated ringer's. Η εγκατάσταση της αναισθησίας πραγματοποιούνταν με προποφόλη και η διατήρηση της αναισθησίας με μείγμα ισοφλουρανίου και οξυγόνου. Φεντανύλη 1 $\mu\text{g/kg}$ IV χορηγούνταν ως σωστική αναλγησία, η οποία καθοδηγούνταν από τις αποκρίσεις του ΑΝΣ. Το μετεγχειρητικό αναλγητικό πλάνο περιελάμβανε τη χορήγηση παρακεταμόλης 10 mg/kg po BID και μελοξικάμης 0.1 mg/kg po SID για 5 ημέρες. Το επίπεδο του μετεγχειρητικού πόνου αξιολογούνταν 1, 2, 4, 8, 12, 18, 24, 36, 48 ώρες και 3 και 5 μέρες μετά την αποσωλήνωση με τη χρήση 3 διαφορετικών εργαλείων, της NRS, της κλίμακας της Γλασκώβης (SF-CMPS) και της κλίμακας 4A-VET. Βουπρενορφίνη 10 $\mu\text{g/kg}$ IV χορηγούνταν ως σωστική αναλγησία σε σκορ $\geq 4/10$, $\geq 6/24$, ή $\geq 6/18$ για την NRS, την κλίμακα της Γλασκώβης και την 4A-VET, αντίστοιχα. Επιπλέον γινόταν λήψη

δειγμάτων αίματος για τη μέτρηση των επιπέδων του μαγνησίου και καταγραφή των ενδεχόμενων ανεπιθύμητων ενεργειών.

Παρατηρήθηκε μείωση του οξέος μετεγχειρητικού πόνου 1 ώρα μετεγχειρητικά σε σχέση με την ομάδα Control, χωρίς ωστόσο να επηρεαστεί η κατανάλωση σωστικής αναλγησίας κατά τη διεγχειρητική ή μετεγχειρητική περίοδο. Επιπλέον, η χορήγηση του μαγνησίου μείωσε τις απαιτήσεις σε προποφόλη, χωρίς όμως να συνεισφέρει σε μείωση των απαιτήσεων σε ισοφλουράνιο για τη διατήρηση της αναισθησίας. Η ομάδα Mg είχε περισσότερο καθυστερημένη ανάνηψη σε σχέση με την ομάδα placebo, ωστόσο δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές αιμοδυναμικές διαταραχές, καταστολή του αναπνευστικού ή άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες κατά την περιεγχειρητική περίοδο.

Η ενδοφλέβια χορήγηση θειϊκού μαγνησίου κατά τη διεγχειρητική περίοδο σε σκύλους οι οποίοι υποβλήθηκαν σε ΩΥΕ στα πλαίσια μιας πολυμορφικής αναλγητικής προσέγγισης, φάνηκε να συνεισφέρει στο τελικό αναλγητικό αποτέλεσμα και να είναι ασφαλής. Πιθανώς η επίδρασή του να είναι περισσότερο εμφανής σε χειρουργικές επεμβάσεις με μεγαλύτερης έντασης αναμενόμενο πόνο ή σε προσεγγίσεις χωρίς τη χρήση οπιοειδών.

Λέξεις- Κλειδιά: θειϊκό μαγνήσιο, αναλγησία, σκύλος, ωοθηκυστερεκτομή, πολυμορφική αναλγησία

Abstract

Magnesium acts as a non-competitive antagonist of the NMDA receptors, by inhibiting induction of central sensitization and potentiation of pain. Veterinary literature includes only few clinical trials in dogs which aim to investigate the potential anaesthetic or analgesic-sparing effects of magnesium administration, with the results being ambiguous.

The primary outcomes of this prospective, randomized, blinded, controlled clinical study were the assessment of the level of the acute postoperative pain and the rescue analgesia requirements during the intraoperative and postoperative periods. Secondary objectives included the anaesthetic requirement evaluation, measurements of magnesium levels and the potential side-effects.

Twenty-six female dogs were scheduled for elective ovariohysterectomy (OVH). Dexmedetomidine 4 µg/kg and buprenorphine 20 µg/kg were administered intramuscularly for premedication. After cannulation of the cephalic vein meloxicam 0.1 mg/kg was administered intravenously (IV) and magnesium sulfate 50 mg/kg as a loading dose followed by a continuous infusion of 20 mg/kg/h until the end of the surgery was administered IV in Mg group, while the same volume of lactated ringer's was administered in Control group. Induction was accomplished with propofol, anaesthesia was maintained with isoflurane in oxygen, and fentanyl 1 µg/kg IV was administered as rescue analgesia according to autonomic responses. Postoperative pain management included paracetamol 10 mg/kg po BID and meloxicam 0.1 mg/kg po SID for 5 days. Postoperative pain assessments were performed at 1, 2, 4, 8, 12, 18, 24, 36, 48 hours and 3 and 5 days after extubation, utilizing the NRS, the Glasgow pain scale (SF-CMPS) and the 4A-VET. Buprenorphine 10 µg/kg IV was administered as rescue analgesia when pain scores were $\geq 4/10$, $\geq 6/24$, or $\geq 6/18$ for NRS, SF-CMPS and 4A-VET, respectively. Blood samples were obtained pre- and postoperatively for total magnesium concentrations measurement, and side-effects, recovery quality and patella reflexes were also evaluated.

Magnesium administration resulted in lower pain scores 1 hour after extubation compared to placebo group, however, no opioid-sparing effect was observed during the intraoperative or postoperative periods. Furthermore, magnesium exhibited a propofol-sparing but not an isoflurane-sparing effect. Recovery was observed to be prolonged in the Mg group, however no other side-effects were observed.

Intraoperative magnesium administration in dogs submitted to OVH by utilizing a multimodal approach seems to contribute to the final analgesic outcome, while the current dose regimen appeared to be safe. Magnesium impact in dogs may be more obvious in more invasive operations or in opioid-free approaches.

Key words: magnesium sulfate, analgesia, dog, ovariohysterectomy, multimodal analgesia

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	3
Κεφάλαιο 1 Εισαγωγή.....	3
1.1 Περιγραφή θέματος – σημαντικότητα της έρευνας.....	3
1.2 Παρόμοιες δημοσιεύσεις που διαπραγματεύονται το θέμα.....	4
1.2.1 Opioid Free Anaesthesia (OFA) – Opioid-sparing anaesthesia – Opioid-induced hyperalgesia	4
1.2.2 Το μαγνήσιο ως στοιχείο και οι διαταραχές του.....	8
1.2.3 Ιδιότητες της συμπληρωματικής χορήγησης μαγνησίου που έχουν προταθεί.....	11
1.2.4 Μαγνήσιο ως αναλγητικό σε ανθρώπους	15
1.2.5 Μαγνήσιο ως αναλγητικό σε ζώα.....	19
1.2.6 Εκτίμηση του πόνου	22
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	24
Κεφάλαιο 2 Μεθοδολογία.....	24
2.1 Στόχος μελέτης.....	24
2.2 Σχεδιασμός μελέτης.....	24
2.3 Ζώα	25
2.4 Περιγραφή μεθοδολογίας μελέτης και συλλογή δεδομένων	25
2.4.1 Ερευνητικές ομάδες, αναισθητικό πρωτόκολλο, χειρουργείο.....	25
2.4.2 Αξιολόγηση πόνου και επιπέδου ηρέμησης	28
2.4.3 Μετρήσεις συγκεντρώσεων ολικού μαγνησίου ορού	29
2.4.4 Ανεπιθύμητες ενέργειες	29
2.5 Στατιστική ανάλυση	30
Κεφάλαιο 3 Αποτελέσματα.....	31
3.1 Περιγραφή δεδομένων ασθενών	31
3.2 Πρωταρχικοί στόχοι	32
3.2.1 Απαιτήσεις σωστικής αναλγησίας κατά τη διεγχειρητική περίοδο ..	32
3.2.2 Απαιτήσεις σωστικής αναλγησίας κατά τη μετεγχειρητική περίοδο	33
3.2.3 Εκτίμηση μετεγχειρητικού πόνου και επιπέδου ηρέμησης.....	34
3.2.3.1 Κλίμακα της Γλασκώβης (SF-GCPS)	34
3.2.3.2 4A-VET	36
3.2.3.3 NRS	38

3.2.3.4 Επίπεδο ηρέμησης.....	40
3.3 Δευτερογενείς στόχοι	42
3.3.1 Επίπεδα μαγνησίου	42
3.3.2 Απαιτήσεις σε προποφόλη που απαιτήθηκε για εγκατάσταση	42
3.3.3 Απαιτήσεις σε ισοφλουράνιο	43
3.3.4 Μεταβολές των φυσικών παραμέτρων κατά τη διεγχειρητική περίοδο	44
3.3.4.1 Καρδιακή συχνότητα	44
3.3.4.2 Αναπνευστική συχνότητα.....	45
3.3.4.3 Συστολική αρτηριακή πίεση	46
3.3.4.4 Μέση αρτηριακή πίεση	47
3.3.4.5 Διαστολική αρτηριακή πίεση.....	48
3.3.5 Ανάγκη για μηχανικό αερισμό διεγχειρητικά.....	49
3.3.6 Ανεπιθύμητες ενέργειες	49
3.3.7 Ποιότητα ανάνηψης	50
3.3.8 Patella reflex.....	51
Κεφάλαιο 4 Συζήτηση.....	52
4.1 Επίδραση μαγνησίου σε διεγχειρητική αναλγησία.....	54
4.2 Επίδραση μαγνησίου σε μετεγχειρητική αναλγησία	57
4.3 Επίδραση μαγνησίου σε αναισθητικά	70
4.4 Επίπεδα Μαγνησίου – Ανεπιθύμητες Ενέργειες	72
Κεφάλαιο 5 Συμπεράσματα και μελλοντική έρευνα.....	78
Βιβλιογραφία.....	78

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Κεφάλαιο 1 Εισαγωγή

1.1 Περιγραφή θέματος – σημαντικότητα της έρευνας

Τα οπιοειδή αποτελούν τον ακρογωνιαίο λίθο στην αντιμετώπιση του οξέος αλγαισθητικού (nociceptive) ή φλεγμονώδους πόνου, ο οποίος μπορεί να προκύψει ως αποτέλεσμα ιστικής βλάβης (πχ χειρουργική επέμβαση), και έτσι αποτελούν αναπόσπαστο κομμάτι της γενικής αναισθησίας. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες των οπιοειδών, όπως η καταστολή του αναπνευστικού, η ναυτία, ο έμετος, η καθυστερημένη επαναφορά της φυσιολογικής κινητικότητας του γαστρεντερικού, ή ακόμα και η, σύμφωνα με τελευταία δεδομένα, πιθανή ενοχοποίησή τους στην υποτροπή του καρκίνου, πυροδότησαν την ανάγκη για αναζήτηση συμπληρωματικών αναλγητικών τα οποία θα μπορούσαν να βρουν εφαρμογή στην περιεγχειρητική περίοδο^{1,2,3}. Στην ιατρική του ανθρώπου παρατηρείται τελευταία η τάση της μείωσης (opioid-sparing approach) ή ακόμη και αποφυγής της περιεγχειρητικής χρήσης οπιοειδών (opioid-free anesthesia), και η αξιοποίηση αναλγητικών τα οποία δρουν συνεργικά με διαφορετικό τρόπο και σε διαφορετικές περιοχές κατά μήκος της οδού του πόνου στο πλαίσιο της πολυμορφικής αναισθησίας^{1,2}. Τέτοιοι, μη οπιοειδείς αναλγητικοί παράγοντες, είναι η παρακεταμόλη, τα ΜΣΑΦ, οι α₂ αγωνιστές, οι ανταγωνιστές των NMDA υποδοχέων, τα γκαμπαπεντινοειδή, τα αντικαταθλιπτικά, τα γλυκοκορτικοειδή και η λιδοκαΐνη². Το μαγνήσιο συγκεκριμένα, φαίνεται να αποτελεί πολύτιμο συμπληρωματικό εργαλείο της γενικής αναισθησίας συνεισφέροντας σε μειωμένη κατανάλωση οπιοειδών κατά την περιεγχειρητική περίοδο, αλλά και περιορίζοντας τόσο την πιθανότητα εμφάνισης μετεγχειρητικής υπεραλγησίας, όσο και την ένταση των ανεπιθύμητων ενεργειών των οπιοειδών³. Η κτηνιατρική βιβλιογραφία περιλαμβάνει μικρό αριθμό κλινικών δοκιμών σε σκύλους στους οποίους το μαγνήσιο έχει χορηγηθεί ενδοφλέβια⁴⁻⁶, με τα αποτελέσματα για την κλινική συνεισφορά του να είναι διφορούμενα. Η περιεγχειρητική χορήγηση μαγνησίου φαίνεται να είναι αποτελεσματική, ασφαλής και καλά ανεκτή συμπληρωματική αναλγητική θεραπεία, ειδικά όταν ζητούμενο είναι η αποφυγή ή η μειωμένη χρήση των οπιοειδών^{3,7}. Στο πλαίσιο της παρούσας μελέτης λοιπόν θα ελεγχθεί η επίδραση της διεγχειρητικής ενδοφλέβιας χορήγησης μαγνησίου, σε υψηλότερη δόση από αυτή που έχει ήδη μελετηθεί σε σκύλους, στη διεγχειρητική και

μετεγχειρητική αναλγησία, παρακολουθώντας παράλληλα την επίπτωσή της στις συγκεντρώσεις του μαγνησίου στο αίμα. Η προσθήκη του μαγνησίου σε μία αναισθησιολογική προσέγγιση με ελαχιστοποίηση των χρησιμοποιούμενων οπιοειδών, θα βοηθήσει στην καλύτερη κατανόηση του πιθανού ρόλου του μαγνησίου ως συμπληρωματικού αναλγητικού στο πλαίσιο της πολυμορφικής αναισθησίας.

1.2 Παρόμοιες δημοσιεύσεις που διαπραγματεύονται το θέμα

1.2.1 Opioid Free Anaesthesia (OFA) – Opioid-sparing anaesthesia – Opioid-induced hyperalgesia

Τα οπιοειδή για χρόνια αποτελούν αναπόσπαστο κομμάτι στη διαχείριση του πόνου. Αποτελούν ακρογωνιαίό λίθο για την αντιμετώπιση του δριμύ πόνου, του οξέος αλλά και του τελικού σταδίου καρκινικού πόνου, ενώ συνταγογραφούνται συχνά κατά την περιεγχειρητική περίοδο για τη διαχείριση του διεγχειρητικού και του οξέος μετεγχειρητικού πόνου^{1,2}. Διεγχειρητικά, η ενδοφλέβια χορήγηση οπιοειδών επιστρατεύεται για τη συνεργική τους δράση με τα γενικά αναισθητικά στην επίτευξη μιας ισορροπημένης αναισθητικής προσέγγισης αλλά και για την καταστολή των αποκρίσεων του συμπαθητικού, οι οποίες συχνά χρησιμοποιούνται ως (αδροί) δείκτες για την εκτίμηση του επιπέδου της διεγχειρητικής αναλγησίας. Ομοίως, κατά την μετεγχειρητική περίοδο, ενδοφλέβια και από του στόματος οπιοειδή χρησιμοποιούνται για τη διαχείριση του μέτριου και του δριμύ πόνου. Μετά από ένα επώδυνο ερέθισμα, τόσο τα εξωγενή όσο και τα ενδογενή οπιοειδή τροποποιούν τη μετατροπή του επώδυνου ερεθίσματος και την απελευθέρωση διαβιβαστών στο περιφερικό και κεντρικό νευρικό σύστημα².

Ωστόσο, η διεγχειρητική χορήγηση οπιοειδών έχει ενοχοποιηθεί για ανεπιθύμητες ενέργειες όπως η αντοχή στα οπιοειδή (opioid tolerance) και η παράδοξη μετεγχειρητική εμφάνιση υπεραλγησίας (opioid-induced hyperalgesia). Και οι δύο καταστάσεις μπορούν να οδηγήσουν στην αύξηση της έντασης του οξέος μετεγχειρητικού πόνου. Η πρόκληση υπεραλγησίας εξαιτίας της χρήσης οπιοειδών έχει οριστεί ως η παράδοξη κατάσταση ευαισθητοποίησης στον πόνο η οποία προκαλείται μετά από έκθεση στα οπιοειδή για τη διαχείριση του υποκείμενου πόνου^{8,9}. Θεωρείται ότι προκύπτει από νευροπλαστικές μεταβολές στο περιφερικό και κεντρικό νευρικό σύστημα οι οποίες οδηγούν σε ευαισθητοποίηση των μονοπατιών τα οποία ευθύνονται για την πρόκληση μιας προ-αλγεινής κατάστασης (pronociceptive pathways)^{8,10}. Η υπεραλγησία εξαιτίας της χορήγησης οπιοειδών παρατηρήθηκε κατά τον 19^ο αιώνα σε ασθενείς στους οποίους χορηγούνταν μορφίνη,

με τη χορήγησή της να έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση της έντασης του πόνου¹¹. Το δοσολογικό εύρος στο οποίο τα οπιοειδή μπορούν να προκαλέσουν υπεραλγησία μπορεί να ποικίλει. Παρότι σαφώς λιγότερες, υπάρχουν μελέτες όπου η υπεραλγησία διαγνώστηκε σε ασθενείς με χρόνια χορήγηση ακόμη και χαμηλών ή φυσιολογικών δόσεων οπιοειδών¹². Παρόλα αυτά, η αύξηση των δόσεων των οπιοειδών φαίνεται να ενισχύει την πιθανότητα εμφάνισης υπεραλγησίας, κάτι που μπορεί να συμβεί στην οξεία φάση ενός χειρουργικού ερεθίσματος⁹. Ωστόσο, τέτοια περιστατικά φαίνεται να ανταποκρίνονται καλά στην αλλαγή του χορηγούμενου οπιοειδούς, στην παύση της χορήγησης οπιοειδών ή στη χρήση μη οπιοειδών αναλγητικών, όπως η δεξμεδετομιδίνη ή η κεταμίνη^{9,12}. Υπάρχουν δεδομένα ότι η προεγχειρητική χρήση οπιοειδών αποτελεί παράγοντα κινδύνου για εμφάνιση δριμύ μετεγχειρητικού πόνου και τη μετάπτωσή του σε χρόνιο μετεγχειρητικό πόνο^{12,13}. Ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκαν οπιοειδή προεγχειρητικά, φαίνεται να κατανάλωσαν περισσότερα οπιοειδή κατά τη μετεγχειρητική περίοδο, ενώ ακόμη και η χαμηλή προεγχειρητική δόση μορφίνης οδήγησε σε αύξηση της έντασης του πόνου μετεγχειρητικά¹². Η πρόκληση υπεραλγησίας κατά τη μετεγχειρητική περίοδο έχει κυρίως συνδεθεί με τη διεγχειρητική χορήγηση ρεμφεντανύλης, ενώ η φεντανύλη μπορεί να επίσης να προκαλέσει υπεραλγησία σε υψηλές δόσεις^{9,12}.

Δεν υπάρχουν μελέτες οι οποίες να παρουσιάζουν δεδομένα για την εμφάνιση υπεραλγησίας σε μοντέλα σκύλου μετά από συνεχή στάγδην χορήγηση ρεμφεντανύλης ή φεντανύλης κατά τη διάρκεια γενικής αναισθησίας με ισοφλουράνιο ή σεβοφλουράνιο¹⁴, έχει περιγραφεί όμως ένα περιστατικό σε γάτα η οποία παρουσίασε αυξημένη απόκριση στον πόνο ενώ χορηγούνταν οπιοειδή (μεθαδόνη και φεντανύλη) κατά τη μετεγχειρητική περίοδο. Η απόσυρση των χορηγούμενων οπιοειδών είχε ως αποτέλεσμα την άμεση βελτίωση των σκορ του πόνου¹⁵.

Οι πιο κοινές όμως ανεπιθύμητες ενέργειες των οπιοειδών είναι η μετεγχειρητική ναυτία και ο έμετος (PONV), η δυσκοιλιότητα, όπως επίσης και η ποικίλου βαθμού καταστολή του αναπνευστικού. Αυτά μπορούν να επηρεάσουν την ποιότητα της ζωής και την ικανοποίηση του ασθενούς, να αυξήσουν τη νοσηρότητα αλλά και τη διάρκεια της νοσηλείας^{1,2,10}. Μία μελέτη του 2013 αναφέρει ότι σε 319.898 χειρουργικές επεμβάσεις οι οποίες έγιναν σε 380 διαφορετικά νοσοκομεία των ΗΠΑ, στο 12.2% των χειρουργείων παρουσιάστηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες οι οποίες συνδέθηκαν με τη χορήγηση οπιοειδών¹⁶. Επιπλέον, έχει περιγραφεί ότι η χρήση των

οπιοειδών μπορεί να αυξήσει το ρίσκο της μετάστασης και της επανεμφάνισης του καρκίνου¹⁰. Η μορφίνη συγκεκριμένα συσχετίστηκε με διέγερση του πολλαπλασιασμού των κυττάρων του μικροαγγειακού ενδοθηλίου και αγγειογένεση, οδηγώντας στην εξέλιξη του καρκίνου¹⁷.

Τα οπιοειδή έχουν συσχετιστεί με κατάχρηση και εθισμό δημιουργώντας τεράστιο κοινωνικό υγειονομικό θέμα στις ΗΠΑ. Παρόλο που ο εθισμός συνήθως σχετίζεται με τον χρόνιο πόνο, το ρίσκο της εξάρτησης στα οπιοειδή είναι εξίσου υψηλό και για τον οξύ πόνο, καθώς η ανεπαρκής διαχείρισή του μπορεί να οδηγήσει στη μετάπτωσή του σε χρόνια. Η χρήση των οπιοειδών για τη διαχείριση του οξέος πόνου σχετίζεται με αυξημένη πιθανότητα παρατεταμένης χρήσης οπιοειδών, κατάχρηση και υπερδοσία¹.

Εξαιτίας αυτής της κατάστασης, η συνταγογράφηση των οπιοειδών έχει μειωθεί από το 2012, και έχει παρατηρηθεί μία σταδιακή μετάβαση από την opioid-based anesthesia στην opioid-free anesthesia (OFA) μειώνοντας έτσι τη χορήγηση των οπιοειδών κατά την περιεγχειρητική περίοδο¹. Έτσι, στην ιατρική του ανθρώπου παρατηρείται τελευταία η τάση της μείωσης (opioid-sparing approach) ή ακόμη και αποφυγής της περιεγχειρητικής χρήσης οπιοειδών (opioid-free anesthesia), και η αξιοποίηση αναλγητικών τα οποία δρουν συνεργικά με διαφορετικό τρόπο, και σε διαφορετικές περιοχές κατά μήκος του μονοπατιού του πόνου, στα πλαίσια της πολυμορφικής αναισθησίας^{1,2,18}. Επιπλέον, τέτοιες προσεγγίσεις αποτρέπουν τις ανεπιθύμητες ενέργειες που μπορεί να προκληθούν από τη χρήση υψηλότερων δόσεων ενός συγκεκριμένου παράγοντα, και ειδικά των οπιοειδών¹⁸. Σε γενικές γραμμές, τα πρωτόκολλα πολυμορφικής αναλγησίας περιλαμβάνουν τη χρήση διαφόρων αναλγητικών κατά την προεγχειρητική, διεγχειρητική και μετεγχειρητική περίοδο¹. Ποικίλες πολυμορφικές αναλγητικές τεχνικές έχουν επιστρατευτεί και περιλαμβάνουν τη χρήση περιοχικής αναισθησίας (κεντρικοί ή περιφερικοί αποκλεισμοί), συνδυασμούς μη οπιοειδών αναλγητικών ή/και συνδυασμούς οπιοειδών και μη οπιοειδών αναλγητικών^{1,2}. Τέτοιοι, μη οπιοειδείς αναλγητικοί παράγοντες, είναι η παρακεταμόλη, τα ΜΣΑΦ, οι α₂ αγωνιστές, οι ανταγωνιστές των NMDA υποδοχέων, τα γκαμπαπεντινοειδή, τα αντικαταθλιπτικά, τα γλυκοκορτικοειδή και η λιδοκαΐνη^{2,10}. Η χρήση τέτοιων πολυμορφικών στρατηγικών φαίνεται ότι βελτιώνει την ποιότητα της ανάνηψης μειώνοντας την εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών οι οποίες σχετίζονται με τα οπιοειδή, μειώνει τη διάρκεια της νοσηλείας και βελτιώνει την ποιότητα ζωής των ασθενών¹.

Οι τεχνικές της Opioid-free anesthesia (OFA) και της opioid-sparing anesthesia έχουν επιστρατευτεί λοιπόν, για την αποφυγή των ανεπιθύμητων ενεργειών των οπιοειδών. Και οι δύο προσεγγίσεις έχουν φανεί αποτελεσματικές στη μείωση της κατανάλωσης οπιοειδών στην οξεία μετεγχειρητική αναλγητική διαχείριση. Στην OFA, τόσο οι περιφερικές όσο και η κεντρικές οδοί του μονοπατιού του πόνου μπλοκάρονται από φαρμακευτικούς παράγοντες οι οποίοι δρουν σε κανάλια νατρίου, υποδοχείς που συνδέονται με G-πρωτεΐνες (GPCRs), και NMDA υποδοχείς, κάποιοι από τους οποίους διαθέτουν αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες¹⁰.

Μελέτες σε διαφορετικές χειρουργικές επεμβάσεις έχουν δείξει ότι η OFA συνδέεται με μείωση των μετεγχειρητικών απαιτήσεων σε οπιοειδή, των διεγχειρητικών επιπλοκών, των περιστατικών PONV και της διάρκειας νοσηλείας και επιπλέον συνεισφέρει σε ταχύτερες ανανήψεις και γρηγορότερη επιστροφή της φυσιολογικής κινητικότητας του εντέρου^{2,10,19}. Ένα από τα κλειδιά στην εφαρμογή τέτοιων ERAS πρωτοκόλλων αποτελεί η ελαχιστοποίηση της χρήσης οπιοειδών, χωρίς όμως να επηρεάζεται αρνητικά η περιεγχειρητική διαχείριση ή η ποιότητα της ανάνηψης. Αυτή η προσέγγιση προλαμβάνει τις πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες που μπορεί να προκύψουν από τη χρήση υψηλότερων δόσεων ενός μόνο φαρμάκου, και ειδικά των οπιοειδών². Το μαγνήσιο έχει επίσης ενσωματωθεί σε opioid-free και opioid-sparing αναισθητικά πρωτοκόλλα, για την ελαχιστοποίηση ή ακόμη και την αποφυγή της ανάγκης χρήσης των οπιοειδών²⁰.

Όπως συμβαίνει και στην ιατρική του ανθρώπου, έτσι και στην κτηνιατρική τα οπιοειδή έχουν υπάρξει η βάση της αναλγητικής διαχείρισης στην κλινική πράξη²¹. Εξασφαλίζουν αναλγησία για τον μέτριο έως δριμύ πόνο, συνεισφέρουν σε κάποιο βαθμό στο επίπεδο καταστολής του ΚΝΣ μειώνοντας τις απαιτήσεις σε γενικά αναισθητικά, ενώ επιπλέον συνεισφέρουν σημαντικά στην αιμοδυναμική σταθερότητα υπό γενική αναισθησία^{21,22}. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν περιγραφεί περιλαμβάνουν ναυτία, έμετο, δυσφορία, panting (σκύλοι), βραδυκαρδία, έκλυση ισταμίνης (μορφίνη και πεθιδίνη ειδικά μετά από ταχεία ενδοφλέβια χορήγηση), κατακράτηση ούρου (όταν χορηγείται μορφίνη επισκληριδώς) και κάποιου βαθμού καταστολή του αναπνευστικού. Ωστόσο οι έντονες ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν παρουσιαστεί σε υψηλές δόσεις²². Η διεθνής κτηνιατρική κοινότητα, ωστόσο, δεν έχει πάντα πρόσβαση σε οπιοειδή αναλγητικά, κάτι το οποίο θα μπορούσε να έχει αρνητικό αντίκτυπο στην ευζωία και στην περιεγχειρητική αναλγητική διαχείριση των ζώων. Πρόσφατες οδηγίες της Παγκόσμιας Οργάνωσης

Κτηνιατρικής των μικρών ζώων (WSAVA) για την αναγνώριση, την εκτίμηση και τη διαχείριση του πόνου στα ζώα συντροφιάς προτείνουν τεχνικές πολυμορφικής αναλγησίας συμπεριλαμβάνοντας τη χρήση τοπικών αναισθητικών, ΜΣΑΦ και άλλων συμπληρωματικών αναλγητικών, ως εναλλακτικές της χρήσης των οπιοειδών ή στην περίπτωση εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών εξαιτίας της χρήσης των οπιοειδών^{22,23}. Opioid-sparing ή opioid-free αναισθητικά πρωτόκολλα έχουν παρουσιαστεί σε τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες σε γάτες με ενθαρρυντικά αποτελέσματα²², ωστόσο οι αντίστοιχες παρατηρήσεις σε σκύλους έχουν περιοριστεί σε case reports και case series^{21,23,24}.

OFA προσέγγιση παρουσιάστηκε σε μία σειρά 3 περιστατικών σε σκύλους οι οποίοι υποβλήθηκαν σε ωθηκυστερεκτομή επιστρατεύοντας μία πολυμορφική αναισθησιολογική προσέγγιση χρησιμοποιώντας μεδετομιδίνη, κεταμίνη, καρπροφαίνη, παρακεταμόλη και περιοχική αναισθησία με βουπιβακαΐνη (bilateral transversus abdominis plane block-TAP). Το αναισθητικό και αναλγητικό αποτέλεσμα ήταν ικανοποιητικό, με τους συγγραφείς να καταλήγουν ότι η OFA θα μπορούσε να είναι εφαρμόσιμη στην κτηνιατρική επιστήμη²¹. Ωστόσο, δεδομένου ότι πρόκειται για μία τεχνική η οποία δεν χρησιμοποιείται σε ρουτίνα στην κτηνιατρική κλινική πράξη, πρόκληση αποτελεί η επίτευξη ενός ικανοποιητικού επιπέδου αναλγησίας ειδικά σε ασθενείς οι οποίοι υποβάλλονται σε περισσότερο επεμβατικές χειρουργικές επεμβάσεις²³. Σε αυτό το επίπεδο, η OFA φάνηκε να είναι επαρκής τόσο σε σκύλο ο οποίος υποβλήθηκε σε πλάγια θωρακοτομή για λοβεκτομή πνεύμονα²⁴, όσο και σε έναν σκύλο με χρόνια προβολή μεσοσπονδύλιου δίσκου ο οποίος υποβλήθηκε σε πεταλεκτομή²³. Στην τελευταία περίπτωση, ως μέρος μιας πολυμορφικής προσέγγισης, η συνεχής στάγδην χορήγηση δεξμεδετομιδίνης, κεταμίνης και λιδοκαΐνης, η τοπική διήθηση με βουπιβακαΐνη και η μετεγχειρητική χορήγηση παρακεταμόλης και γκαμπαπεντίνης φάνηκε να εξασφαλίζουν ικανοποιητική διεγχειρητική και μετεγχειρητική αναλγησία, χωρίς τη χρήση οπιοειδών²³. Τέλος, οι συγγραφείς προτείνουν την OFA ως μία τεχνική της οποίας η χρήση πιθανώς να γίνει επιτακτική ανάγκη στο μέλλον καθώς η κρίση των οπιοειδών στην ιατρική του ανθρώπου μπορεί να περιορίσει την πρόσβαση στα οπιοειδή για κτηνιατρική χρήση.

1.2.2 Το μαγνήσιο ως στοιχείο και οι διαταραχές του

Το μαγνήσιο είναι το 2^ο πιο άφθονο ενδοκυττάριο κατιόν μεταξύ των κυττάρων του σώματος, μετά το κάλιο, και το 4^ο στοιχείο στον οργανισμό (Ca>K>Na>Mg). Η πλειονότητα του μαγνησίου στον οργανισμό, υπερβαίνοντας το 99% της συνολικής

ποσότητάς του, βρίσκεται ενδοκυτταρικά. Ο πρωταρχικός αποθηκευτικός χώρος είναι οι σκελετικοί μύες και τα οστά, αποτελώντας περίπου το 50-65% του συνολικού μαγνησίου του οργανισμού. Αντίθετα, μικρή ποσότητα μαγνησίου, λιγότερο του 1-2%, βρίσκεται στην συστηματική κυκλοφορία και στον εξωκυττάριο χώρο. Στον ορό του αίματος, το 55-70% βρίσκεται σε ιονισμένη μορφή (η ενεργή του μορφή), το 20-30% είναι συνδεδεμένο με πρωτεΐνες, και το 5-15% είναι σε μορφή συμπλόκων με ανιόντα (κιτρικά, φωσφορικά, διττανθρακικά, γαλακτικά ήθειικά)^{7,20,25,26}. Το πρωταρχικό σημείο απορρόφησης του μαγνησίου φαίνεται να είναι ο ειλεός, αλλά η νήστιδα και το κόλον επίσης συνεισφέρουν σημαντικά στην απορρόφησή του. Οι νεφροί ελέγχουν και ομαλοποιούν την ισορροπία του μαγνησίου, ρυθμίζοντας την επαναρρόφηση ή την απέκκρισή του^{7,25,27,28}.

Φαίνεται να αποτελεί έναν καίριας σημασίας παράγοντα σε ένα ευρύ φάσμα βιολογικών διεργασιών του οργανισμού, όπως ενζυμικές διεργασίες οι οποίες ρυθμίζουν το μεταβολισμό και την σύνθεση των πρωτεϊνών, και η διατήρηση της κυτταρικής ακεραιότητας και λειτουργίας^{7,20,25,26}. Η παρουσία του μαγνησίου είναι απαραίτητη για την πρόληψη της απόπτωσης, ενώ η απουσία του σχετίζεται με τον προγραμματισμένο κυτταρικό θάνατο²⁵. Μεταβολές στην ομοιοστασία του μαγνησίου έχουν συσχετιστεί με αύξηση της νοσηρότητας και θνησιμότητας σε ασθενείς εντατικής θεραπείας, τόσο σε ανθρώπους όσο και σε ζώα²⁵.

Η ακριβής μέτρηση της συνολικής ποσότητας μαγνησίου στον οργανισμό αποτελεί πρόκληση κυρίως λόγω της ενδοκυττάριας παρουσίας και δραστηριότητάς του. Η ποσοτικοποίησή του γίνεται είτε μέσω της μέτρησης του ολικού ή του ιονισμένου μαγνησίου. Προτιμάται η μέτρηση του ιονισμένου του μορφής, σε σχέση με το ολικό μαγνήσιο, ωστόσο φαίνεται ότι οι χαμηλές συγκεντρώσεις ιονισμένου μαγνησίου αντανakλούν χαμηλές συγκεντρώσεις και του ολικού μαγνησίου²⁵.

Μία μελέτη σε σκύλους εντατικής θεραπείας αναφέρει ότι το 54% είχαν υπομαγνησισαίμια και το 13% υπερμαγνησισαίμια στη φάση της προσκόμισης, ενώ μία παρόμοια μελέτη σε γάτες παρατήρησε την παρουσία διαταραχών του μαγνησίου στο 50% των νοσηλευόμενων γατών^{25,29,30}. Οι γάτες στις οποίες παρατηρήθηκαν διαταραχές των επιπέδων του μαγνησίου εμφάνισαν μεγαλύτερη διάρκεια νοσηλείας και μεγαλύτερη θνησιμότητα³⁰.

Υπομαγνησισαίμια

Η παρουσία υπομαγνησισαιμίας συχνά δεν διαγιγνώσκεται σε ασθενείς οι οποίοι υποβάλλονται σε χειρουργικές επεμβάσεις, καθώς οι μετρήσεις των επιπέδων του μαγνησίου δεν αποτελούν ρουτίνα κατά την περιεγχειρητική περίοδο. Η προεγχειρητική νηστεία, το stress του χειρουργείου και η περιεγχειρητική χορήγηση υγρών, τα οποία δεν περιέχουν μαγνήσιο, πιθανώς να συνεισφέρουν σε υπομαγνησισαιμία σε ασθενείς που χειρουργούνται³¹.

Η παρουσία υπομαγνησισαιμίας έχει συσχετιστεί με παρατεταμένη διάρκεια νοσηλείας σε σκύλους, ειλέο σε άλογα μετά από επεμβάσεις κολικού, καθώς και παρατεταμένη διάρκεια νοσηλείας και αυξημένη θνησιμότητα σε γάτες^{25,29,30}. Επιπλέον η παρουσία υπομαγνησισαιμίας σε σκύλους έχει συσχετιστεί με υποκείμενη υπονατρία και υποκαλιαιμία, με την υποκαλιαιμία να ανευρίσκεται στο 31% των υπομαγνησισαιμικών σκύλων²⁹. Παρόλα αυτά, σε 57 γάτες εντατικής νοσηλείας οι διαταραχές των συγκεντρώσεων του μαγνησίου δεν συσχετίστηκαν με διαταραχές του νατρίου, του ασβεστίου ή του χλωρίου³⁰.

Υπερμαγνησισαιμία

Τα συχνότερα αίτια πρόκλησης υπερμαγνησισαιμίας τόσο στους ανθρώπους όσο και στα ζώα είναι η υποκείμενη νεφρική βλάβη, η έμφραξη του ουροποιητικού ή η ιατρογενής πρόκληση υπερμαγνησισαιμίας^{25,27,30}. Γνωστή είναι η ενίσχυση του νευρομυϊκού αποκλεισμού σε αυξημένες συγκεντρώσεις μαγνησίου στον ορό του αίματος, η οποία είναι αποτέλεσμα του ανταγωνισμού των διαύλων ασβεστίου στις προ-συναπτικές νευρικές απολήξεις αποτρέποντας την απελευθέρωση της ακετυλοχολίνης στους κινητικούς νευρώνες³². Η υπερμαγνησισαιμία, οποιασδήποτε αιτιολογίας, μπορεί να οδηγήσει σε πολύ έντονη συμπτωματολογία όπως χαλαρή μυϊκή παράλυση (flaccid muscle paralysis), μείωση ή απώλεια των (νωτιαίων) αντανακλαστικών, καταστολή του αναπνευστικού (επιδείνωση αερισμού), ήπια έως μέτριου βαθμού υπόταση, βραδυκαρδία, διαταραχές της καρδιακής αγωγιμότητας, δερματικό flushing, κώμα και καρδιακή ανακοπή^{20,28}. Έχει αναφερθεί ότι σκύλοι με υπερμαγνησισαιμία ήταν 2.6 φορές πιθανότερο να καταλήξουν λόγω της υποκείμενης παθολογίας σε σχέση με σκύλους οι οποίοι είχαν φυσιολογικά επίπεδα μαγνησίου²⁹. Ειδικότερα, οι επιπτώσεις της υπερμαγνησισαιμίας στο νευρομυϊκό σύστημα (μειωμένα ή απόντα νωτιαία αντανακλαστικά και γενικευμένη αδυναμία των σκελετικών μυών) μπορούν να εμφανιστούν ακόμα και σε ήπια αύξηση των συγκεντρώσεων του μαγνησίου²⁷. Επιπλέον κλινικά σημεία τοξίκωσης κατά τη διάρκεια χορήγησης μαγνησίου, εκτός των παραπάνω, αποτελούν η παρουσία εμέτου

ή/και διάρροιας, ενώ ανωμαλίες στο ηλεκτροκαρδιογράφημα μπορεί να εμφανιστούν όπως παράταση του διαστήματος QT και του διαστήματος PR, εκτός της βραδυκαρδίας^{25,27}. Δύο παλαιότερες μελέτες σε σκύλους επιχείρησαν να εκτιμήσουν την επίδραση της ενδοφλέβιας χορήγησης μαγνησίου σε αιμοδυναμικές παραμέτρους. Στην 1^η μελετήθηκε η ενδοφλέβια χορήγηση 60, 90 και 120 mg/kg μαγνησίου σε 9 σκύλους υπό γενική αναισθησία και παρατηρήθηκε δόσοεξαρτώμενη μείωση της καρδιακής συχνότητας και της αρτηριακής πίεσης, ωστόσο η καρδιακή παροχή δεν φάνηκε να διαφέρει σημαντικά³³. Η ταχεία ενδοφλέβια χορήγηση (σε 10 δευτερόλεπτα) 60 mg/kg μαγνησίου είχε ως αποτέλεσμα έντονη πρόκληση υπερμαγνησιαιμίας (από 1.3 σε 6.3 mg/dL), 1 λεπτό μετά τη χορήγηση, ωστόσο δεν παρατηρήθηκαν αρρυθμίες ή διαταραχές της αγωγιμότητας ακόμη και σε υπερβολικά υψηλές συγκεντρώσεις μαγνησίου (6.3-14.4 mg/dL)³³. Στη 2^η μελέτη, όπου χρησιμοποιήθηκαν 12 σκύλοι υπό γενική αναισθησία, 1 από αυτούς έκανε καρδιακή ανακοπή μετά από ενδοφλέβια χορήγηση 132.4 mg/kg, ενώ τα επίπεδα του μαγνησίου ήταν εξαιρετικά υψηλά, περίπου 51 mg/dL³⁴. Ο χρόνος ημίσειας ζωής μετά από ένα bolus 15.8 mg/kg μαγνησίου ήταν περίπου 13 λεπτά, ενώ μετά τη συνεχή χορήγηση 68 mg/kg για 48 λεπτά ο αντίστοιχος χρόνος ήταν 35 λεπτά³⁴. Παρόλα αυτά, φαίνεται ότι στην περίπτωση της ιατρογενούς πρόκλησης υπερμαγνησιαιμίας, εφόσον σταματήσει η χορήγηση μαγνησίου και η νεφρική λειτουργία είναι φυσιολογική, οι συγκεντρώσεις του μαγνησίου μειώνονται ταχύτατα²⁷. Σε 2 περιστατικά ιατρογενούς πρόκλησης υπερμαγνησιαιμίας σε γάτες (συγκεντρώσεις μαγνησίου 8.47 και 11.28 mg/dL), οι αρνητικές επιπτώσεις στο ΚΝΣ και στο καρδιαγγειακό σύστημα υποχώρησαν περίπου 2 ώρες μετά την παύση της χορήγησης μαγνησίου, ενώ και η κλινική εικόνα είχε σαφή βελτίωση²⁷.

1.2.3 Ιδιότητες της συμπληρωματικής χορήγησης μαγνησίου που έχουν προταθεί

Οι θεραπευτικές προοπτικές των διαλυμάτων μαγνησίου έχουν μελετηθεί σε ασθενείς εντατικής θεραπείας στα πλαίσια της θεραπευτικής διαχείρισης του συνδρόμου επαναιμάτωσης, της ισχαιμίας του μυοκαρδίου, σε ισχαιμικά και αιμορραγικά εγκεφαλικά επεισόδια, της τοξίκωσης από διγοξίνη, της συστηματικής φλεγμονώδους αντίδρασης (SIRS), του βρογχόσπασμου, του τετάνου, σε ασθενείς με θρομβοφιλική διάθεση, σε κρανιοεγκεφαλικές κακώσεις, και στην προεκλαμψία, ενώ επιπλέον, σημαντικός φαίνεται να είναι ο ρόλος του μαγνησίου συμπληρωματικά σε τεχνικές γενικής και τοπικής αναισθησίας^{20,25,32}. Σε αυτές τις περιπτώσεις η χορήγηση μαγνησίου δεν στοχεύει στην αποκατάσταση της έλλειψης μαγνησίου, αλλά στις

ευεργετικές του ιδιότητες σε συγκεκριμένους τύπους κυττάρων²⁵. Φαίνεται να είναι ένα ασφαλές φάρμακο, με σχετικά ευρύ θεραπευτικό εύρος, με τις σοβαρές παρενέργειες λόγω τοξίκωσης να κάνουν την εμφάνισή τους όταν οι συγκεντρώσεις στον ορό του αίματος υπερβούν κατά 5 φορές τις φυσιολογικές συγκεντρώσεις²⁰. Πλέον είναι κοινά αποδεκτό ότι το μαγνήσιο αποτελεί ένα καίριας σημασίας συστατικό και η ανεπάρκεια μαγνησίου έχει ανεπιθύμητες ενέργειες σε ένα ευρύ φάσμα φυσιολογικών λειτουργιών, ενώ η υπομαγνησισαίμια θα πρέπει να αποφεύγεται κατά την περιεγχειρητική περίοδο, σε ασθενείς εντατικής θεραπείας, και ειδικότερα σε διαβητικούς ασθενείς³².

Καρδιαγγειακό σύστημα

Περιγράφοντας μία σειρά από επιπτώσεις του μαγνησίου στο καρδιαγγειακό σύστημα, οι οποίες θα μπορούσαν να είναι ευεργετικής σημασίας ειδικά στους τομείς της αναισθησιολογίας και της εντατικής θεραπείας, είναι η ιδιαίτερα αποτελεσματική αγγειοδιαστολή των αρτηριολίων (arteriol vasolidator) με ελάχιστες ωστόσο αγγειοδιασταλτικές επιπτώσεις στην φλεβική κυκλοφορία, έχοντας ως αποτέλεσμα τη διατήρηση της καρδιακής πλήρωσης και την ενίσχυση της καρδιακής παροχής. Στην περίπτωση αρρυθμιών εξαιτίας της υπερέκκρισης κατεχολαμινών (catecholamine-induced arrhythmias), το μαγνήσιο διατηρεί τη δράση ενός β-αγωνιστή, ενώ επιδεικνύει άριστες α-αδρενεργικές ανταγωνιστικές ιδιότητες σε ζώα και ανθρώπους, αναστρέφοντας την όποια διαστολική δυσλειτουργία. Η μόνη αρρυθμία στην οποία το μαγνήσιο φαίνεται να είναι σταθερά αποτελεσματικό είναι η torsade de pointes, παρόλο που η ανεπάρκεια μαγνησίου φαίνεται να συνεισφέρει στην παρουσία και στη δριμύτητα πολλών ειδών αρρυθμιών, ειδικά μετά από καρδιαγγειακές επεμβάσεις. Αυτή η παρατήρηση ενθάρρυνε τη χρήση του μαγνησίου στη διαχείριση ποικίλων καταστάσεων όπου παρατηρείται απελευθέρωση κατεχολαμινών, όπως ο τέτανος και η αναισθητική διαχείριση του φαιοχρωμοκυτώματος, μετριάζοντας τις καταστροφικές αιμοδυναμικές διαταραχές, εκεί όπου παραδοσιακοί φαρμακευτικοί παράγοντες έχουν αποτύχει^{7,32}. Ένα bolus των 60 mg/kg, επαναλαμβανόμενο μέσα σε 5-10 λεπτά εφόσον αυτό κριθεί απαραίτητο, προσφέρει άμεσο έλεγχο των υπερτασικών επεισοδίων σχετιζόμενων με την έκκριση κατεχολαμινών και φαίνεται να είναι πολύ πιο ασφαλές από τη χρήση β-αδρενεργικών αποκλειστών³². Σε σκύλους, έχει αναφερθεί ότι οι πιο κοινές ανεπιθύμητες ενέργειες στη διεγχειρητική περίοδο χειρουργείων εξαίρεσης φαιοχρωμοκυτώματος είναι η υπέρταση (58%–60%), και οι καρδιακές αρρυθμίες (31%). Η συνεισφορά της χορήγησης μαγνησίου σε

αιμοδυναμική σταθερότητα και στην αντιμετώπιση των οξέων υπερτασικών επεισοδίων σε τέτοια χειρουργεία έχει, επίσης, παρουσιαστεί και σε σκύλους^{35,36}. Επιπλέον φαίνεται να είναι αποτελεσματικό στη διαχείριση της απόκρισης κατά τη διασωλήνωση, περιορίζοντας την απελευθέρωση κατεχολαμινών και μετριάζοντας τις μεταβολές στην αρτηριακή πίεση και στην καρδιακή συχνότητα^{3,7}.

Η υπομαγνησισαίμια είναι συχνή επιπλοκή μετά από καρδιαγγειακές επεμβάσεις, ενώ οι χαμηλές συγκεντρώσεις μαγνησίου σε ασθενείς σε μονάδες εντατικής θεραπείας έχουν συνδεθεί με παράταση της ανάγκης για μηχανικό αερισμό, μεγαλύτερη συχνότητα διαταραχών του καρδιακού ρυθμού και αυξημένη θνησιμότητα²⁰. Ειδικότερα, σε ασθενείς οι οποίοι έχουν υποβληθεί σε αορτοστεφανιαία παράκαμψη, η χορήγηση μαγνησίου έχει οδηγήσει σε διαφορετικά αποτελέσματα. Μία από τις πιο σημαντικές επιπλοκές της καρδιοπνευμονικής παράκαμψης (bypass) αποτελεί η συστηματική φλεγμονώδης αντίδραση (ενεργοποίηση λευκοκυττάρων, μακροφάγων και απελευθέρωση κυτοκινών φλεγμονής) η οποία προκαλείται από την επαφή του αίματος με την επιφάνεια του κυκλώματος του καρδιοπνευμονικού bypass και αυτή η διαδικασία προκαλεί διάχυτη ενεργοποίηση των μονοπατιών της φλεγμονής. Δεδομένου ότι πολλές μελέτες έχουν προτείνει ότι το θειϊκό μαγνήσιο μπορεί να παρουσιάσει αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες σε ένα ευρύ φάσμα περιπτώσεων, η ενδοφλέβια έγχυση θειϊκού μαγνησίου φαίνεται να καταστέλλει μέρος της φλεγμονώδους αντίδρασης μετά από επέμβαση αορτοστεφανιαίας παράκαμψης με καρδιοπνευμονική παράκαμψη (bypass) σε ενήλικους ασθενείς, μειώνοντας τα επίπεδα των προ-φλεγμονωδών κυτοκινών, όπως η ιντερλευκίνη-6 (IL-6) και ο παράγοντας νέκρωσης όγκων άλφα (TNF-α) στον ορό του αίματος μετεγχειρητικά³⁷. Από την άλλη, η αποτελεσματικότητα της χορήγησης μαγνησίου στην πρόληψη του κολπικού ινδισμού, μετά από τέτοιες επεμβάσεις παραμένει αμφιλεγόμενη, όπως έχει αναφερθεί σε πολλές κλινικές δοκιμές και μετα-ανασυνθέσεις²⁰. Σε ένα περιστατικό πάντως εμμένουσας κοιλιακής ταχυκαρδίας, μη ανταποκρινόμενης στη συμβατική διαχείριση με χορήγηση λιδοκαΐνης, σε έναν σκύλο υπό γενική αναισθησία, ο καρδιακός ρυθμός έγινε ξανά φυσιολογικός 20 λεπτά μετά την ενδοφλέβια χορήγηση μαγνησίου³⁸.

Ανοσοποιητικό σύστημα

Ο ρόλος του μαγνησίου ως ρυθμιστικού παράγοντα του ανοσοποιητικού συστήματος φαίνεται να είναι καθοριστικός. Το μαγνήσιο, και πιο συγκεκριμένα η έλλειψη μαγνησίου, φαίνεται να διαδραματίζει καθοριστικό ρόλο και να συνδέεται με

ανεπιθύμητες επιπτώσεις στο ανοσοποιητικό σύστημα (μειώνοντας την απόκριση του ανοσοποιητικού), στην παρουσία υποκλινικής ή συστηματικής φλεγμονής (αφενός αυξάνοντας τους δείκτες φλεγμονής και αφετέρου αυξάνοντας τη θνησιμότητα σε σηπτικούς ασθενείς), στην αύξηση του οξειδωτικού stress, αλλά και στην παθοφυσιολογία της καρκινογένεσης. Η βελτιστοποίηση λοιπόν της ομοιοστασίας του μαγνησίου ως θεραπευτική προσέγγιση φαίνεται να συνεισφέρει σε όλα τα παραπάνω^{20,26}. Πλειάδα μελετών έχει περιγράψει ότι ακόμη και η παρουσία μέτριας ή υποκλινικής υπομαγνησιαιμίας συνεισφέρει σημαντικά σε χρόνια υποβόσκουσα φλεγμονή. Η ενεργοποίηση των λευκοκυττάρων και των μακροφάγων, η απελευθέρωση κυτοκινών φλεγμονής και πρωτεϊνών της οξείας φάσης, και η υπέρμετρη παραγωγή ελεύθερων ριζών αποτελούν μέρος αυτής της φλεγμονώδους αντίδρασης. Εξάλλου, η συμπληρωματική χορήγηση μαγνησίου φάνηκε να μειώνει τα επίπεδα της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης (CRP)²⁰. Επιπλέον, έχει φανεί ότι τα T-λεμφοκύτταρα, τα οποία διαδραματίζουν καθοριστικό ρόλο στην καταπολέμηση των καρκινικών κυττάρων αλλά και των παθογόνων παραγόντων, απαιτούν επαρκείς συγκεντρώσεις μαγνησίου προκειμένου να εντοπίσουν αποτελεσματικά, να ενεργοποιηθούν και τελικά να εξοντώσουν τα παθογόνα. Είναι γνωστό ότι η παρουσία φλεγμονής συνδέεται με την καρκινογένεση, και στα αρχικά στάδια του καρκίνου, διαμεσολαβητές της φλεγμονής μπορούν να προάγουν τη διήθηση και τη μετάσταση του καρκίνου. Η ανεπάρκεια του μαγνησίου μπορεί να οδηγήσει σε ενεργοποίηση του παράγοντα νέκρωσης όγκων (TNF), καθώς επίσης και της ιντερλευκίνης-1 (IL-1) και της ιντερλευκίνης-6 (IL-6), οι οποίες μπορούν να συνεισφέρουν στην εξάπλωση των καρκινικών κυττάρων. Η χορήγηση μαγνησίου λοιπόν, μπορεί να έχει προστατευτική δράση εναντίον συγκεκριμένων τύπων καρκίνου στα πρώιμα στάδια της καρκινογένεσης, ενώ φαίνεται να ασκεί θετική αλληλεπίδραση, δρώντας συνεργικά, με αντι-καρκινικούς φαρμακευτικούς παράγοντες²⁶.

Αναπνευστικό σύστημα

Το μαγνήσιο μπορεί να προκαλέσει βρογχοδιαστολή και να μειώσει την ένταση της φλεγμονής μπλοκάροντας τους διαύλους ασβεστίου²⁰. Υπάρχουν αναφορές οι οποίες επισημαίνουν μία συσχέτιση μεταξύ των χαμηλών επιπέδων μαγνησίου και της δριμύτητας των συμπτωμάτων από την COVID-19. Αυτή η παρατήρηση έχει οδηγήσει ορισμένους συγγραφείς στην υπόθεση ότι η έλλειψη μαγνησίου θα μπορούσε να επιδεινώσει την προκαλούμενη από τον SARS-CoV-2 φλεγμονή και να

συνεισφέρει στην εξέλιξη της νόσου. Επιπλέον, η επιστράτευση του μαγνησίου αποτελεί σήμερα μέρος της κλινικής διαχείρισης του οξέος και εμμένουστος άσθματος, παρότι ο ακριβής ρόλος του στη διαχείριση της ασθματικής κρίσης δεν έχει κατανοηθεί πλήρως²⁰.

Προεκλαμψία-Εκλαμψία

Μαιευτικές έρευνες αποδεικνύουν, πέραν πάσης αμφιβολίας, ότι το μαγνήσιο ήταν το καλύτερο φάρμακο για την πρόληψη και την αντιμετώπιση των σπασμών λόγω εκλαμψίας, με το μηχανισμό ωστόσο να παραμένει άγνωστος. Οι μηχανισμοί που έχουν προταθεί για να εξηγήσουν αυτόν τον βαθμό αποτελεσματικότητας περιλαμβάνουν την αγγειοδιαστολή των αρτηριολίων του εγκεφάλου, την προστασία του αιματο-εγκεφαλικού φραγμού και ποικίλες αντιεπιληπτικές ιδιότητες. Το μαγνήσιο λοιπόν παραμένει ιδιαίτερα ασφαλές και αποτελεσματικό στη διαχείριση της προεκλαμψίας συγκριτικά με τα κοινά αντιεπιληπτικά και τους αγγειοδιασταλτικούς παράγοντες για την πρόληψη των σπασμών³².

Κρανιοεγκεφαλικές κακώσεις

Η χορήγηση μαγνησίου φαίνεται να έχει προστατευτικές ιδιότητες σε ανθρώπους και σε εργαστηριακά μοντέλα τραυματικής εγκεφαλικής βλάβης. Φαίνεται να μειώνει σημαντικά τη θνησιμότητα και το βαθμό εγκεφαλικού οιδήματος²⁵. Σε ασθενείς με κρανιοεγκεφαλικές κακώσεις, έχει φανεί ότι τόσο η υπομαγνησιαιμία όσο και η υπερμαγνησιαιμία συσχετίστηκαν με μεγαλύτερη θνησιμότητα²⁰.

Τέτανος

Στον τέτανο διαδραματίζεται απελευθέρωση κατεχολαμινών, στα πλαίσια της δυσλειτουργίας του αυτόνομου νευρικού συστήματος. Η χορήγηση μαγνησίου συσχετίστηκε με μείωση των συγκεντρώσεων της επινεφρίνης, νορεπινεφρίνης και δοπαμίνης ενώ δεν συσχετίστηκε με ανεπιθύμητες ενέργειες²⁵. Σε σκύλους, η χορήγηση μαγνησίου συμπληρωματικά με το συμβατικό θεραπευτικό πρωτόκολλο παρείχε περαιτέρω μυϊκή χάλαση, χωρίς να παρατηρούνται ανεπιθύμητες ενέργειες³⁹.

1.2.4 Μαγνήσιο στον πόνο ως αναλγητικό σε ανθρώπους

Νευροφυσιολογικές μελέτες καταδεικνύουν ότι το μαγνήσιο αποτελεί ένα φυσιολογικό και φαρμακολογικό αναστολέα των NMDA υποδοχέων. Εφόσον ο ρόλος των NMDA υποδοχέων στην αντίληψη του πόνου είναι ξεκάθαρος, παρατηρείται αυξανόμενη χρήση του μαγνησίου στη διαχείριση τόσο του οξέος όσο και του

χρόνιου πόνου³². Ο μηχανισμός του μαγνησίου στην διαχείριση του πόνου είναι κυρίως μέσω της δράσης του ως ανταγωνιστής των NMDA υποδοχέων, οι οποίοι εμπλέκονται στην μετατροπή του πόνου. Οι NMDA υποδοχείς είναι μεμβρανώδεις ηλεκτροευαίσθητοι διάλυτοι ιόντων στο ΚΝΣ οι οποίοι επιτρέπουν την είσοδο ιόντων νατρίου και ασβεστίου και την έξοδο ιόντων καλίου. Σε κατάσταση ηρεμίας, το μαγνήσιο μπλοκάρει τους NMDA υποδοχείς, εμποδίζοντας την είσοδο ιόντων ασβεστίου. Η απελευθέρωση γλουταμινικού και νευροδιαβιβαστών μπορεί να εκπολώσει τη μεμβράνη και να ανοίξει το κανάλι του NMDA υποδοχέα. Το άνοιγμα του διαύλου των NMDA υποδοχέων και η αύξηση της ενδοκυττάριας συγκέντρωσης ασβεστίου συνεισφέρουν στην κεντρική ευαισθητοποίηση και στο φαινόμενο “wind up” τα οποία διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στους μηχανισμούς του χρόνιου πόνου. Το μαγνήσιο λοιπόν, ως ανταγωνιστής των NMDA υποδοχέων, φαίνεται να εμποδίζει την εγκατάσταση της κεντρικής ευαισθητοποίησης και την ενίσχυση του πόνου^{7,10,40}. Έχουν διενεργηθεί μελέτες στις οποίες η ενδοφλέβια χορήγηση μαγνησίου έχει παρουσιάσει ευεργετικά αποτελέσματα σε ημικρανίες, σε ενδοκοιλιακό πόνο, σε περιφερική νευροπάθεια και στο σύνδρομο σύμπλοκου περιοχικού πόνου (CRPS)^{7,40}. Παρ' όλα αυτά, εφόσον το μαγνήσιο φαίνεται ότι δεν διαπερνά τον αιματο-εγκεφαλικό φραγμό στον άνθρωπο, δεν είναι πολύ ξεκάθαρο αν το θεραπευτικό του αποτέλεσμα σχετίζεται με ανταγωνισμό των NMDA υποδοχέων στο ΚΝΣ, στο ραχιαίο κέρασ του νωτιαίου μυελού ή στην περιφέρεια¹⁸. Επιπλέον, το μαγνήσιο δε φαίνεται να διαθέτει πρωταρχική αναλγητική δράση, ωστόσο φαίνεται να έχει αξία ως δευτερογενές συμπληρωματικό αναλγητικό, ενισχύοντας τη δράση περισσότερο καταξιωμένων αναλγητικών παραγόντων³².

Στην ανθρώπινη βιβλιογραφία το μαγνήσιο χορηγείται ενδοφλέβια σε δόση 30-50 mg/kg bolus, ως δόση φόρτισης, και ακολουθείται από συνεχή στάγδην χορήγηση 6-20 mg/kg/h μέχρι το τέλος της χειρουργικής επέμβασης ή για έως 4 ώρες μετά το αρχικό bolus φόρτισης, όταν στόχος είναι η αναλγητική διαχείριση κατά την περιεγχειρητική περίοδο. Η απορρόφηση ύστερα από ενδοφλέβια χορήγηση φαίνεται να είναι ταχύτατη και το όποιο αναλγητικό αποτέλεσμα φαίνεται να είναι άμεσο, με διάρκεια περίπου 30 λεπτών⁷. Η ενδοφλέβια χορήγηση μαγνησίου είναι αποδεκτό ότι αποτελεί αποτελεσματική συμπληρωματική αγωγή για τη μείωση των απαιτήσεων σε οπιοειδή, ιδιαίτερα αποτελεσματική σε ασθενείς με αντοχή στα οπιοειδή ή όταν υπάρχουν ενστάσεις σχετικά με τη χρήση των οπιοειδών^{3,7,18,40,41}. Όσον αφορά την περιεγχειρητική περίοδο, η ενδοφλέβια χορήγηση μαγνησίου έχει μειώσει τα επίπεδα μετεγχειρητικού πόνου και τη μετεγχειρητική κατανάλωση οπιοειδών, είτε

χορηγούμενο ως bolus είτε ακολουθούμενο από CRI^{3,7,40}, χωρίς όμως να φαίνεται ότι υπερτερεί το ένα έναντι του άλλου^{18,41,42}.

Η πρώτη τυχαιοποιημένη μελέτη (RCT) η οποία κατέληξε σε θετική επίδραση της συμπληρωματικής χορήγησης μαγνησίου δημοσιεύτηκε το 1996⁴³. Οι ασθενείς κατανάλωσαν λιγότερη μορφίνη στις πρώτες 48 ώρες μετά το χειρουργείο, ένα φαινόμενο το οποίο ήταν εντονότερο τις πρώτες 6 ώρες μετεγχειρητικά. Η συνολική κατανάλωση μορφίνης ήταν κατά 30% μικρότερη στις πρώτες 48 ώρες στους ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε μαγνήσιο⁴³.

Ανασκοπήσεις έχουν τεκμηριώσει τη συμπληρωματική χορήγηση μαγνησίου στα πλαίσια της πολυμορφικής αναλγησίας για τη μείωση της έντασης του μετεγχειρητικού πόνου, τις πρώτες 24 ώρες μετεγχειρητικά^{41,42}. Η πρώτη συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας και μετά-ανάλυση για την εκτίμηση του αναλγητικού αποτελέσματος της χορήγησης μαγνησίου σε 1461 ασθενείς οι οποίοι υποβλήθηκαν σε διάφορες χειρουργικές επεμβάσεις αποκάλυψε ότι η περιεγχειρητική ενδοφλέβια χορήγηση μαγνησίου συνεισέφερε σε μειωμένη χρήση οπιοειδών κατά την περιεγχειρητική περίοδο χωρίς σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες⁴¹. Ανεξάρτητα από τον τρόπο χορήγησης (bolus, bolus and continuous infusion, or infusion), η περιεγχειρητική χορήγηση μαγνησίου μείωσε την κατανάλωση μορφίνης κατά 24.4% τις πρώτες 24 ώρες μετεγχειρητικά⁴¹. Σε μία μετά-ανάλυση (20 τυχαιοποιημένες μελέτες-1257 ασθενείς) από τον De Oliveira και συνεργάτες⁴², η μετεγχειρητική κατανάλωση μορφίνης ήταν χαμηλότερη κατά 24.4% στους ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε μαγνήσιο ενώ τα σκορ πόνου στις 24 ώρες μετεγχειρητικά ήταν επίσης χαμηλότερα. Bolus και συνεχής στάγδην χορήγηση αποδείχτηκαν το ίδιο αποτελεσματικά⁴². Με βάση τα αποτελέσματά τους προτείνουν τη χορήγηση μαγνησίου ως συμπληρωματικό αναλγητικό για τη μείωση του μετεγχειρητικού πόνου. Μία μεταγενέστερη μετα-ανάλυση σε ασθενείς οι οποίοι υποβλήθηκαν σε μη καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις έδειξε ότι η συμπληρωματική χορήγηση μαγνησίου προεγχειρητικά ή διεγχειρητικά είχε ως αποτέλεσμα τη μείωση της κατανάλωσης μορφίνης κατά τη μετεγχειρητική περίοδο (σχεδόν 5 mg διαφορά τις πρώτες 24 ώρες μετεγχειρητικά)³¹. Παρόμοια αποτελέσματα καταδεικνύει και μία αναδρομική μελέτη του 2021. Ο Di Benedetto και συνεργάτες¹⁰, αναφέρουν μείωση των επιπέδων του μετεγχειρητικού πόνου 24 ώρες μετά τη χειρουργική επέμβαση, μείωση των απαιτήσεων σωστικής αναλγησίας αλλά και της μετεγχειρητικής ναυτίας και του εμέτου, χρησιμοποιώντας μία αναισθητική προσέγγιση χωρίς τη χρήση οπιοειδών

(OFA approach), βασιζόμενη στη συνεχή στάγδην χορήγηση κεταμίνης και μαγνησίου, συγκριτικά με τη συνεχή στάγδην χορήγηση ρεμιφεντανύλης. Από την άλλη, μία τυχαιοποιημένη μελέτη του ίδιου έτους δεν κατάφερε να αποδείξει την αναλγητική υπεροχή της διεγχειρητικής χορήγησης μαγνησίου συγκριτικά με τη χορήγηση ρεμιφεντανύλης σε TIVA, με διατήρηση της γενικής αναισθησίας με προποφόλη. Η χορήγηση μαγνησίου έδειξε αποτελεσματικότητα στον έλεγχο της αλγαισθησίας και των αποκρίσεων του αυτόνομου νευρικού συστήματος διεγχειρητικά, ωστόσο στο 36% των ασθενών της ομάδας του μαγνησίου απαιτήθηκε η χορήγηση σωστικής αναλγησίας με φεντανύλη διεγχειρητικά σε σχέση με την ομάδα της ρεμιφεντανύλης όπου σε κανέναν ασθενή δεν χορηγήθηκε σωστική αναλγησία³. Σχετικά με τη μετεγχειρητική αναλγησία, δεν φάνηκε να υπάρχουν διαφορές μεταξύ των 2 ομάδων στα επίπεδα του μετεγχειρητικού πόνου.

Από τις μελέτες οι οποίες εκτίμησαν τις ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με τη χορήγηση του μαγνησίου, δεν παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά σε σχέση με την ένταση της καταστολής ή την παρουσία υπότασης. Παρότι η βραδυκαρδία ήταν το πιο κοινό σύμπτωμα μετά τη χορήγηση μαγνησίου, δεν υπήρχαν αναφορές για εμμένουσα αιμοδυναμική αστάθεια ή βραδυκαρδία η οποία δεν ανταποκρίθηκε στην 1^η γραμμής φαρμακολογική αντιμετώπιση⁴¹. Στη μελέτη του Tramer και συνεργατών⁴³, σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία η απέκκριση του μαγνησίου ήταν ταχεία, ενώ αιμοδυναμικά, οι ασθενείς στην ομάδα του μαγνησίου δεν είχαν σημαντικές διαφορές σε σχέση με την ομάδα των μαρτύρων ούτε κατά τη διεγχειρητική, ούτε κατά την μετεγχειρητική περίοδο. Στη μετα-ανάλυση του Ng και των συνεργατών³¹, οι 11 από τις 13 τυχαιοποιημένες μελέτες έδειξαν ότι τα επίπεδα του μαγνησίου, στην ομάδα που χορηγήθηκε μαγνήσιο, ήταν σημαντικά υψηλότερα σε σχέση με τις φυσιολογικές συγκεντρώσεις. Τα περιστατικά shivering ήταν σημαντικά χαμηλότερα στο γκρουπ του μαγνησίου, και παρόλο που τα επίπεδα μαγνησίου ήταν σημαντικά υψηλότερα, δεν υπήρχαν σημαντικές διαφορές στα περιστατικά μετεγχειρητικής ναυτίας, εμέτου και βραδυκαρδίας³¹. Τέλος, σε πρόσφατη τυχαιοποιημένη μελέτη, στο 60% των ασθενών στην ομάδα της ρεμιφεντανύλης απαιτήθηκε παρέμβαση για τη διόρθωση της υπότασης σε αντίθεση με το 13% των ασθενών στην ομάδα του μαγνησίου, δείχνοντας ότι η διεγχειρητική χορήγηση μαγνησίου στα πλαίσια της TIVA συντέλεσε σε μεγαλύτερη αιμοδυναμική σταθερότητα³.

Ο περιορισμός, κατά το δυνατό, της διάρκειας της ενδοφλέβιας χορήγησης του μαγνησίου έχει προταθεί για την πρόληψη των υπερβολικά υψηλών συγκεντρώσεων μαγνησίου κατά την περιεγχειρητική περίοδο³.

1.2.5 Μαγνήσιο ως αναλγητικό σε ζώα

Η κτηνιατρική βιβλιογραφία περιλαμβάνει κλινικές δοκιμές σε σκύλους^{4-6,44-47}, πρόβατα⁴⁸, αίγες⁴⁹ και βοοειδή⁵⁰ οι οποίες επιχειρούν να διερευνήσουν την επίδραση της χορήγησης μαγνησίου κατά την περιεγχειρητική περίοδο, με τα αποτελέσματα ωστόσο να είναι διφορούμενα.

Στο σκύλο, το μαγνήσιο έχει χορηγηθεί ενδοφλεβίως τόσο σε τυχαιοποιημένες μελέτες⁴⁻⁶ όσο και σε μεμονωμένα περιστατικά^{35,36}, επισκληριδίως ή υπαραχνοειδώς⁴⁴⁻⁴⁶ και ενδοπεριτοναϊκά⁴⁷. Όσον αφορά την ενδοφλέβια χορήγηση, έχουν χρησιμοποιηθεί δόσεις 45-50 mg/kg ως bolus φόρτισης, ακολουθούμενες από συνεχή στάγδην χορήγηση 12-15 mg/kg/h. Πιο συγκεκριμένα, οι Anagnostou και συνεργάτες⁴ χρησιμοποίησαν 50 mg/kg ως δόση εφόδου και ακολούθως 12 mg/kg/h, οι Rioja και συνεργάτες⁵ χρησιμοποίησαν 50 mg/kg και ακολούθως 15 mg/kg/h, ενώ οι Johnson και συνεργάτες⁶ χρησιμοποίησαν 45 mg/kg bolus, ακολουθούμενο από συνεχή στάγδην χορήγηση 15 mg/kg/h. Σε 2 περιστατικά όπου το μαγνήσιο επιστρατεύτηκε στο αναισθητικό πλάνο στα πλαίσια μιας πολυμορφικής προσέγγισης για την περιεγχειρητική διαχείριση της εξαίρεσης φαιοχρωμοκυτώματος χορηγήθηκε αφενός με αρχικό bolus 50 mg/kg ακολουθούμενο από συνεχή χορήγηση 15 mg/kg/h, συμπληρωματικά στην περιεγχειρητική διαχείριση με τοπική αναισθησία, συνεχή στάγδην χορήγηση δεξμεδετομιδίνης, παρακεταμόλη και γκαμπαπεντίνη³⁵, και αφετέρου με 3 bolus των 10, 20 και 10 mg/kg (συνολικά 40 mg/kg) τα οποία ακολούθησε συνεχής στάγδην χορήγηση 15 mg/kg/h³⁶. Δεν υπάρχουν προτεινόμενες δόσεις μαγνησίου για ενδοφλέβια χορήγηση για τη διαχείριση της αναλγησίας στο σκύλο, ενώ αυτές που έχουν χρησιμοποιηθεί σε αντίστοιχες μελέτες έχουν βασιστεί στις προτεινόμενες δόσεις για τον άνθρωπο. Τέλος, σε αίγες, το μαγνήσιο χορηγήθηκε με ενδοφλέβια δόση εφόδου 50 mg/kg ακολουθούμενο από συνεχή στάγδην χορήγηση 10 mg/kg/h⁴⁹.

Σε σχέση με τις υπόλοιπες οδούς χορήγησης που αναφέρει η βιβλιογραφία σε σκύλους, το μαγνήσιο έχει χορηγηθεί επισκληριδίως ή υπαραχνοειδώς σε δόσεις 2-2.5 mg/kg σε συνδυασμό με ροπιβακαΐνη⁴⁴⁻⁴⁶ και ενδοπεριτοναϊκά σε δόση 20 mg/kg μαζί με ροπιβακαΐνη⁴⁷. Η επισκληρίδια οδός χορήγησης του μαγνησίου έχει αναφερθεί και σε πρόβατα⁴⁸ και βοοειδή⁵⁰.

Δεν έχουν αξιολογήσει όμως όλες οι παραπάνω το αναλγητικό αποτέλεσμα της χορήγησης μαγνησίου^{6,49}, ενώ από αυτές που επιχείρησαν να μελετήσουν την επίδραση του μαγνησίου στην αναλγησία, κάποιες δεν πραγματοποιήθηκαν υπό κλινικές συνθήκες ενός χειρουργικού επώδυνου ερεθίσματος^{44,48,50}.

Μελέτες στις οποίες παρατηρήθηκε η επίδραση της χορήγησης του μαγνησίου στην περιεγχειρητική αναλγησία, αξιολογούσαν τις απαιτήσεις σωστικής αναλγησίας κατά τη διεγχειρητική^{4,45-47} και μετεγχειρητική περίοδο^{4,5,45-47}, χρησιμοποιούσαν κλίμακες για την αξιολόγηση του μετεγχειρητικού πόνου^{4,5,45-47}, ενώ σε μία μελέτη έγινε επιπλέον χρήση αλγομέτρου (von Frey device) μετεγχειρητικά⁴⁷. Σε 2 τυχαιοποιημένες μελέτες σε 46 και 16 σκύλους αντίστοιχα οι οποίοι υποβλήθηκαν σε ωοθηκυστερεκτομή (ΩΥΕ), η ενδοφλέβια χορήγηση μαγνησίου δεν φάνηκε να προσφέρει κάποιο κλινικό πλεονέκτημα^{4,5}. Οι Anagnostou και συνεργάτες⁴ παρατήρησαν ότι δεν υπήρχαν διαφορές στη σωστική αναλγησία κατά τη διεγχειρητική και μετεγχειρητική περίοδο μεταξύ των σκύλων στους οποίους χορηγήθηκε προεγχειρητικά και διεγχειρητικά ενδοφλέβια θειϊκό μαγνήσιο (50 mg/kg IV ακολουθούμενο από συνεχή στάγδην χορήγηση 12 mg/kg/h) και της ομάδας των μαρτύρων, όμως η αξιολόγηση της αναλγησίας δεν αποτελούσε πρωταρχικό στόχο της μελέτης τους. Στην ίδια κατεύθυνση, οι Rioja και συνεργάτες⁵ διερεύνησαν την επίδραση της διεγχειρητικής ενδοφλέβιας χορήγησης μαγνησίου (50 mg/kg IV, CRI 15 mg/kg/h) στη μετεγχειρητική αναλγησία χωρίς πάλι να παρατηρηθεί κάποιου βαθμού συνεισφορά, με τους σκύλους των 2 ομάδων να έχουν παρόμοια σκορ με βάση την αξιολόγηση κλιμάκων για την εκτίμηση της μετεγχειρητικής αναλγησίας.

Όταν όμως το μαγνήσιο χορηγήθηκε επισκληριδίως, υπαραχνοειδώς, ή ενδοπεριτοναϊκά τα αποτελέσματα ήταν λίγο διαφορετικά. Σε μία μελέτη αυτοσύγκρισης (crossover design) σε 6 σκύλους πειραματόζωα η επισκληρίδια έγχυση μαγνησίου (2.5 mg/kg), μόνο του ή σε συνδυασμό με μορφίνη, έδειξε παρόμοιας έντασης αναλγησία με την έγχυση μορφίνης, ωστόσο η συγχορήγηση των δύο δεν οδήγησε σε ενίσχυση της δράσης της μορφίνης. Οι συνθήκες όμως της συγκεκριμένης μελέτης δεν ήταν χειρουργικές, αλλά η αξιολόγηση της επίδρασης στην αναλγησία πραγματοποιήθηκε με τη χρήση αλγομέτρου (von Frey device)⁴⁴. Σε επίπεδο χειρουργικού επώδυνου ερεθίσματος, οι Adami και συνεργάτες⁴⁵ διερεύνησαν την επίδραση της υπαραχνοειδούς χορήγησης μαγνησίου (2 mg/kg) ως συμπληρωματικό αναλγητικό της ροπιβακαΐνης σε σχέση με την υπαραχνοειδή χορήγηση μόνο ροπιβακαΐνης, σε μια τυχαιοποιημένη μελέτη σε 20 σκύλους οι οποίοι

υποβλήθηκαν σε χειρουργεία αποκατάστασης της ρήξης πρόσθιου χιαστού (TPLO). Η ομάδα του μαγνησίου κατανάλωσε λιγότερη φεντανύλη διεγχειρητικά και παρουσίασε χαμηλότερα σκορ πόνου κατά τη μετεγχειρητική περίοδο, ωστόσο η σωστική αναλγησία μετεγχειρητικά δεν διέφερε σημαντικά. Η ίδια επιστημονική ομάδα, χρησιμοποιώντας τις ίδιες δόσεις μαγνησίου και τοπικού αναισθητικού (επισκληρίδια έγχυση μαγνησίου 2 mg/kg συμπληρωματικά της ροπιβακαΐνης) σε τυχαιοποιημένη μελέτη σε 20 σκύλους οι οποίοι υποβλήθηκαν σε αρθροπλαστική ισχίου, δεν παρατήρησε κανένα πλεονέκτημα από τη χορήγηση μαγνησίου αξιολογώντας τις απαιτήσεις για σωστική αναλγησία διεγχειρητικά ή μετεγχειρητικά, και τα σκοραρίσματα πόνου⁴⁶. Τέλος, οι Gomes και συνεργάτες⁴⁷ διερεύνησαν την χορήγηση μαγνησίου με ενδοπεριτοναϊκή έγχυση (20 mg/kg) μαζί με ροπιβακαΐνη σε τυχαιοποιημένη μελέτη σε 45 σκύλους οι οποίοι υποβλήθηκαν σε ΩΥΕ. Η ενδοπεριτοναϊκή έγχυση μαγνησίου συντέλεσε σε χαμηλότερη σωστική αναλγησία διεγχειρητικά, ωστόσο δεν φάνηκε κάποια επίδραση στην εκτίμηση του πόνου κατά τη μετεγχειρητική περίοδο.

Επιπλέον, κάποιες μελέτες εξέτασαν την επίδραση της ενδοφλέβιας χορήγησης του μαγνησίου στις διεγχειρητικές απαιτήσεις σε αναισθητικά κατά τη διάρκεια της γενικής αναισθησίας. Διφορούμενα ήταν τα αποτελέσματα που έχουν αναφερθεί για την επίδραση της ενδοφλέβιας χορήγησης θειϊκού μαγνησίου στις απαιτήσεις σε γενικά αναισθητικά σε σκύλους οι οποίοι υποβλήθηκαν σε ΩΥΕ (50 mg/kg δόση εφόδου ακολουθούμενη από CRI 12 ή 15 mg/kg/h)^{4,5}. Οι Anagnostou και συνεργάτες⁴ αναφέρουν χαμηλότερες απαιτήσεις σε πεντοθάλη για τη διασωλήνωση της τραχείας και σε αλοθάνιο για τη διατήρηση της αναισθησίας στην ομάδα του μαγνησίου, ενώ αντίθετα, οι Rioja και συνεργάτες⁵ δεν παρατήρησαν κάποια επίδραση στις συγκεντρώσεις του ισοφλουρανίου που απαιτήθηκαν για τη διατήρηση της αναισθησίας. Το ίδιο παρατηρήθηκε και σε μελέτη αυτοσύγκρισης (crossover study) σε 6 σκύλους όπου η ενδοφλέβια χορήγηση μαγνησίου (45 mg/kg, CRI 15 mg/kg/h) δεν παρείχε κάποιο κλινικό πλεονέκτημα ως συμπληρωματικό αναισθητικό, αφού δεν φάνηκε να μειώνει τις απαιτήσεις σε σεβοφλουράνιο ή να ενισχύει τις αναισθητικές ιδιότητες της προποφόλης όταν χορηγήθηκαν μαζί με το σεβοφλουράνιο⁶. Τέλος, σε αίγες, η ενδοφλέβια χορήγηση μαγνησίου (50mg/kg, CRI 10mg/kg/h), πάλι δεν φάνηκε να μειώνει τη MAC του ισοφλουρανίου⁴⁹.

Στις περισσότερες μελέτες, ανεξάρτητα αν αποτελούσαν πρωταρχικούς ή δευτερογενείς στόχους, γινόταν παρατήρηση των πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών

που μπορούσαν να προκύψουν λόγω της χορήγησης του μαγνησίου ή/και της πιθανότητας πρόκλησης υπερμαγνησιαμίας παρακολουθώντας τα επίπεδα του μαγνησίου στο αίμα κατά την περιεγχειρητική περίοδο. Μετά από ενδοφλέβια χορήγηση μαγνησίου παρατηρήθηκε ναυτία σε 6 σκύλους και έμετος σε 2 από αυτούς 1-2 λεπτά μετά τη χορήγηση στη φάση της εγκατάστασης, χωρίς ωστόσο να παρατηρηθούν άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες όπως υπόταση ή διαταραχές της αγωγιμότητας, διεγχειρητικά⁴. Στις υπόλοιπες μελέτες σε σκύλους όπου το μαγνήσιο χορηγήθηκε είτε ενδοφλέβια⁵, είτε επισκληριδία^{44,46}, είτε υπαραχνοειδώς⁴⁵, δεν παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες από το καρδιαγγειακό ή το αναπνευστικό σύστημα οι οποίες θα μπορούσαν να συνδεθούν με την παρουσία υπερμαγνησιαμίας (βραδυαρρυθμίες, υπόταση). Στατιστικώς σημαντικά επεισόδια υπότασης όμως αναφέρουν ότι παρατηρήθηκαν στο 46.6% των σκύλων στους οποίους το μαγνήσιο χορηγήθηκε ενδοπεριτοναϊκά κατά τη διάρκεια ΩΥΕ, σε σχέση με την ομάδα των μαρτύρων, χωρίς όμως τα επίπεδα του μαγνησίου να διαφέρουν μεταξύ των ομάδων⁴⁷.

1.2.6 Εκτίμηση του πόνου

Η διαχείριση του πόνου στην κτηνιατρική κλινική πράξη αποτελεί το κλειδί για την επιτυχή έκβαση των χειρουργικών περιστατικών, με το επίπεδο της διεγχειρητικής αναλγησίας να αντανακλάται και στη μετεγχειρητική περίοδο. Οι μηχανισμοί που οδηγούν στον οξύ μετεγχειρητικό πόνο φαίνεται να αποδίδονται περισσότερο στον αλγαισθητικό/φλεγμονώδη πόνο παρά στον χρόνιο δυσπροσαρμοστικό, ειδικά όταν δεν υπάρχει προϋπάρχων πόνος πριν την χειρουργική επέμβαση⁵¹. Αντικειμενικές παράμετροι όπως η καρδιακή συχνότητα, η αρτηριακή πίεση και τα επίπεδα κορτιζόλης και κατεχολαμινών έχουν συσχετιστεί με τον οξύ πόνο σε σκύλους, ωστόσο δεν φαίνονται αξιόπιστες καθώς το στρες, ο φόβος και οι αναισθητικοί παράγοντες που χορηγούνται στην περιεγχειρητική περίοδο επηρεάζουν τις φυσικές παραμέτρους^{5,22}. Έτσι, η εκτίμηση του πόνου είναι κυρίως υποκειμενική και βασίζεται στην παρατήρηση της συμπεριφοράς. Πιο συγκεκριμένα, η εκτίμηση του πόνου στα ζώα περιλαμβάνει την παρατήρηση της όρεξης, της συμπεριφοράς, της στάσης και της αντίδρασης στην ψηλάφηση της επώδυνης περιοχής, καθώς οι σκύλοι τροποποιούν τη συμπεριφορά τους, τη στάση τους και την κινητικότητά τους ως αντίδραση στον πόνο^{22,51}. Η συχνή εκτίμηση του πόνου είναι καίριας σημασίας για την αποτελεσματική διαχείρισή του και οι ασθενείς πρέπει να εκτιμώνται τόσο προεγχειρητικά όσο και σε τακτά χρονικά διαστήματα μετεγχειρητικά. Είναι σημαντικό να γνωρίζουμε ή να έχουμε εκτιμήσει πριν από το χειρουργικό ερέθισμα

τη φυσιολογική συμπεριφορά του ζώου για να μπορέσουμε να αξιολογήσουμε οποιαδήποτε μεταβολή που μπορεί να σχετίζεται με την παρουσία πόνου, λαμβάνοντας υπόψη τη δριμύτητα του χειρουργικού ερεθίσματος και το ιστορικό (ιδιοσυγκρασία) του ζώου^{22,51}. Επιπλέον, η δυσφορία στη μετεγχειρητική περίοδο θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη όταν παρατηρούνται panting, ναυτία, έμετος ή φωνητικές αποκρίσεις, ειδικά μετά τη χορήγηση οπιοειδών²².

Η εκτίμηση θα πρέπει να είναι συνεχής, χρησιμοποιώντας αντίστοιχα συστήματα εκτίμησης του μετεγχειρητικού πόνου (κλίμακες). Αυτά τα συστήματα αξιολόγησης του πόνου πρέπει να χαρακτηρίζονται από επικύρωση, αξιοπιστία και ευαισθησία στις όποιες μεταβολές μπορούν να παρατηρηθούν μετεγχειρητικά. Η εκτίμηση του πόνου σε κτηνιατρικούς ασθενείς είναι δύσκολη και η χρήση μόνο μίας μεθόδου για την αξιολόγησή του θεωρείται ανεπαρκής ακόμα και για έμπειρους εκτιμητές, ειδικά όταν αξιολογούνται υποκειμενικές παράμετροι όπως η μεταβολή της συμπεριφοράς^{46,52-54}. Δεν φαίνεται να υπάρχει gold standard, ωστόσο προτείνονται σύνθετες κλίμακες των οποίων η επικύρωση έχει προηγηθεί, όπως η κλίμακα της Γλασκώβης και η 4A-VET, οι οποίες είναι εύκολες στη χρήση και είναι πολυδιάστατες περιλαμβάνοντας διαδραστικά συστατικά και κατηγορίες αξιολόγησης της συμπεριφοράς παρέχοντας έτσι περισσότερο αξιόπιστα αποτελέσματα^{52,53,55,56}. Η κλίμακα της Γλασκώβης, συγκεκριμένα, έχει επικυρωθεί για την εκτίμηση του οξέος μετεγχειρητικού πόνου σε σκύλους και επιπλέον το αποτέλεσμα του σκορ έχει συνδεθεί με την ανάγκη παροχής συμπληρωματικής αναλγησίας καθώς φέρεται να είναι ικανή να διαχωρίζει σκύλους οι οποίοι πονούν σε σχέση με σκύλους οι οποίοι δεν πονούν^{53,57,58}. Η NRS έχει χρησιμοποιηθεί ευρέως σε σκύλους για την εκτίμηση του μετεγχειρητικού πόνου και θεωρείται ένα γρήγορο εργαλείο για την αξιολόγηση του πόνου, ορίζοντας ένα υποκειμενικό σκορ από το 0-10⁵⁹. Παρόλο που θεωρείται λιγότερο αξιόπιστη από κλίμακες οι οποίες αξιολογούν περισσότερες διαστάσεις της επώδυνης εμπειρίας, όταν χρησιμοποιείται συστηματικά, μπορεί να είναι αποτελεσματικό εργαλείο για την εκτίμηση του πόνου^{53,60}, ενώ φαίνεται να έχει καλή συσχέτιση με την κλίμακα της Γλασκώβης όταν χρησιμοποιούνται ταυτόχρονα⁶¹. Η επώδυνη εμπειρία είναι πολυπαραγοντική κάνοντας την εκτίμησή της υποκειμενική και δύσκολη στην αξιολόγηση στα ζώα. Κάθε υποκειμενική εκτίμηση από οποιονδήποτε εκτιμητή υπόκειται σε συστηματικό σφάλμα (bias) το οποίο μπορεί να οδηγήσει σε ένα σκορ το οποίο να μην είναι αντιπροσωπευτικό της πραγματικής κατάστασης του ζώου⁶¹. Γι' αυτό έχει προταθεί η ταυτόχρονη αξιολόγηση περισσότερων εργαλείων, σε σχέση με την χρήση μόνο μίας κλίμακας^{46,59,62,63}.

Κεφάλαιο 2 Μεθοδολογία

2.1 Στόχος μελέτης

Στόχος της μελέτης είναι η διερεύνηση της επίδρασης της ενδοφλέβιας χορήγησης μαγνησίου (αρχικό bolus ακολουθούμενο από συνεχή χορήγηση), ως συμπληρωματικού αναλγητικού, στη διεγχειρητική και μετεγχειρητική αναλγησία σε σκύλους οι οποίοι υποβάλλονται σε ωοθηκυστερεκτομή. Η αρχική υπόθεση ήταν ότι η προσθήκη ενός μη οπιοειδούς παράγοντα, όπως το μαγνήσιο, σε μια αναισθησιολογική προσέγγιση με στόχο τον περιορισμό της χρήσης οπιοειδών (opioid-sparing anesthesia), θα μπορούσε να ενισχύσει το αναλγητικό αποτέλεσμα, επιτρέποντας χαμηλότερη περιεγχειρητική κατανάλωση οπιοειδών και λιγότερες ανεπιθύμητες ενέργειες. Οι πρωταρχικοί στόχοι της μελέτης είναι η εκτίμηση των απαιτήσεων σωστικής αναλγησίας κατά τη διεγχειρητική και μετεγχειρητική περίοδο και η εκτίμηση της έντασης του μετεγχειρητικού πόνου χρησιμοποιώντας αντίστοιχες (επικυρωμένες) κλίμακες. Δευτερογενείς στόχους αποτελούν η εκτίμηση των αναγκών σε αναισθητικά (προποφόλη, ισοφλουράνιο) και οι μεταβολές των φυσικών παραμέτρων κατά τη διεγχειρητική περίοδο, ενώ επιπλέον θα αξιολογηθούν η μεταβολή των επιπέδων του μαγνησίου και οι πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες, σε σχέση με την επιλεγμένη δόση χορήγησης.

2.2 Σχεδιασμός μελέτης

Πρόκειται για μία προοπτική, τυχαιοποιημένη, τυφλή, ελεγχόμενη (controlled) κλινική μελέτη η οποία σχεδιάστηκε για να μελετήσει την επίδραση της ενδοφλέβιας χορήγησης μαγνησίου (αρχικό bolus ακολουθούμενο από συνεχή χορήγηση) στη διεγχειρητική και μετεγχειρητική αναλγησία σε σκύλους οι οποίοι πρόκειται να υποβληθούν σε ωοθηκυστερεκτομή. Η μελέτη πραγματοποιήθηκε στις εγκαταστάσεις της κτηνιατρικής κλινικής Volos Veterinary Specialists, ενώ το ερευνητικό πρωτόκολλο εγκρίθηκε από την Επιτροπή Δεοντολογίας Χρήσης Ζώων (ΕΔΕΧΖΩ) για διδακτικούς και ερευνητικούς σκοπούς του Τμήματος Κτηνιατρικής του Π.Θ (142/12.07.2022). Οι ιδιοκτήτες υπέγραψαν συγκατάθεση για τη συμμετοχή των ζώων τους στη μελέτη, ενώ η μελέτη συμμορφώνεται με τα πρότυπα (CONSORT) που έχουν παγιωθεί για τις τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές⁶⁴.

2.3 Ζώα

Στη μελέτη συμμετείχαν 26 θηλυκοί σκύλοι, ανεξαρτήτου φυλής, οι οποίοι ήταν προγραμματισμένο να υποβληθούν σε ΩΥΕ. Οι σκύλοι προσκομίζονταν περίπου 12 ώρες πριν την έναρξη του χειρουργείου στην κλινική για εξοικείωση με το χώρο και το προσωπικό (το προηγούμενο βράδυ του προγραμματισμένου χειρουργείου). Στη μελέτη εντάσσονταν σκύλοι υγιείς (ASA 1, 2), εμβολιασμένοι και αποπαρασιτωμένοι, ηλικίας ≥ 6 μηνών και < 8 ετών και βάρους > 5 και < 30 κιλών, με φυσιολογικά ευρήματα με βάση την κλινική εξέταση και τον προεγχειρητικό αιματολογικό και βιοχημικό έλεγχο, συμπεριλαμβανομένων και των επιπέδων του μαγνησίου. Μόνο ευάγωγοι σκύλοι οι οποίοι δεν εκδήλωναν υπερβολικό στρες και φόβο ή επιθετικότητα στην αλληλεπίδραση με το προσωπικό της κλινικής συμμετείχαν στη μελέτη. Τέλος, κριτήρια αποκλεισμού αποτελούσαν η προηγούμενη ενδοκοιλιακή επέμβαση, η παχυσαρκία, η εγκυμοσύνη, ο θηλασμός, η παρουσία προϋπάρχοντος πόνου ή άλλων χρόνιων επώδυνων καταστάσεων, καθώς και η χορήγηση ΜΣΑΦ, οπιοειδών ή κορτικοστεροειδών κατά τις τελευταίες 60 ημέρες. Οι σκύλοι υποβάλλονταν σε 8 ώρες νηστεία και 2 ώρες στέρηση νερού.

2.4 Περιγραφή μεθοδολογίας μελέτης και συλλογή δεδομένων

2.4.1 Ερευνητικές ομάδες, αναισθητικό πρωτόκολλο, χειρουργείο

Πριν την έναρξη της πειραματικής διαδικασίας πραγματοποιούνταν η κατανομή του κάθε σκύλου σε μία από τις δύο ομάδες μελέτης, με συγκεκριμένο τρόπο τυχαιοποίησης (Research Randomizer, <http://www.randomizer.org>). Στην ομάδα του μαγνησίου (Mg) χορηγούνταν θειϊκό μαγνήσιο 50 mg/kg αργά ενδοφλέβια (σε τουλάχιστον 15 λεπτά), ακολουθούμενο από συνεχή χορήγηση 20 mg/kg/h μέχρι τη λήξη της χειρουργικής επέμβασης, ενώ στην ομάδα των μαρτύρων (Control) χορηγούνταν ο ίδιος όγκος από διάλυμα lactated ringer's. Η έγχυση του θειϊκού μαγνησίου ή του αντίστοιχου όγκου διαλύματος lactated ringer's χορηγούνταν με αντλία έγχυσης σύριγγας (syringe pump), ενώ ο συνολικός όγκος των εγχύσεων (μαγνησίου ή lactated) ετοιμαζόταν από πριν, από διαφορετικό άτομο (το ίδιο άτομο κάθε φορά), ώστε ο αναισθησιολόγος να είναι τυφλός ως προς τον τύπο του προς έγχυση διαλύματος.

Πριν τη χορήγηση της προνάρκωσης με δεξμεδετομιδίνη (Dexdomitor, Orion Pharma, Φινλανδία) 4 μ g/kg και βουπρενορφίνη (Bupaq, Neocell, Ελλάδα) 20 μ g/kg με ενδομυϊκή έγχυση, αξιολογούνταν το επίπεδο της ηρέμησης⁶⁵ και το επίπεδο του

πόνου με αντίστοιχες κλίμακες [Numerical Rate Scale (NRS), Short form of Glasgow Composite Pain Scale (SF-GCPS) και 4A-VET] για την καταγραφή των τιμών αναφοράς (baseline). Μετά από 20 λεπτά πραγματοποιούνταν άσηπτος καθετηριασμός της κεφαλικής φλέβας, έναρξη χορήγησης υγρών (LR's 5 ml/kg/h) και ενδοφλέβια χορήγηση κεφουροξίμης (Zinacef, GlaxoSmithKline, Greece) 20 mg/kg και μελοξικάμης (Metacam, Boehringer Ingelheim, Germany) 0.1 mg/kg. Ακριβώς πριν την εγκατάσταση της αναισθησίας με προποφόλη ξεκινούσε η έγχυση του μαγνησίου ή του αντίστοιχου όγκου LR, σε τουλάχιστον 15 λεπτά. Οξυγόνο 4 L/min παρέχόταν με μάσκα για 5 λεπτά πριν, και κατά τη διάρκεια της εγκατάστασης της αναισθησίας με bolus προποφόλης (Propofol, Fresenius Kabi, Ελλάδα) του 1 mg/kg μέχρι τα 2 mg/kg IV, και 0.5 mg/kg ακολούθως κάθε 30 δευτερόλεπτα μέχρι να επιτευχθούν οι κατάλληλες, προκαθορισμένες συνθήκες για τη διασωλήνωση της τραχείας με κατάλληλης διαμέτρου τραχειοσωλήνα (απώλεια του τόνου της γνάθου και της αντίστασης στην έλξη της γλώσσας, απώλεια του ανατακλαστικού κατάπωσης και επιτυχής διασωλήνωση της τραχείας). Τα προαναφερθέντα κριτήρια για τη διασωλήνωση αξιολογούνταν μετά από κάθε bolus προποφόλης. Η συνολική δόση προποφόλης η οποία απαιτούνταν κάθε φορά για τη διασωλήνωση της τραχείας καταγραφόταν. Ακολουθούσε η σύνδεση του σκύλου με κύκλωμα και η διατήρηση της αναισθησίας πραγματοποιούνταν με μείγμα ισοφλουρανίου (Isoflo, Abbot, UK) και οξυγόνου 100%. Στη συνέχεια ο σκύλος τοποθετούνταν σε ύπτια κατάκλιση και ακολουθούσε το κούρεμα και η κατάλληλη προετοιμασία του χειρουργικού πεδίου. Η παρακολούθηση των ζωτικών παραμέτρων γινόταν μετά από σύνδεση του ζώου με πολυπαραμετρικό μόνιτορ (Datex Ohmeda S/5, Datex-Ohmeda Division, Instrumentarium Corp, Finland), και πιο συγκεκριμένα οι τιμές του κορεσμού της αιμοσφαιρίνης (SpO_2), η καρδιακή συχνότητα (ηλεκτροκαρδιογράφημα 3 απαγωγών), η αναπνευστική συχνότητα, η έμμεση αρτηριακή πίεση (συστολική, μέση, διαστολική, χρησιμοποιώντας κατάλληλο μέγεθος περιχειρίδας στο ύψος της μετακάρπιας αρτηρίας), το τελοεκπνευστικό διοξείδιο ($PECO_2$), η τελοεκπνευστική συγκέντρωση του ισοφλουρανίου και η θερμοκρασία, μέχρι την ολοκλήρωση της χειρουργικής επέμβασης. Η θερμοκρασία διατηρούνταν μεταξύ 37°C και 38°C με τη χρήση ηλεκτρικής θερμαινόμενης κουβέρτας, όποτε αυτό απαιτούνταν. Επιτρεπόταν η αυτόματη αναπνοή κατά τη διάρκεια της γενικής αναισθησίας εκτός της περίπτωσης όπου το $PECO_2 > 50 \text{ mmHg}$, όπου επιστρατεύονταν μηχανικός αερισμός για τη διατήρηση της νορμοκαπνίας, και η παρέμβαση καταγραφόταν. Έχει αναφερθεί ότι το $PECO_2$ σε ξύπνιους ασθενείς είναι 35-45 mmHg και περίπου 40-50 mmHg σε

ασθενείς σε χειρουργικό αναισθητικό βάθος⁶⁶. Όλες οι χειρουργικές επεμβάσεις πραγματοποιούνταν με μέση λαπαροτομή από τον ίδιο χειρουργό, ο οποίος ήταν τυφλός ως προς τον εγγυόμενο παράγοντα, ενώ η χειρουργική επέμβαση ξεκινούσε μόνο εφόσον ο σκύλος βρισκόταν στο κατάλληλο αναισθητικό βάθος (απουσία βλεφαρικού αντανακλαστικού και τόνου της γνάθου). Στόχος ήταν η τελοεκπνευστική συγκέντρωση ισοφλουρανίου (FE_{ISO}) να είναι 1.3% για τουλάχιστον 5-10 λεπτά, πριν την έναρξη της χειρουργικής επέμβασης, η οποία συμπίπτει με τη MAC όπως αυτή έχει προσδιοριστεί στους σκύλους⁶⁷. Κατά τη διάρκεια της γενικής αναισθησίας, το επιθυμητό αναισθητικό βάθος διατηρούνταν με βάση νευρολογική εκτίμηση (αξιολόγηση θέσης οφθαλμού, βλεφαρικού αντανακλαστικού, αντανακλαστικού κερατοειδούς, απώλεια του τόνου της γνάθου). Εάν η νευρολογική εκτίμηση υποδήλωνε μείωση του αναισθητικού βάθους (επαναφορά αντανακλαστικών), η παρεχόμενη συγκέντρωση ισοφλουρανίου αυξανόταν κατά 0.2%. Αν τυχόν παρατηρούνταν δραματική μείωση του αναισθητικού βάθους ή ακόμη και κινητική απόκριση θα γινόταν χρήση προποφόλης 1 mg/kg ώστε να επιτευχθεί ταχύτατα το απαιτούμενο αναισθητικό βάθος και το ζώο θα απομακρυνόταν από την πειραματική διαδικασία λόγω αποτυχίας του αναισθητικού πλάνου. Οποιαδήποτε οξεία απόκριση του ΑΝΣ [απότομη αύξηση των φυσικών παραμέτρων (HR, BP, RR) >20% από τις τιμές αναφοράς] σχετιζόμενη με το χειρουργικό ερέθισμα αποτελούσε ένδειξη ανεπαρκούς αναλγησίας και χορηγούνταν σωστική αναλγησία με φεντανύλη (Fentanyl, DEMO ABEE, Ελλάδα) 1 µg/kg IV. Σε κάθε περίπτωση η παρέμβαση καταγραφόταν, η εφαρμογή του επώδυνου ερεθίσματος σταματούσε και το χειρουργικό ερέθισμα δεν συνεχιζόταν εάν η παράμετρος η οποία μεταβλήθηκε δεν επέστρεφε στις τιμές αναφοράς. Μετά από αναμονή 10 λεπτών, και εφόσον είχαν επανέλθει όλα στα φυσιολογικά, συνεχιζόταν το χειρουργείο. Εάν δεν παρατηρούνταν το επιθυμητό αποτέλεσμα, χορηγούνταν ξανά φεντανύλη 1 µg/kg και γινόταν αύξηση της συγκέντρωσης του παρεχόμενου ισοφλουρανίου κατά 0.2%. Εάν και πάλι δεν παρατηρούνταν το επιθυμητό αποτέλεσμα, θα ξεκινούσε η συνεχής χορήγηση φεντανύλης 5-10 µg/kg/h, και το ζώο θα έβγαине από την πειραματική διαδικασία λόγω αποτυχίας του αναλγητικού πλάνου και παράτασης της χειρουργικού χρόνου. Ο αριθμός των ζώων στα οποία απαιτήθηκε αναλγητική παρέμβαση και ο αριθμός των σωστικών επεμβάσεων κατά τη διεγχειρητική περίοδο καταγράφονταν. Όλες οι φυσικές παράμετροι παρακολουθούνταν κατά τη διεγχειρητική περίοδο σε προκαθορισμένα χρονικά σημεία: T_0 (τιμές αναφοράς, 5-10 λεπτά σε FE_{ISO} 1.3% και πριν την άσκηση του επώδυνου ερεθίσματος), T_1 (ακριβώς μετά τη διατομή του

δέρματος), T₂ και T₃ (ακριβώς μετά την έλξη της 1^η και της 2^{ης} ωοθήκης, αντίστοιχα), T₄ (κατά την συρραφή του κοιλιακού τοιχώματος), και T₅ (ακριβώς μετά τη συρραφή του δέρματος). Βραδυκαρδία και υπόταση διεγχειρητικά είχαν οριστεί ως HR<60 καρδιακών παλμών/λεπτό και MAP<60mmHg για περισσότερα από 5 λεπτά. Η παρουσία βραδυκαρδίας ή υπότασης θα αντιμετωπιζόταν με ατροπίνη 0.02 mg/kg IV, και συνεχή έγχυση δοπαμίνης 7 µg/kg/min, αντίστοιχα. Με την ολοκλήρωση της χειρουργικής διαδικασίας, σε όλους τους σκύλους χορηγούνταν παρακεταμόλη (Apotel plus, Uni-Pharma, Ελλάδα) 10 mg/kg ενδομυϊκά, ενώ το περαιτέρω μετεγχειρητικό αναλγητικό πλάνο περιελάμβανε τη χορήγηση παρακεταμόλης (Apotel, Uni-Pharma, Ελλάδα) 10 mg/kg από το στόμα BID και μελοξικάμης 0.1 mg/kg από το στόμα SID για 5 ημέρες. Η ανάνηψη πραγματοποιούνταν σε ζεστό και ήσυχο περιβάλλον. Η διάρκεια του χειρουργείου (ο χρόνος από την 1^η τομή του δέρματος έως την τοποθέτηση του τελευταίου ράμματος), η διάρκεια της αναισθησίας (ο χρόνος από την εγκατάσταση με προποφόλη έως τον τερματισμό της παροχής ισοφλουρανίου), ο χρόνος αποσωλήνωσης (από τον τερματισμό της παροχής ισοφλουρανίου έως την αφαίρεση του τραχειοσωλήνα με την επαναφορά του αντανάκλαστικού κατάποσης) και η πρώτη κινητική απόκριση (από τον τερματισμό της παροχής ισοφλουρανίου έως την 1^η εκούσια κίνηση της κεφαλής), καταγράφονταν σε λεπτά. Επιπλέον καταγραφόταν ο αριθμός των σκύλων στους οποίους απαιτήθηκε μηχανικός αερισμός (IPPV).

2.4.2 Αξιολόγηση πόνου και επιπέδου ηρέμησης

Ο ίδιος κάθε φορά παρατηρητής, οποίος ήταν εξοικειωμένος με τα εργαλεία εκτίμησης και δεν γνώριζε την ομάδα στην οποία ανήκε ο κάθε σκύλος, ήταν αρμόδιος για την αξιολόγηση του πόνου και του επιπέδου της ηρέμησης (καταστολής) οι οποίες πραγματοποιούνταν πριν τη χορήγηση της προνάρκωσης (baseline), και 1, 2, 4, 8, 12, 18, 24, 36, 48 ώρες μετά την αποσωλήνωση, κατά τη διάρκεια των οποίων νοσηλεύονταν στις εγκαταστάσεις διεξαγωγής της έρευνας, και στις μετεγχειρητικές ημέρες 3 και 5. Η αξιολόγηση του επιπέδου της ηρέμησης και του πόνου διενεργούνταν κάθε φορά με την ίδια σειρά, με μεσοδιάστημα 1-2 λεπτών, μεταξύ του κάθε σκοραρίσματος. Αρχικά γινόταν εκτίμηση του επιπέδου της ηρέμησης με τη χρήση μίας σύνθετης (composite), επικυρωμένης κλίμακας (με εύρος σκορ 0-21) για την εκτίμηση του επιπέδου της ηρέμησης σε σκύλους⁶⁵. Η εκτίμηση του πόνου πραγματοποιούνταν με τη χρήση 3 διαφορετικών εργαλείων, της αριθμητικής κλίμακας (NRS), της κλίμακας της Γλασκώβης (SF-CMPS) και της

κλίμακας 4A-VET. Η κλίμακα της Γλασκώβης είναι ένα επικυρωμένο εργαλείο για την αξιολόγηση του οξέος πόνου στον σκύλο και αποτελείται από 6 κατηγορίες σχετιζόμενες με τη συμπεριφορά⁵³. Το μεγαλύτερο σκορ πόνου που μπορεί να αναφερθεί είναι 24 και υποδηλώνει τη μέγιστη παρουσία πόνου. Η 4A-VET αποτελεί επίσης ένα επικυρωμένο εργαλείο για την αξιολόγηση του οξέος πόνου στον σκύλο⁵⁶. Αποτελείται και αυτή η κλίμακα από 6 κατηγορίες και το μέγιστο σκορ που μπορεί να επιτευχθεί είναι 18 και αντιστοιχεί σε δριμύ πόνο. Βουπρενορφίνη 10 µg/kg IV χορηγούνταν ως σωστική αναλγησία στην περίπτωση που το σκορ μετά από την εκτίμηση του πόνου ήταν $\geq 4/10$, $\geq 6/24$, ή $\geq 6/18$ για την NRS, την κλίμακα της Γλασκώβης και την 4A-VET, αντίστοιχα, ακόμη και αν αυτό υποδηλωνόταν από το σκορ μίας μόνο κλίμακας. Η επανεκτίμηση του πόνου στον σκύλο σε αυτή την περίπτωση πραγματοποιούνταν ξανά 30 λεπτά αργότερα, ενώ τα στοιχεία που λαμβάνονταν από τους σκύλους μετά τη χορήγηση σωστικής αναλγησίας δεν λαμβάνονταν υπόψιν στην στατιστική ανάλυση, παρόλο που η παρακολούθησή τους συνεχιζόταν κανονικά μέχρι την ολοκλήρωση της μελέτης. Ο αριθμός των ζώων στα οποία απαιτήθηκε αναλγητική παρέμβαση, το χρονικό σημείο της παρέμβασης και ο αριθμός των σωστικών παρεμβάσεων κατά τη μετεγχειρητική περίοδο καταγράφονταν. Επιπλέον γινόταν καταγραφή των σκορ των κλιμάκων πόνου και ηρέμησης στα προκαθορισμένα χρονικά σημεία.

2.4.3 Μετρήσεις συγκεντρώσεων ολικού μαγνησίου ορού

Δείγματα φλεβικού αίματος συλλέγονταν από όλους του σκύλους, από τη σφαγίτιδα, πριν το χειρουργείο (στα πλαίσια του προεγχειρητικού ελέγχου) και ακριβώς μετά τη λήξη του χειρουργείου (παύση της διεγχειρητικής χορήγησης θειϊκού μαγνησίου ή του αντίστοιχου όγκου lactated ringer's, ανάλογα με την ομάδα στην οποία ανήκε ο κάθε σκύλος) για την μέτρηση των επιπέδων του ολικού μαγνησίου στον ορό του αίματος (mg/dL), χρησιμοποιώντας κτηνιατρικό αναλυτή (IDEXX Catalyst ONE Chemistry Analyzer, IDEXX Laboratories, USA).

2.4.4 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Πραγματοποιούνταν παρατήρηση ανεπιθύμητων ενεργειών οι οποίες είτε μπορεί να σχετίζονται με την χορήγηση μαγνησίου, είτε όχι, κατά την προεγχειρητική, διεγχειρητική και μετεγχειρητική περίοδο. Καταγραφόταν η παρουσία σιελόρροιας, ναυτίας, εμέτου ή επιληπτικής δραστηριότητας και πιθανές παρενέργειες από το καρδιαγγειακό (βραδυκαρδία, αρρυθμίες, υπόταση) ή από το αναπνευστικό σύστημα

(υποαερισμός, υπερκαπνία, ανάγκη μηχανικού αερισμού, άπνοια). Επιπλέον αξιολογούνταν η ποιότητα της ανάνηψης ως αποδεκτή (ιδανική, χωρίς φωνητικές αντιδράσεις) ή μη αποδεκτή (απότομη ανάνηψη, με παρουσία φωνητικών αντιδράσεων, δυσφορία ή ντελίριο), όπως έχει περιγραφεί σε άλλη μελέτη⁵⁹. Στην τελευταία περίπτωση η αντιμετώπιση γινόταν με χορήγηση προποφόλης 0.5 mg/kg IV. Στην περίπτωση που αυτό δεν ήταν επαρκές, χορηγούνταν ξανά προποφόλη 0.5 mg/kg IV και βουπρενορφίνη 10 µg/kg IV είτε αυτό υποδηλωνόταν από την εκτίμηση των κλιμάκων του πόνου, είτε όχι. Εάν και πάλι δεν παρατηρούνταν το επιθυμητό αποτέλεσμα, ξεκινούσε η συνεχής χορήγηση φεντανύλης 5 µg/kg/h, και το ζώο αποκλειόταν από την πειραματική διαδικασία λόγω αποτυχίας του αναλγητικού πλάνου. Τέλος, γινόταν εκτίμηση του βαθμού μυοχάλασης, με έλεγχο της πιθανής μείωσης ή απώλειας των νωτιαίων αντανεκλαστικών. Η αξιολόγηση της ανταπόκρισης γινόταν με βάση ό,τι έχει προταθεί στη μελέτη των Saberfard και συνεργατών⁶⁸. Για την απλοποίηση της στατιστικής ανάλυσης το αντανεκλαστικό χαρακτηριζόταν ως φυσιολογικό (+2) ή μη φυσιολογικό (για όλες τις υπόλοιπες αποκρίσεις, 0 ή +1 τα οποία αντιστοιχούν σε απόν αντανεκλαστικό ή μειωμένο, αντίστοιχα). Η αξιολόγηση του αντανεκλαστικού της επιγονατίδας παρατηρούνταν τις πρώτες 4 ώρες μετεγχειρητικά από τον ίδιο πάντα εκτιμητή και οποιαδήποτε απόκλιση από τα φυσιολογικά, καταγραφόταν.

2.5 Στατιστική ανάλυση

Πριν τη συλλογή του δεδομένων και κατά το σχεδιασμό του ερευνητικού πρωτοκόλλου, προχωρήσαμε σε ανάλυση ισχύος ώστε να υπολογίσουμε το ελάχιστο δείγμα που απαιτείται, για να απαντήσουμε στις υποθέσεις που κάναμε, βασιζόμενοι στη σχετική βιβλιογραφία. Ορίζοντας λοιπόν ότι η αναμενόμενη διαφορά της κλίμακας είναι >1,8 μονάδες και την τυπική απόκλιση των δυο ομάδων να εντοπίζεται στις 1,5 μονάδες⁵⁷. Αναφορικά δε, με το σφάλμα τύπου I, αυτό ορίστηκε στο 0,05% ενώ η ισχύς του ελέγχου ορίστηκε στο 0,8%. Με βάση τα αποτελέσματα της ανάλυσης ισχύος και αναφορικά με τις παραμετρικές διαδικασίες που χρησιμοποιήθηκαν, η ισχύς του ελέγχου υπολογίστηκε σε 80,2% όταν το δείγμα μας είναι 24 άτομα. Όμοια αποτελέσματα είχαμε και στην περίπτωση της ανάλυσης ισχύος που διενεργήθηκε στην περίπτωση που επιλέγαμε μη παραμετρικές διαδικασίες για τη σύγκριση της τιμής των σκορ ανάμεσα στις διάφορες μετρήσεις. Με βάση το αποτέλεσμα της αντίστοιχης ανάλυσης ισχύος, υπολογίστηκε ότι δείγμα 13 ατόμων σε κάθε γκρουπ θα ήταν αρκετό για να επιτύχουμε ισχύς 81,6%.

Για την περιγραφική ανάλυση των ονομαστικών μέτρων (Ομάδα Mg – Ομάδα Control), υπολογίστηκαν η συχνότητα και η σχετική συχνότητα των αντίστοιχων μεταβλητών. Για την αποτύπωση των διατάξιμων μέτρων, υπολογίστηκε η συχνότητα και η αθροιστική συχνότητα των παρατηρήσεων. Τέλος, για όλες τις συνεχείς μεταβλητές παρουσιάζονται η μέση τιμή και η τυπική απόκλιση. Η αποτύπωση των ονομαστικών και διατάξιμων μέτρων έγινε με τη χρήση των αντίστοιχων ραβδογραμμάτων ενώ για τις συνεχείς μεταβλητές κατασκευάστηκαν τα αντίστοιχα συγκριτικά θηκογράμματα (boxplots) και διαγράμματα μέσων τιμών.

Ο έλεγχος της προσαρμογής των τιμών των σκορ στην κανονική κατανομή έγινε με τη χρήση του Shapiro-Wilk, δεδομένου του μικρού πλήθους των παρατηρήσεων (<30). Σε όλες τις περιπτώσεις, δεν απορρίφθηκε η κανονικότητα, επομένως προχωρήσαμε στη χρήση παραμετρικών δοκιμασιών για τον έλεγχο των μέσων τιμών.

Στις περιπτώσεις που η ανεξάρτητη μεταβλητή είχε δυο επίπεδα, αξιοποιήθηκε ο έλεγχος independent sample t-test, ενώ για να εξετάσουμε τις ζευγαρωτές παρατηρήσεις και να συγκρίνουμε ζευγάρια τιμών κατά τη διάρκεια δυο χρονικών στιγμών, αξιοποιήθηκε ο έλεγχος paired sample t-test. Στην περίπτωση που η ανεξάρτητη μεταβλητή είχε περισσότερα των δυο επιπέδων, αξιοποιήθηκε ο έλεγχος ANOVA, ενώ για την εξέταση διαφορών κατά τη διάρκεια των επαναλαμβανόμενων μετρήσεων, χρησιμοποιήσαμε repeated measures ANOVA στις 12 διαφορετικές στιγμές, συγκρίνοντας κάθε φορά τη μέση τιμή του σκορ μεταξύ της ομάδας Mg και εκείνης του Control. Για τον έλεγχο των συσχετίσεων των συνεχών μεταβλητών χρησιμοποιήθηκε ο συντελεστής συσχέτισης του Pearson's, ενώ στην περίπτωση των διατάξιμων μέτρων, αξιοποιήθηκε ο συντελεστής συσχέτισης του Spearman. Το επίπεδο σημαντικότητας ορίστηκε στο 5%.

Κεφάλαιο 3 Αποτελέσματα

3.1 Περιγραφή δεδομένων ασθενών

Το δείγμα της μελέτης αποτέλεσαν 26 θηλυκοί σκύλοι, ανεξαρτήτου φυλής, οι οποίοι ήταν προγραμματισμένο να υποβληθούν σε ΩΥΕ και κατανεμήθηκαν τυχαία σε κάποια από τις 2 ομάδες της μελέτης (Mg, Control).

Πίνακας 1. Ηλικία, σωματικό βάρος, διάρκεια χειρουργείου, διάρκεια αναισθησίας, χρόνος αποσωλήνωσης και χρόνος 1^{ης} κινητικής απόκρισης (mean±sd) για τους

σκύλους οι οποίοι υποβλήθηκαν σε ΩΥΕ. * στατιστικώς σημαντική διαφορά ($p < 0.05$) μεταξύ των ομάδων

		N	Mean	Std. Deviation	t	df	Sig.
Age (months)	Mg	13	26.3	14.1	-0.353	24	0.727
	Control	13	28.3	14.7			
Weight (kg)	Mg	13	13.8	7.4	-1.029	24	0.314
	Control	13	17.2	9.0			
Surgery duration (minutes)	Mg	13	33.7	2.5	-1.970	24	0.060
	Control	13	35.8	3.0			
Anaesthesia duration (minutes)	Mg	13	51.9	3.5	-1.798	24	0.085
	Control	13	54.5	4.0			
Extubation time (minutes)	Mg	13	5.3	1.3	4.229	24	0.000*
	Control	13	3.3	1.1			
First movement postop (minutes)	Mg	13	7.4	1.9	3.454	24	0.002*
	Control	13	4.8	2.0			

Από τον Πίνακα 1, φαίνεται ότι το δείγμα ήταν ομοιογενές ως προς την ηλικία, το σωματικό βάρος, τη διάρκεια του χειρουργείου και τη διάρκεια της αναισθησίας, καθώς δεν παρατηρήθηκαν στατιστικώς σημαντικές διαφορές. Ο χρόνος αποσωλήνωσης και ο χρόνος 1^{ης} κινητικής απόκρισης ήταν σημαντικά μεγαλύτερος στην ομάδα Mg συγκριτικά με την ομάδα Control ($p < 0.01$).

3.2 Πρωταρχικοί στόχοι

3.2.1 Απαιτήσεις σωστικής αναλγησίας κατά τη διεγχειρητική περίοδο

Σε 3 σκύλους στην ομάδα Mg (23.1%) και σε 6 σκύλους στην ομάδα Control (46.2%) χρειάστηκε να χορηγηθεί σωστική αναλγησία με φεντανύλη κατά τη διεγχειρητική περίοδο, χωρίς αυτή η διαφορά να κριθεί σημαντική ($\chi^2 = 0.680$, $p = 0.411$).

Στον Πίνακα 2 παρουσιάζεται η αναλογία (επιπολασμός) των σκύλων στους οποίους χορηγήθηκε φεντανύλη ως σωστική αναλγησία διεγχειρητικά σε σχέση με τη χορήγηση ή μη του θειϊκού μαγνησίου και σε σχέση με το χρονικό σημείο στο οποίο αυτή απαιτήθηκε.

Πίνακας 2. Ανάγκη σωστικής αναλγησίας διεγχειρητικά (φεντανύλη 1μg/kg IV) σε σχέση με την ομάδα μελέτης (Mg, Control) και τα χρονικά σημεία 1^{ης} σωστικής αναλγησίας σε σκύλους οι οποίοι υποβλήθηκαν σε ΩΥΕ

	Timepoint	Mg (n=13 σκύλοι)		Control (n=13 σκύλοι)	
		N	%	N	%
Prevalence of rescue analgesia intraoperatively	T ₀	0	0%	0	0%
	T ₁	0	0%	0	0%
	T ₂	3	23.1%	5	38.5%
	T ₃	0	0.0%	1	7.7%
	T ₄	0	0	0	0
	T ₅	0	0	0	0
Total		3	23.1%	6	46.2%

Η συνολική φεντανύλη που χορηγήθηκε διεγχειρητικά στους σκύλους ήταν 0.3 ± 0.6 $\mu\text{g/kg}$ για την ομάδα Mg και 0.6 ± 0.8 $\mu\text{g/kg}$ για την ομάδα Control. Η διαφορά στη μέση τιμή δεν κρίθηκε στατιστικώς σημαντική ($p=0.275$) (Πίνακας 3).

Πίνακας 3. Συνολική φεντανύλη που χορηγήθηκε ως σωστική αναλγησία διεγχειρητικά

		N	Mean	Std. Deviation	t	df	Sig.
Rescue fentanyl intraoperatively ($\mu\text{g/kg}$)	Mg	13	0.3	0.6	-1.117	24.000	0.275
	Control	13	0.6	0.8			

3.2.2 Απαιτήσεις σωστικής αναλγησίας κατά τη μετεγχειρητική περίοδο

Σε 3 σκύλους στην ομάδα Mg (23.1%) και σε 5 σκύλους στην ομάδα Control (38.5%) χρειάστηκε να χορηγηθεί σωστική αναλγησία με φεντανύλη κατά τη μετεγχειρητική περίοδο, χωρίς αυτή η διαφορά να κριθεί σημαντική ($\chi^2=0.181$, $p=0.673$).

Στον Πίνακα 4 παρουσιάζεται ο αριθμός των σκύλων στους οποίους χορηγήθηκε βουπρενορφίνη ως σωστική αναλγησία μετεγχειρητικά μεταξύ των σκύλων στους οποίους χορηγήθηκε θειϊκό μαγνήσιο διεγχειρητικά και των μαρτύρων.

Πίνακας 4. Ο αριθμός των σκύλων στους οποίους απαιτήθηκε σωστική αναλγησία μετεγχειρητικά

		Group		
		Mg	Control	Total
Prevalence of rescue analgesia postoperatively	No	10	8	18
	Yes	3	5	8
	Total	13	13	26

Στη 1 ώρα μετά την αποσωλήνωση απαιτήθηκε σωστική αναλγησία σε 1 σκύλο στην ομάδα Mg και σε 3 σκύλους στην ομάδα Control, χωρίς αυτή η διαφορά να κρίνεται στατιστικώς σημαντική ($\chi^2=0.295$, $p=0.587$). Μέχρι τις 4 ώρες μετεγχειρητικά απαιτήθηκε σωστική αναλγησία σε 2 σκύλους στην ομάδα Mg και σε 5 σκύλους στην ομάδα Control, χωρίς πάλι αυτή η διαφορά να κριθεί στατιστικώς σημαντική ($\chi^2=0.782$, $p=0.377$). Ένας ακόμη σκύλος στην ομάδα Mg χρειάστηκε σωστική αναλγησία στις 8 ώρες μετεγχειρητικά.

3.2.3 Εκτίμηση μετεγχειρητικού πόνου και επιπέδου ηρέμησης

3.2.3.1 Κλίμακα της Γλασκώβης (SF-GCPS)

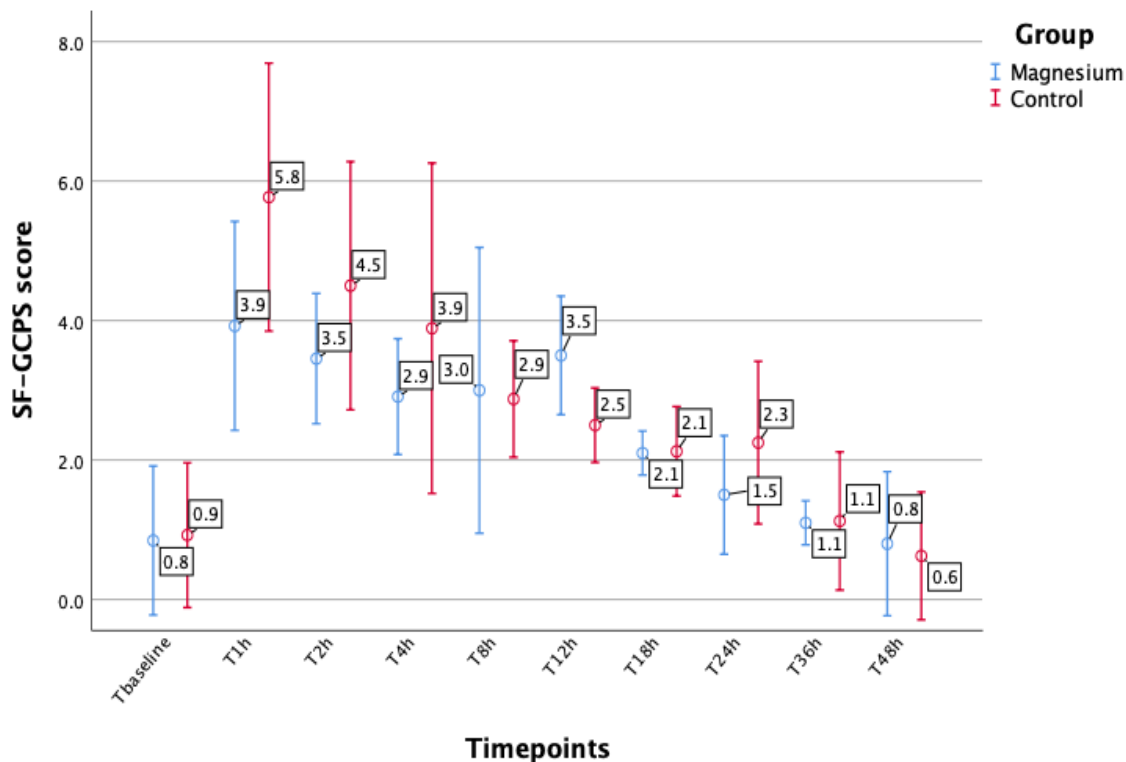
Τα σκορ της αξιολόγησης του πόνου με βάση την εκτίμηση της κλίμακας της Γλασκώβης ήταν χαμηλότερα στη 1 ώρα μετεγχειρητικά, στους σκύλους στους οποίους χορηγήθηκε μαγνήσιο σε σχέση με την ομάδα Control ($p=0.012$). Τα σκορ παρέμειναν χαμηλότερα στις 2 και στις 4 ώρες, χωρίς αυτές οι διαφορές να κριθούν σημαντικές ($p=0.104$ και $p=0.215$, αντίστοιχα) (Πίνακας 5). Τα σκορ φαίνεται να διέφεραν σημαντικά μέσα στο χρόνο ($F=72,368$, $p<0.01$) και παρατηρείται σημαντική διαφορά κατά την αλληλεπίδραση του χρόνου και του γκρουπ ($F=2,851$, $p=0.004$).

Τα σκορ του πόνου διέφεραν σημαντικά από τις baseline τιμές από τη 1 ώρα μέχρι και τις 24 ώρες μετεγχειρητικά ($p<0.01$ για όλα τα χρονικά σημεία μέχρι και τις 18 ώρες, και $p=0.004$ για τις 24 ώρες).

Πίνακας 5. Μέση τιμή, τυπική απόκλιση και επίπεδο σημαντικότητας των σκορ του πόνου κατά την αξιολόγηση της κλίμακας της Γλασκώβης στη μετεγχειρητική περίοδο. * στατιστικώς σημαντική διαφορά ($p<0.05$) μεταξύ των ομάδων

Timepoint	Group	N	Mean	Std. Deviation	t	df	Sig.
baseline	Magnesium	13	0.8	1.1	-0.186	24	0.854
	Control	13	0.9	1.0			
1h	Magnesium	13	3.9	1.5	-2.732	24	0.012*
	Control	13	5.8	1.9			
2h	Magnesium	12	3.5	0.9	-1.709	20	0.104
	Control	10	4.5	1.8			
4h	Magnesium	11	2.9	0.8	-1.285	18	0.215
	Control	9	3.9	2.4			
8h	Magnesium	11	3.0	2.0	0.162	17	0.873
	Control	8	2.9	0.8			
12h	Magnesium	10	3.5	0.8	2.892	16	0.101
	Control	8	2.5	0.5			
18h	Magnesium	10	2.1	0.3	-0.109	16	0.915
	Control	8	2.1	0.6			
24h	Magnesium	10	1.5	0.8	-1.581	16	0.133
	Control	8	2.3	1.2			
36h	Magnesium	10	1.1	0.3	-0.076	16	0.941
	Control	8	1.1	0.9			
48h	Magnesium	10	0.8	1.0	0.375	16	0.712
	Control	8	0.6	0.9			
3d	Magnesium	10	0.0	0.0	-1.127	16	0.276
	Control	8	0.1	0.4			
5d	Magnesium	10	0.0	0.0			
	Control	8	0.0	0.0			

Γράφημα 1. Μέση τιμή και τυπική απόκλιση των σκορ του πόνου με βάση την αξιολόγηση της κλίμακας της Γλασκώβης (SF-GCPS). Δεν υπάρχουν μπάρες για τις 3 και τις 5 ημέρες καθώς οι μέσες τιμές ήταν μηδενικές. Ο αριθμός των σκύλων σε κάθε ομάδα ποικίλει μέσα στο χρόνο, καθώς τα σκορ μετά τη χορήγηση σωστικής αναλγησίας αποκλείστηκαν από την ανάλυση (Πίνακας 5)



3.2.3.2 4A-VET

Τα σκορ της αξιολόγησης του πόνου με βάση την εκτίμηση της κλίμακας 4A-VET ήταν χαμηλότερα στη 1 ώρα μετεγχειρητικά, στους σκύλους στους οποίους χορηγήθηκε μαγνήσιο σε σχέση με την ομάδα Control ($p=0.011$). Τα σκορ παρέμειναν χαμηλότερα στις 2 και στις 4 ώρες, χωρίς αυτές οι διαφορές να κριθούν σημαντικές ($p=0.106$ και $p=0.408$, αντίστοιχα) (Πίνακας 6). Τα σκορ φαίνεται να διέφεραν σημαντικά μέσα στο χρόνο ($F=73,861$, $p<0.01$) και παρατηρείται σημαντική διαφορά κατά την αλληλεπίδραση του χρόνου και του γκρουπ ($F=3,395$, $p=0.001$).

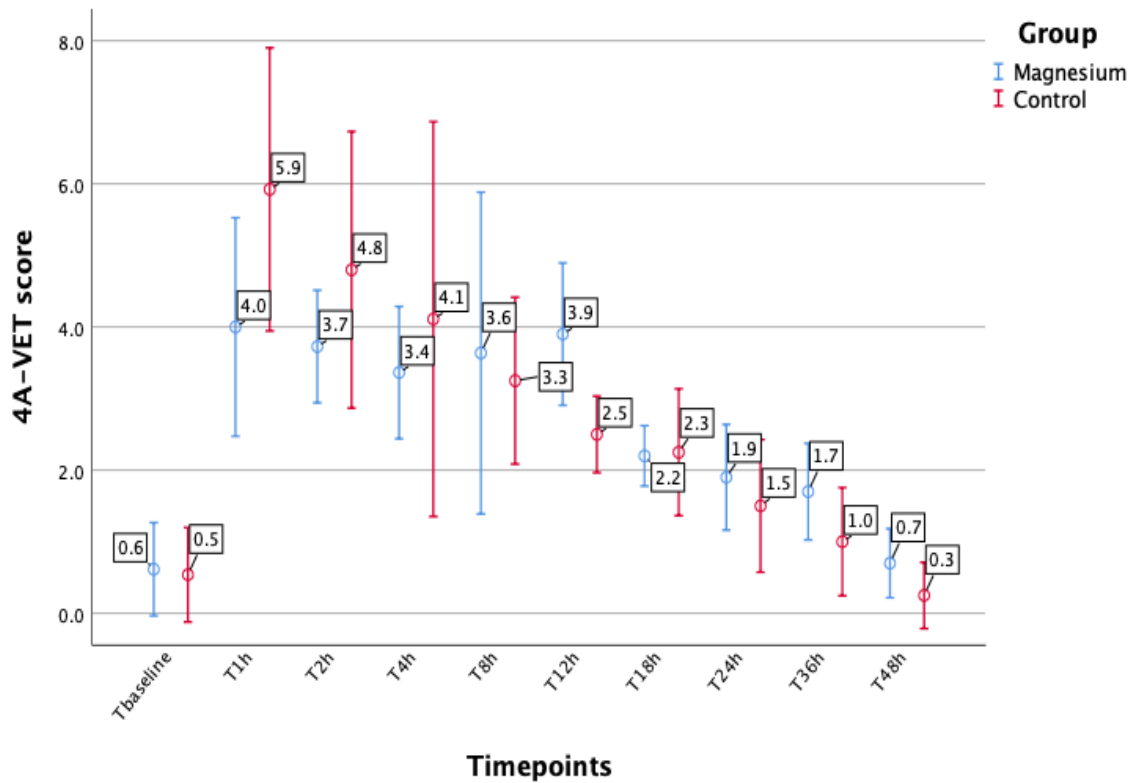
Τα σκορ του πόνου διέφεραν σημαντικά από τις baseline τιμές από τη 1 ώρα μέχρι και τις 36 ώρες μετεγχειρητικά ($p<0.01$ για όλα τα χρονικά σημεία).

Πίνακας 6. Μέση τιμή, τυπική απόκλιση και επίπεδο σημαντικότητας των σκορ του πόνου κατά την αξιολόγηση της κλίμακας 4A-VET στη μετεγχειρητική περίοδο.

* στατιστικώς σημαντική διαφορά ($p<0.05$) μεταξύ των ομάδων

Timepoint	Group	N	Mean	Std. Deviation	t	df	Sig.
baseline	Magnesium	13	0.6	0.7	0.299	24	0.767
	Control	13	0.5	0.7			
1h	Magnesium	13	4.0	1.5	-2.775	24	0.011*
	Control	13	5.9	1.9			
2h	Magnesium	12	3.7	0.8	-1.697	18	0.106
	Control	10	4.8	1.9			
4h	Magnesium	11	3.4	0.9	-0.847	18	0.408
	Control	9	4.1	2.8			
8h	Magnesium	11	3.6	2.2	0.442	17	0.664
	Control	8	3.3	1.2			
12h	Magnesium	10	3.9	0.7	3.576	16	0.073
	Control	8	2.5	0.5			
18h	Magnesium	10	2.2	0.4	-0.158	16	0.876
	Control	8	2.3	0.9			
24h	Magnesium	10	1.9	0.7	1.022	16	0.322
	Control	8	1.5	0.9			
36h	Magnesium	10	1.7	0.7	2.074	16	0.065
	Control	8	1.0	0.8			
48h	Magnesium	10	0.7	0.5	2.000	16	0.083
	Control	8	0.3	0.5			
3d	Magnesium	10	0.0	0.0	-1.127	16	0.276
	Control	8	0.1	0.4			
5d	Magnesium	10	0.0	0.0			
	Control	8	0.0	0.0			

Γράφημα 2. Μέση τιμή και τυπική απόκλιση των σκορ του πόνου με βάση την αξιολόγηση της κλίμακας 4A-VET. Δεν υπάρχουν μπάρες για τις 3 και τις 5 ημέρες καθώς οι μέσες τιμές ήταν μηδενικές. Ο αριθμός των σκύλων σε κάθε ομάδα ποικίλει μέσα στο χρόνο, καθώς τα σκορ μετά τη χορήγηση σωστικής αναλγησίας αποκλείστηκαν από την ανάλυση (Πίνακας 6)



3.2.3.3 NRS

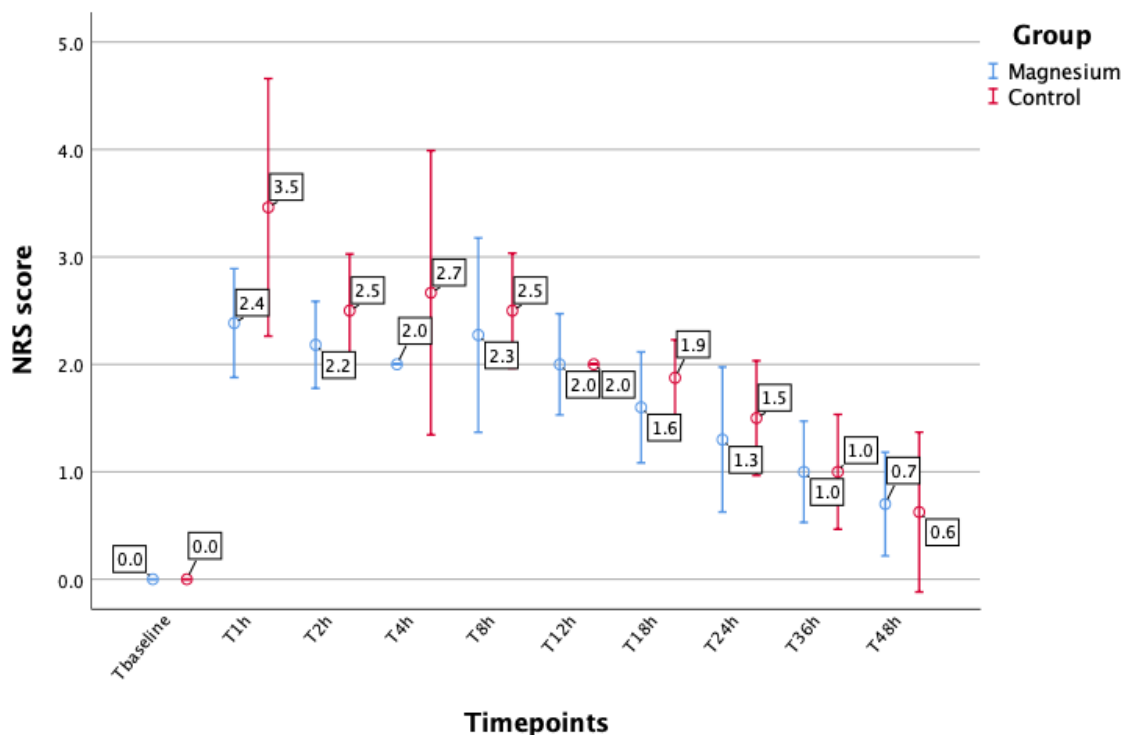
Τα σκορ της αξιολόγησης του πόνου με βάση την εκτίμηση της NRS ήταν χαμηλότερα στη 1 ώρα μετεγχειρητικά, στους σκύλους στους οποίους χορηγήθηκε μαγνήσιο σε σχέση με την ομάδα Control ($p=0.006$) (Πίνακας 7). Τα σκορ φαίνεται να διέφεραν σημαντικά μέσα στο χρόνο ($F=72,546$, $p<0.01$) ωστόσο οριακά δεν παρατηρείται σημαντική διαφορά κατά την αλληλεπίδραση του χρόνου και του γκρουπ ($F=1,622$, $p=0.094$).

Πίνακας 7. Μέση τιμή, τυπική απόκλιση και επίπεδο σημαντικότητας των σκορ του πόνου κατά την αξιολόγηση της NRS στη μετεγχειρητική περίοδο. * στατιστικώς σημαντική διαφορά ($p<0.05$) μεταξύ των ομάδων

Timepoint	Group	N	Mean	Std. Deviation	t	df	Sig.
baseline	Magnesium	13	0.0	0.0			
	Control	13	0.0	0.0			
1h	Magnesium	13	2.4	0.5	-2.985	24	0.006*
	Control	13	2.5	1.2			
2h	Magnesium	12	2.2	0.4	-1.561	20	0.135

	Control	10	2.5	0.5			
4h	Magnesium	11	2.0	0.0	-1.682	18	0.110
	Control	9	2.7	1.3			
8h	Magnesium	11	2.3	0.9	-0.632	17	0.536
	Control	8	2.5	0.5			
12h	Magnesium	10	2.0	0.5	0.000	16	1.000
	Control	8	2.0	0.0			
18h	Magnesium	10	1.6	0.5	-1.281	16	0.218
	Control	8	1.9	0.4			
24h	Magnesium	10	1.3	0.7	-0.683	16	0.504
	Control	8	1.5	0.5			
36h	Magnesium	10	1.0	0.5	0.000	16	1.000
	Control	8	1.0	0.5			
48h	Magnesium	10	0.7	0.5	0.259	16	0.799
	Control	8	0.6	0.7			
3d	Magnesium	10	0.0	0.0	-1.127	16	0.276
	Control	8	0.1	0.3			
5d	Magnesium	10	0.00	0.0			
	Control	8	0.00	0.0			

Γράφημα 3. Μέση τιμή και τυπική απόκλιση των σκορ του πόνου με βάση την αξιολόγηση της κλίμακας 4A-VET. Δεν υπάρχουν μπάρες για τις 3 και τις 5 ημέρες καθώς οι μέσες τιμές ήταν μηδενικές. Ο αριθμός των σκύλων σε κάθε ομάδα ποικίλει μέσα στο χρόνο, καθώς τα σκορ μετά τη χορήγηση σωστικής αναλγησίας αποκλείστηκαν από την ανάλυση (Πίνακας 6)



3.2.3.4 Επίπεδο ηρέμησης

Τα σκορ της ηρέμησης δεν φάνηκε να διαφέρουν σημαντικά μεταξύ των σκύλων στους οποίους χορηγήθηκε μαγνήσιο και της ομάδας Control, σε κανένα χρονικό σημείο της μετεγχειρητικής περιόδου (Πίνακας 8). Τα σκορ φαίνεται να διαφέρουν σημαντικά μέσα στο χρόνο ($F=250,954$, $p<0.01$), ωστόσο δεν παρατηρείται σημαντική διαφορά κατά την αλληλεπίδραση του χρόνου και του γκρουπ ($F=0,571$, $p=0.722$).

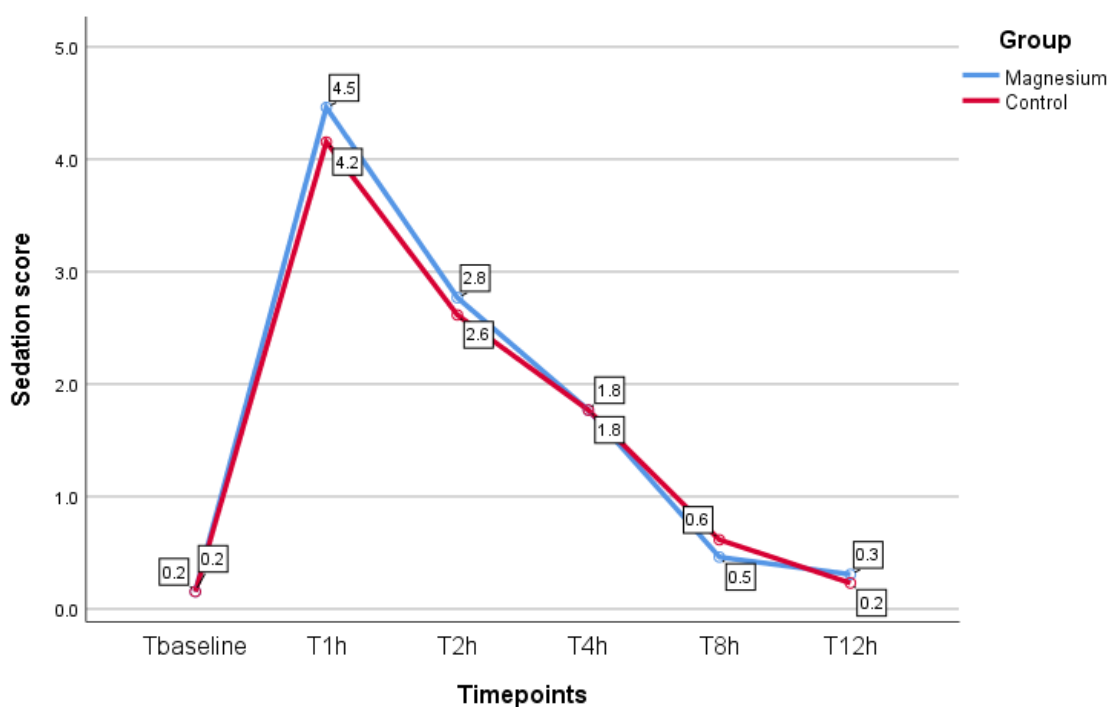
Τα σκορ της ηρέμησης διέφεραν σημαντικά από τις baseline τιμές από τη 1 ώρα μέχρι και τις 8 ώρες μετεγχειρητικά ($p<0.01$ για όλα τα χρονικά σημεία).

Πίνακας 8. Μέση τιμή, τυπική απόκλιση και επίπεδο σημαντικότητας των σκορ της ηρέμησης κατά τη μετεγχειρητική περίοδο

Timepoint	Group	N	Mean	Std. Deviation	t	df	Sig.
baseline	Magnesium	13	0.2	0.4	0.000	24	1.000
	Control	13	0.2	0.4			
1h	Magnesium	13	4.5	0.9	0.995	24	0.330
	Control	13	4.2	0.7			
2h	Magnesium	13	2.8	0.9	0.490	24	0.629
	Control	13	2.6	0.7			

4h	Magnesium	13	1.8	0.8	0.000	24	1.000
	Control	13	1.8	0.6			
8h	Magnesium	13	0.5	0.5	-0.667	24	0.511
	Control	13	0.6	0.7			
12h	Magnesium	13	0.3	0.5	0.426	24	0.674
	Control	13	0.2	0.4			
18h	Magnesium	13	0.3	0.5	0.910	24	0.372
	Control	13	0.2	0.4			
24h	Magnesium	13	0.0	0.0			
	Control	13	0.0	0.0			
36h	Magnesium	13	0.0	0.0			
	Control	13	0.0	0.0			
48h	Magnesium	13	0.0	0.0			
	Control	13	0.0	0.0			
3d	Magnesium	13	0.0	0.0			
	Control	13	0.0	0.0			
5d	Magnesium	13	0.0	0.0			
	Control	13	0.0	0.0			

Γράφημα 4. Διακύμανση της μέσης τιμής των σκορ της ηρέμησης κατά τη μετεγχειρητική περίοδο με βάση την αξιολόγηση της κλίμακας της ηρέμησης (Wagner et al. 2017). Δεν υπάρχουν τιμές μετά τις 12 ώρες, καθώς οι μέσες τιμές ήταν μηδενικές.



3.3 Δευτερογενείς στόχοι

3.3.1 Επίπεδα μαγνησίου

Η μέση τιμή των συγκεντρώσεων του ολικού μαγνησίου των μετεγχειρητικών δειγμάτων αίματος ήταν σημαντικά υψηλότερη σε σχέση με τη μέση τιμή των προεγχειρητικών δειγμάτων στην ομάδα Mg ($p<0.01$), με αυτή την αύξηση να είναι της τάξης του 80%. Η αντίστοιχη διαφορά στις μέσες τιμές μεταξύ των προεγχειρητικών και των μετεγχειρητικών συγκεντρώσεων ολικού μαγνησίου στην ομάδα Control, δεν ήταν σημαντική ($p=0.268$) (Πίνακας 9).

Οι προεγχειρητικές συγκεντρώσεις του ολικού μαγνησίου δεν διέφεραν μεταξύ των 2 ομάδων ($p=0.938$), διέφεραν όμως μεταξύ των ομάδων στη μετεγχειρητική περίοδο ($p<0.01$).

Πίνακας 9. Ελάχιστη τιμή, μέγιστη τιμή, μέση τιμή και τυπική απόκλιση των συγκεντρώσεων του ολικού μαγνησίου κατά την προεγχειρητική περίοδο και στη λήξη του χειρουργείου στην ομάδα Mg και στην ομάδα Control. * στατιστικώς σημαντική διαφορά ($p<0.05$) στην ομάδα Mg

	Magnesium				Control			
	Minimum	Mean	Standard Deviation	Maximum	Minimum	Mean	Standard Deviation	Maximum
Mg baseline (mg/dL)	1.78	2.01*	0.11	2.18	1.88	2.02	0.09	2.24
Mg postop (mg/dL)	3.02	3.64*	0.53	4.80	1.87	2.03	0.09	2.22

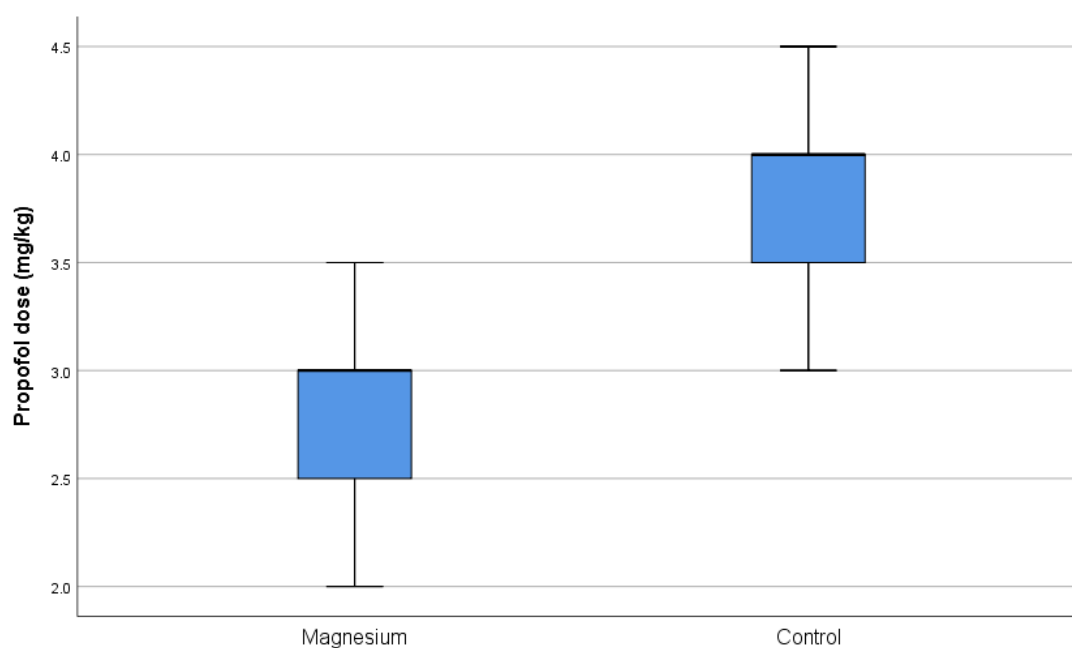
3.3.2 Απαιτήσεις σε προποφόλη που απαιτήθηκε για εγκατάσταση

Η μέση τιμή της δόσης της προποφόλης που απαιτήθηκε για την εγκατάσταση της αναισθησίας ήταν χαμηλότερη στην ομάδα Mg σε σχέση με την ομάδα Control ($p<0.01$) (Πίνακας 10). Η μείωση που παρατηρήθηκε ήταν της τάξης του 24%.

Πίνακας 10. Ελάχιστη τιμή, μέγιστη τιμή, μέση τιμή και τυπική απόκλιση της απαιτούμενης δόσης προποφόλης για τη διασωλήνωση της τραχείας στους σκύλους των ομάδων Mg και Control. * στατιστικώς σημαντική διαφορά ($p<0.05$) μεταξύ των ομάδων

	Magnesium				Control			
	Minimum	Mean	Standard Deviation	Maximum	Minimum	Mean	Standard Deviation	Maximum
Propofol dose (mg/kg)	2.0	2.8	0.5	3.5	3.0	3.7*	0.4	4.5

Γράφημα 5. Θηκόγραμμα (boxplot) για την παρουσίαση της κατανομής των συγκεντρώσεων της προποφόλης οι οποίες απαιτήθηκαν για την εγκατάσταση της αναοσθησίας μεταξύ των ομάδων Mg και Control



3.3.3 Απαιτήσεις σε ισοφλουράνιο

Η μέση τιμή της τελοεκπνευστικής συγκέντρωσης ισοφλουρανίου κατά τη διεγχειρητική περίοδο στους σκύλους οι οποίοι υποβλήθηκαν σε ΩΥΕ, δεν διέφερε σε κανένα χρονικό σημείο της διεγχειρητικής παρακολούθησης μεταξύ των 2 ομάδων (Πίνακας 11).

Επιπλέον, οι τιμές των συγκεντρώσεων του τελοεκπνευστικού ισοφλουρανίου φάνηκε να διαφέρουν μέσα στο χρόνο ($F=133,156$, $p<0.01$), ωστόσο δεν παρατηρήθηκε διαφορά κατά την αλληλεπίδραση του χρόνου και της ομάδας μελέτης ($F=5,067$, $p=0.112$).

Πίνακας 11. Μέση τιμή, τυπική απόκλιση και επίπεδο σημαντικότητας της τελοεκπνευστικής συγκέντρωσης ισοφλουρανίου στα διαφορετικά χρονικά σημεία της διεγχειρητικής αξιολόγησης (T₀, T₁, T₂, T₃, T₄, T₅) μεταξύ των ομάδων Mg και Control

		N	Mean	Std. Deviation	t	df	Sig
FE _{ISO} T ₀ (%)	Magnesium	13	1.3	0.0	0.000	24	1.000
	Control	13	1.3	0.0			
FE _{ISO} T ₁ (%)	Magnesium	13	1.3	0.0	-1.000	24	0.327
	Control	13	1.3	0.0			
FE _{ISO} T ₂ (%)	Magnesium	13	1.3	0.0	-1.867	24	0.060
	Control	13	1.4	0.1			
FE _{ISO} T ₃ (%)	Magnesium	13	1.4	0.0	-0.447	24	0.659
	Control	13	1.4	0.0			
FE _{ISO} T ₄ (%)	Magnesium	13	1.4	0.0	-1.670	24	0.089
	Control	13	1.5	0.1			
FE _{ISO} T ₅ (%)	Magnesium	13	1.5	0.1	-1.769	24	0.090
	Control	13	1.5	0.1			

3.3.4 Μεταβολές των φυσικών παραμέτρων κατά τη διεγχειρητική περίοδο

3.3.4.1 Καρδιακή συχνότητα

Η μέση τιμή της καρδιακής συχνότητας διεγχειρητικά μεταξύ των σκύλων της ομάδας Mg και της ομάδας Control διέφερε σημαντικά στα χρονικά σημεία T₀ και T₁, αλλά δεν εντοπίστηκε διαφορά στα υπόλοιπα χρονικά σημεία της διεγχειρητικής παρακολούθησης (T₂, T₃, T₄, T₅). Στο χρονικό σημείο T₀ η μέση τιμή της καρδιακής συχνότητας ήταν στατιστικώς σημαντικά χαμηλότερη (p=0.027), όπως και στο χρονικό σημείο T₁ (p=0.040) (Πίνακας 12).

Η μέση τιμή καρδιακής συχνότητας φάνηκε να διαφέρει μέσα στο χρόνο (F=9,962, p<0.01), και επιπλέον παρατηρήθηκε διαφορά κατά την αλληλεπίδραση του χρόνου και της ομάδας μελέτης (F=2,819, p=0.019). Επιπλέον, σε κανέναν σκύλο στις 2 ομάδες δεν παρατηρήθηκε βραδυκαρδία η οποία να είναι κλινικής σημασίας, καθώς δεν παρατηρήθηκε HR<60 παλμούς/min.

Πίνακας 12. Μέση τιμή, τυπική απόκλιση και επίπεδο σημαντικότητας της καρδιακής συχνότητας στα διαφορετικά χρονικά σημεία της διεγχειρητικής

αξιολόγησης (T₀, T₁, T₂, T₃, T₄, T₅) μεταξύ των ομάδων Mg και Control. * στατιστικώς σημαντική διαφορά (p<0.05) μεταξύ των ομάδων

		N	Mean	Std. Deviation	t	df	Sig
Heart Rate T ₀ (beats/min)	Magnesium	13	76.4	11.6	-2.363	24	0.027*
	Control	13	86.2	9.5			
Heart Rate T ₁ (beats/min)	Magnesium	13	79.5	12.2	-2.176	24	0.040*
	Control	13	89.5	11.2			
Heart Rate T ₂ (beats/min)	Magnesium	13	85.4	16.0	-1.790	24	0.086
	Control	13	96.2	14.6			
Heart Rate T ₃ (beats/min)	Magnesium	13	81.7	13.7	-1.303	24	0.205
	Control	13	88.0	10.8			
Heart Rate T ₄ (beats/min)	Magnesium	13	81.9	13.8	-1.069	24	0.296
	Control	13	87.1	10.5			
Heart Rate T ₅ (beats/min)	Magnesium	13	82.3	12.3	-0.511	24	0.614
	Control	13	84.6	10.7			

3.3.4.2 Αναπνευστική συχνότητα

Η μέση τιμή της αναπνευστικής συχνότητας διεγχειρητικά μεταξύ των σκύλων της ομάδας Mg και της ομάδας Control δεν φάνηκε να διαφέρει σημαντικά σε κανένα χρονικό σημείο της διεγχειρητικής παρακολούθησης (T₀-T₅) (Πίνακας 13).

Η μέση τιμή αναπνευστικής συχνότητας φάνηκε να διαφέρει μέσα στο χρόνο (F=12,547, p<0.01), ωστόσο δεν παρατηρήθηκε διαφορά κατά την αλληλεπίδραση του χρόνου και της ομάδας μελέτης (F=0,340, p=0.888).

Πίνακας 13. Μέση τιμή, τυπική απόκλιση και επίπεδο σημαντικότητας της αναπνευστικής συχνότητας στα διαφορετικά χρονικά σημεία της διεγχειρητικής αξιολόγησης (T₀, T₁, T₂, T₃, T₄, T₅) μεταξύ των ομάδων Mg και Control.

		Mean	Std. Deviation	t	Sig
Respiratory Rate T ₀ (breaths/min)	Magnesium	10.4	1.4	0.231	0.820
	Control	10.2	2.0		
Respiratory Rate T ₁ (breaths/min)	Magnesium	11.4	1.7	0.787	0.439
	Control	10.8	2.3		
Respiratory Rate T ₂ (breaths/min)	Magnesium	13.8	3.8	0.208	0.837
	Control	13.5	3.7		

Respiratory Rate T ₃ (breaths/min)	Magnesium	11.2	1.8	-0.455	0.653
	Control	11.6	2.5		
Respiratory Rate T ₄ (breaths/min)	Magnesium	11.1	1.5	0.622	0.540
	Control	10.6	2.2		
Respiratory Rate T ₅ (breaths/min)	Magnesium	10.3	1.3	-0.436	0.667
	Control	10.6	2.2		

3.3.4.3 Συστολική αρτηριακή πίεση

Η μέση τιμή της συστολικής αρτηριακής πίεσης διεγχειρητικά μεταξύ των σκύλων της ομάδας Mg και της ομάδας Control διέφερε σημαντικά στα χρονικά σημεία T₀ και T₁, αλλά δεν εντοπίστηκε διαφορά στα υπόλοιπα χρονικά σημεία της διεγχειρητικής παρακολούθησης (T₂, T₃, T₄, T₅). Στο χρονικό σημείο T₀ η μέση τιμή της συστολικής αρτηριακής πίεσης ήταν στατιστικώς σημαντικά χαμηλότερη ($p=0.040$), όπως και στο χρονικό σημείο T₁ ($p=0.047$) (Πίνακας 14).

Η μέση τιμή της συστολικής αρτηριακής πίεσης φάνηκε να διαφέρει μέσα στο χρόνο ($F=8,715$, $p<0.01$), ωστόσο δεν παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά κατά την αλληλεπίδραση του χρόνου και της ομάδας μελέτης ($F=0,237$, $p=0.946$).

Πίνακας 14. Μέση τιμή, τυπική απόκλιση και επίπεδο σημαντικότητας της συστολικής αρτηριακής πίεσης στα διαφορετικά χρονικά σημεία της διεγχειρητικής αξιολόγησης (T₀, T₁, T₂, T₃, T₄, T₅) μεταξύ των ομάδων Mg και Control. * στατιστικώς σημαντική διαφορά ($p<0.05$) μεταξύ των ομάδων

		N	Mean	Std. Deviation	t	df	Sig.
Systolic BP T ₀ (mmHg)	Magnesium	13	105.7	7.3	-2.171	24	0.040*
	Control	13	113.7	11.1			
Systolic BP T ₁ (mmHg)	Magnesium	13	107.8	12.1	-2.091	24	0.047*
	Control	13	116.3	9.5			
Systolic BP T ₂ (mmHg)	Magnesium	13	124.5	19.9	-0.736	24	0.469
	Control	13	130.5	21.1			
Systolic BP T ₃ (mmHg)	Magnesium	13	115.0	13.8	-0.493	24	0.627
	Control	13	118.1	17.8			
Systolic BP T ₄ (mmHg)	Magnesium	13	110.3	14.4	-1.260	24	0.220
	Control	13	116.8	12.0			
Systolic BP T ₅ (mmHg)	Magnesium	13	107.2	11.2	-1.894	24	0.070
	Control	13	115.9	12.2			

3.3.4.4 Μέση αρτηριακή πίεση

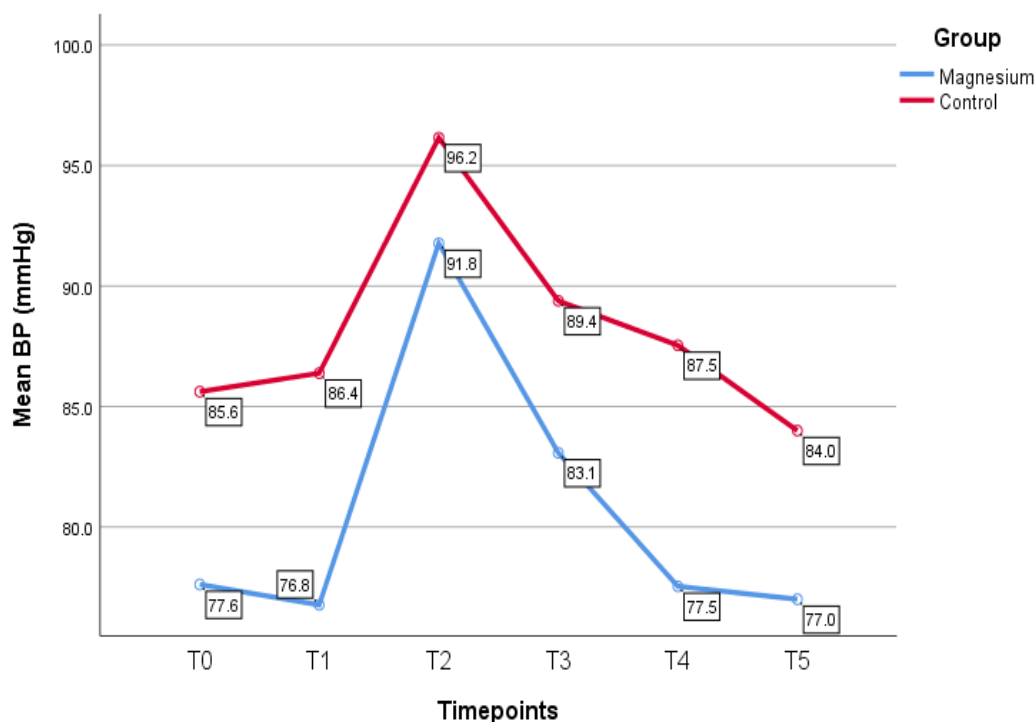
Η μέση τιμή της μέσης αρτηριακής πίεσης διεγχειρητικά μεταξύ των σκύλων της ομάδας Mg και της ομάδας Control διέφερε σημαντικά στα χρονικά σημεία T₀, T₁, T₄ και T₅, αλλά δεν εντοπίστηκε διαφορά στα υπόλοιπα χρονικά σημεία της διεγχειρητικής παρακολούθησης (T₂, T₃). Στο χρονικό σημείο T₀ η μέση τιμή της συστολικής αρτηριακής πίεσης ήταν στατιστικώς σημαντικά χαμηλότερη (p=0.011), στο χρονικό σημείο T₁ (p=0.004), στο χρονικό σημείο T₄ (0.003) και στο χρονικό σημείο T₅ (0.038) (Πίνακας 15).

Η μέση τιμή της μέσης αρτηριακής πίεσης φάνηκε να διαφέρει μέσα στο χρόνο (F=9,523, p<0.01), ωστόσο δεν παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά κατά την αλληλεπίδραση του χρόνου και της ομάδας μελέτης (F=0,412, p=0.840). Επιπλέον, σε κανέναν σκύλο στις 2 ομάδες δεν παρατηρήθηκε υπόταση η οποία να είναι κλινικής σημασίας, καθώς δεν παρατηρήθηκε MAP<60 mmHg.

Πίνακας 15. Μέση τιμή, τυπική απόκλιση και επίπεδο σημαντικότητας της μέσης αρτηριακής πίεσης στα διαφορετικά χρονικά σημεία της διεγχειρητικής αξιολόγησης (T₀, T₁, T₂, T₃, T₄, T₅) μεταξύ των ομάδων Mg και Control. * στατιστικώς σημαντική διαφορά (p<0.05) μεταξύ των ομάδων

		N	Mean	Std. Deviation	t	df	Sig.
Mean BP T ₀ (mmHg)	Magnesium	13	77.6	4.5	-2.746	24	0.011*
	Control	13	85.6	9.5			
Mean BP T ₁ (mmHg)	Magnesium	13	76.8	7.8	-3.174	24	0.004*
	Control	13	86.4	7.7			
Mean BP T ₂ (mmHg)	Magnesium	13	91.8	18.1	-0.659	24	0.516
	Control	13	96.2	15.7			
Mean BP T ₃ (mmHg)	Magnesium	13	83.1	8.5	-1.635	24	0.115
	Control	13	89.4	11.0			
Mean BP T ₄ (mmHg)	Magnesium	13	77.5	9.2	-3.307	24	0.003*
	Control	13	87.5	5.9			
Mean BP T ₅ (mmHg)	Magnesium	13	77.0	8.7	-2.198	24	0.038*
	Control	13	84.0	7.5			

Γράφημα 6. Διακύμανση της μέσης τιμής της μέσης αρτηριακής πίεσης κατά τη διεγχειρητική περίοδο στα χρονικά σημεία (T₀, T₁, T₂, T₃, T₄, T₅) μεταξύ των ομάδων Mg και Control



3.3.4.5 Διαστολική αρτηριακή πίεση

Η μέση τιμή της διαστολικής αρτηριακής πίεσης διεγχειρητικά μεταξύ των σκύλων της ομάδας Mg και της ομάδας Control διέφερε σημαντικά στα χρονικά σημεία T₀, T₁, T₃, T₄ και T₅ ($p=0.007$, $p=0.007$, $p=0.037$, $p=0.003$ και $p=0.006$, αντίστοιχα) (Πίνακας 16).

Η μέση τιμή της διαστολικής αρτηριακής πίεσης φάνηκε να διαφέρει μέσα στο χρόνο ($F=8,459$, $p<0.01$), ωστόσο δεν παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά κατά την αλληλεπίδραση του χρόνου και της ομάδας μελέτης ($F=0,201$, $p=0.962$).

Πίνακας 16. Μέση τιμή, τυπική απόκλιση και επίπεδο σημαντικότητας της διαστολικής αρτηριακής πίεσης στα διαφορετικά χρονικά σημεία της διεγχειρητικής αξιολόγησης (T₀, T₁, T₂, T₃, T₄, T₅) μεταξύ των ομάδων Mg και Control. * στατιστικώς σημαντική διαφορά ($p<0.05$) μεταξύ των ομάδων

		N	Mean	Std. Deviation	t	df	Sig.
Diastolic BP T ₀ (mmHg)	Magnesium	13	60.8	6.6	-2.935	24	0.007*
	Control	13	70.5	9.9			
Diastolic BP T ₁ (mmHg)	Magnesium	13	60.3	7.1	-2.947	24	0.007*
	Control	13	69.7	9.0			
Diastolic BP T ₂ (mmHg)	Magnesium	13	71.9	12.0	-1.310	24	0.203
	Control	13	79.2	16.1			
Diastolic BP T ₃ (mmHg)	Magnesium	13	66.7	9.6	-2.207	24	0.037*
	Control	13	74.7	8.9			
Diastolic BP T ₄ (mmHg)	Magnesium	13	61.4	8.8	-3.374	24	0.003*
	Control	13	72.4	7.8			
Diastolic BP T ₅ (mmHg)	Magnesium	13	59.8	7.4	-3.005	24	0.006*
	Control	13	69.5	8.9			

3.3.5 Ανάγκη για μηχανικό αερισμό διεγχειρητικά

Στην περίπτωση όπου το $PECO_2 > 50$ mmHg κατά τη διεγχειρητική περίοδο, επιστρατεύονταν μηχανικός αερισμός για τη διατήρηση της νορμοκαπνίας. Στην ομάδα Mg 7/13 σκύλους χρειάστηκαν IPPV (53.8%), ενώ στην ομάδα Control 6/13 (46.2%). Αυτή η διαφορά μεταξύ των ομάδων δεν κρίθηκε στατιστικώς σημαντική.

Πίνακας 17. Αριθμός των σκύλων στους οποίους επιστρατεύτηκε μηχανικός αερισμός κατά τη διεγχειρητική περίοδο, μεταξύ της ομάδας Mg και Control

		Magnesium		Control	
		N	%	N	%
IPPV intraoperative	No	6	46.2%	7	53.8%
	Yes	7	53.8%	6	46.2%

3.3.6 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Ως ανεπιθύμητες ενέργειες είχαν οριστεί η παρουσία σιελόρροιας, ναυτίας, εμέτου ή επιληπτικής δραστηριότητας, παρενέργειες από το καρδιαγγειακό (βραδυκαρδία, αρρυθμίες, υπόταση) ή από το αναπνευστικό σύστημα (άπνοια στη φάση της εγκατάστασης ή κατά τη διεγχειρητική περίοδο). Η ανάγκη μηχανικού αερισμού δεν συμπεριλήφθηκε στην ανάλυση για τον αριθμό των ζώων που εμφάνισαν κάποια από

τις παραπάνω ανεπιθύμητες ενέργειες κατά την περιεγχειρητική περίοδο, αλλά αξιολογήθηκε ξεχωριστά.

Στην ομάδα Mg, 5/13 σκύλους (38.5%) εμφάνισαν κάποια από τις ανεπιθύμητες ενέργειες που είχαν οριστεί, ενώ ο αντίστοιχος αριθμός σκύλων στην ομάδα Control ήταν 3/13 (23.1%). Αυτή διαφορά στις ανεπιθύμητες ενέργειες μεταξύ των 2 ομάδων, δεν κρίθηκε σημαντική ($\chi^2=0.191$, $p=0.683$).

Πίνακας 18. Αριθμός των σκύλων οι οποίοι παρουσίασαν κάποια από τις ανεπιθύμητες ενέργειες που είχαν οριστεί κατά την περιεγχειρητική περίοδο, μεταξύ της ομάδας Mg και Control

		Magnesium		Control	
		N	%	N	%
Adverse effects	No	8	61.5%	10	76.9%
	Yes	5	38.5%	3	23.1%

Στην ομάδα Mg, οι 3 από τους 5 σκύλους παρουσίασαν σιελόρροια στη φάση της εγκατάστασης, και οι άλλοι 2 παρουσίασαν παροδική άπνοια στη φάση της εγκατάστασης. Από τους 3 που παρουσίασαν σιελόρροια στη φάση της εγκατάστασης, οι 2 παρουσίασαν επεισόδια εμέτων στις πρώτες 4 ώρες μετεγχειρητικά (1 σκύλος στη 1 ώρα και 1 στις 4 ώρες μετεγχειρητικά). Στην ομάδα Control, 1 σκύλος από τους 3 που εμφάνισαν ανεπιθύμητες ενέργειες, παρουσίασε σιελόρροια στη 1 ώρα μετά την αποσωλήνωση και έμετο στις 2 ώρες μετεγχειρητικά, ο 2^{ος} σκύλος παρουσίασε έμετους 24 ώρες μετεγχειρητικά και ο 3^{ος} παρουσίασε παροδική άπνοια στη φάση της εγκατάστασης της αναισθησίας.

3.3.7 Ποιότητα ανάνηψης

Στην ομάδα Mg 1/13 σκύλους (7.7%) είχε μη αποδεκτή ποιότητα ανάνηψης, ενώ στην ομάδα Control 4/13 σκύλους (30.8%) παρουσίασαν συμπτώματα που συνάδουν με μη αποδεκτή ποιότητα ανάνηψης (Πίνακας 19). Η διαφορά αυτή δεν κρίθηκε στατιστικώς σημαντική ($\chi^2=0.990$, $p=0.322$).

Πίνακας 19. Αριθμός των σκύλων σε σχέση με την ποιότητα της ανάνηψης (αποδεκτή ή μη αποδεκτή), μεταξύ της ομάδας Mg και Control

		Magnesium		Control	
		N	%	N	%
Recovery quality	Unacceptable	1	7.7%	4	30.8%
	Acceptable	12	92.3%	9	69.2%

Σε καμία από τις περιπτώσεις που παρατηρήθηκε μη αποδεκτή ποιότητα ανάνηψης δεν απαιτήθηκε η χρήση σωστικής αναλγησίας, ούτε κάποιος σκύλος αποκλείστηκε από την πειραματική διαδικασία, λόγω μη ανταπόκρισης στους χειρισμούς όπως είχαν οριστεί εξ αρχής (χορήγηση προποφόλης 0.5 mg/kg IV). Ο 1 σκύλος στην ομάδα Mg που είχε μη αποδεκτή ανάνηψη είχε απότομη ανάνηψη με φωνητικές αντιδράσεις οι οποία καταστάλθηκε με προποφόλη χωρίς να χρειαστούν άλλες παρεμβάσεις μετέπειτα. Από την ομάδα Control, οι 2 παρουσίασαν φωνητικές αποκρίσεις χωρίς να προκύψει κάτι άλλο αξιοσημείωτο στη μετεγχειρητική περίοδο, ενώ οι 2 άλλοι παρουσίασαν διέγερση με φωνητικές αντιδράσεις. Στους 2 τελευταίους σκύλους χρειάστηκε να χορηγηθεί σωστική αναλγησία διεγχειρητικά και επιπλέον και οι 2 αυτοί σκύλοι χρειάστηκαν σωστική αναλγησία στη 1 ώρα μετεγχειρητικά.

3.3.8 Patella reflex

Γινόταν εκτίμηση του αντανακλαστικού της επιγονατίδας τις πρώτες 4 ώρες μετεγχειρητικά. Το εν λόγω αντανακλαστικό χαρακτηριζόταν ως φυσιολογικό ή μη φυσιολογικό. Στην ομάδα Mg 4/13 σκύλους είχαν μειωμένο αντανακλαστικό επιγονατίδας στις 4 ώρες της μετεγχειρητικής παρακολούθησης, σε σχέση με την ομάδα Control όπου όλοι οι σκύλοι είχαν φυσιολογικό αντανακλαστικό επιγονατίδας (Πίνακας 20). Αυτή η διαφορά ωστόσο δεν κρίθηκε σημαντική ($\chi^2=2.659$, $p=0.096$).

Πίνακας 20. Αριθμός των σκύλων με φυσιολογικό ή μη φυσιολογικό αντανακλαστικό επιγονατίδας, μεταξύ της ομάδας Mg και Control

		Group		Total
		Magnesium	Control	
Patella reflex	Normal	9	13	22
	Abnormal	4	0	4
Total		13	13	26

Σε όλους τους σκύλους το μειωμένο αντανακλαστικό της επιγονατίδας παρατηρήθηκε στη 1 ώρα μετεγχειρητικά. Τα μειωμένα αντανακλαστικά είχαν επανέλθει και στους 4 σκύλους μέχρι τις 2 ώρες.

Κεφάλαιο 4 Συζήτηση

Η ενδοφλέβια χορήγηση μαγνησίου κατά τη διεγχειρητική περίοδο σε σκύλους οι οποίοι υποβλήθηκαν σε ΩΥΕ είχε ως αποτέλεσμα τη μείωση του άμεσα μετεγχειρητικού πόνου την 1^η ώρα μετά την αποσωλήνωση, με βάση την εκτίμηση και των 3 κλιμάκων για την αξιολόγηση του μετεγχειρητικού πόνου που χρησιμοποιήθηκαν (κλίμακα Γλασκώβης, 4A-VET, NRS). Επιπλέον συντέλεσε σε 24% μείωση της προποφύλης που απαιτήθηκε για τη διασωλήνωση, χωρίς όμως να παρατηρείται μείωση της κατανάλωσης ισοφλουρανίου κατά τη διάρκεια της γενικής αναισθησίας, συντελώντας όμως σε καθυστέρηση της ανάνηψης. Παρόλο που στην ομάδα του μαγνησίου οι συγκεντρώσεις του μαγνησίου ήταν υψηλότερες, δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες σε σύγκριση με την ομάδα των μαρτύρων, τέτοιες οι οποίες να μπορούν να συσχετιστούν άμεσα με την ενδοφλέβια χορήγηση μαγνησίου, καθιστώντας το δοσολογικό σχήμα που χρησιμοποιήθηκε ασφαλές σε σκύλους.

Στην παρούσα μελέτη χορηγήθηκαν σε όλους τους σκύλους προεγχειρητικά βουπρενορφίνη και μελοξικάμη, στα πλαίσια μίας πολυμορφικής αναλγητικής προσέγγισης. Η αρχική υπόθεση ήταν ότι η προσθήκη ενός μη οπιοειδούς παράγοντα, όπως το μαγνήσιο, σε μια αναισθησιολογική προσέγγιση με στόχο τον περιορισμό της χρήσης οπιοειδών (opioid-sparing anesthesia), θα μπορούσε να ενισχύσει το αναλγητικό αποτέλεσμα, επιτρέποντας χαμηλότερη περιεγχειρητική κατανάλωση οπιοειδών και παρουσιάζοντας χαμηλότερα σκορ πόνου και λιγότερες ανεπιθύμητες ενέργειες.

Έχει αναφερθεί ότι ο αναμενόμενος μετεγχειρητικός πόνος μετά την ΩΥΕ μπορεί να είναι ήπιας έως μέτριας δριμύτητας^{22,62,69-71}, ενώ αναφορές υπάρχουν ότι μπορεί να συνεισφέρει ακόμη και σε μέτριο έως δριμύ μετεγχειρητικό πόνο σε σκύλους^{72,73}, και έχει φανεί να τροποποιεί την μετεγχειρητική συμπεριφορά για έως 24 ώρες⁶⁹. Η επαρκής περιεγχειρητική αναλγησία φαίνεται να αποτελεί την πιο αποτελεσματική μέθοδο για τη μείωση του μετεγχειρητικού πόνου⁷³. Έχει αποδειχθεί ότι είναι προτιμότερο να προλαμβάνεις παρά να καλείσαι να θεραπεύσεις τον μετεγχειρητικό πόνο⁷⁴, ενώ είναι ωφέλιμο τα αναλγητικά που χρησιμοποιούνται να έχουν μεγάλη

διάρκεια δράσης εξασφαλίζοντας καλή αναλγησία για την περισσότερο επώδυνη περίοδο⁷⁵. Σε κλινικές συνθήκες, η περιεγχειρητική αναλγησία για την ΩΥΕ θα πρέπει οπωσδήποτε να περιλαμβάνει τη χρήση ενός οπιοειδούς σε συνδυασμό με ένα ΜΣΑΦ, σύμφωνα με πρόσφατες οδηγίες⁵¹. Ειδικότερα, ο συνδυασμός ενός ΜΣΑΦ και ενός οπιοειδούς ή ενός ΜΣΑΦ μόνο, φαίνεται να συνεισφέρει σε καλύτερη μετεγχειρητική αναλγησία σε σύγκριση με ένα οπιοειδές μόνο του^{54,71,72,76}. Ωστόσο τα οπιοειδή φαίνεται να παρουσιάζουν κάποιες ανεπιθύμητες ενέργειες (ναυτία, έμετος, δυσκοιλιότητα, καταστολή του αναπνευστικού, υπεραλγησία), ενώ το ίδιο μπορεί να ισχύει και για τη χορήγηση των ΜΣΑΦ κατά την περιεγχειρητική περίοδο καθώς δεν μπορούν να χορηγηθούν αδιακρίτως σε όλους τους ασθενείς⁷⁷. Λαμβάνοντας υπόψιν τις πιο πρόσφατες οδηγίες^{22,51} αλλά και τα ευρήματα κλινικών μελετών αποφασίσαμε να χρησιμοποιήσουμε μία πολυμορφική και προληπτική αναλγητική προσέγγιση η οποία περιελάμβανε την προεγχειρητική χορήγηση ενός οπιοειδούς (βουπρενορφίνη) και ενός ΜΣΑΦ (μελοξικάμη) αλλά και την μετεγχειρητική χορήγηση παρακεταμόλης. Επιπλέον, στο συνολικό αναλγητικό αποτέλεσμα συνεισέφερε και η προεγχειρητική χορήγηση ενός α₂ αγωνιστή (δεξμεδετομιδίνη), με την προσθήκη και διερεύνηση της πιθανής συνεισφοράς στην αναλγησία της διεγχειρητικής χορήγησης του μαγνησίου.

Στη βιβλιογραφία δεν υπάρχουν προτεινόμενες δόσεις ενδοφλέβιας χορήγησης μαγνησίου για τη διαχείριση της αναλγησίας στο σκύλο, ενώ αυτές που έχουν χρησιμοποιηθεί σε μόλις 2 αντίστοιχες μελέτες, έχουν βασιστεί στις προτεινόμενες δόσεις για τον άνθρωπο. Στην ανθρώπινη βιβλιογραφία το μαγνήσιο χορηγείται ενδοφλέβια σε δόση 30-50 mg/kg bolus και ακολουθείται από συνεχή χορήγηση 6-20 mg/kg/h μέχρι το τέλος της χειρουργικής επέμβασης ή για έως 4 ώρες μετά το αρχικό bolus φόρτισης, όταν στόχος είναι η αναλγητική διαχείριση κατά την περιεγχειρητική περίοδο⁷. Στις 2 κτηνιατρικές μελέτες όπου μελετήθηκε η επίδραση της ενδοφλέβιας χορήγησης μαγνησίου στην περιεγχειρητική αναλγησία, οι δόσεις που χρησιμοποιήθηκαν ήταν 50 mg/kg ως bolus φόρτισης ακολουθούμενο από συνεχή χορήγηση 12-15 mg/kg/h^{4,5}. Σε αυτές τις 2 τυχαιοποιημένες μελέτες σε 46 και 16 σκύλους αντίστοιχα οι οποίοι υποβλήθηκαν σε ΩΥΕ, η ενδοφλέβια χορήγηση μαγνησίου δεν φάνηκε να προσφέρει κάποιο κλινικό πλεονέκτημα στο επίπεδο της αναλγησίας. Λαμβάνοντας υπόψιν αυτό αλλά και το ότι οι δόσεις που χρησιμοποιήθηκαν σε αυτούς τους σκύλους ήταν παρόμοιες, αποφασίσαμε να χρησιμοποιήσουμε την υψηλότερη προτεινόμενη δόση για τον άνθρωπο (50 mg/kg bolus ακολουθούμενο από συνεχή χορήγηση 20 mg/kg/h), με ταυτόχρονη

παρακολούθηση των συγκεντρώσεων του μαγνησίου και παρατήρηση των πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών εξαιτίας της υποκείμενης και αναμενόμενης, φαρμακευτικά προκαλούμενης, υπερμαγνησισμίας. Κάτι τέτοιο δεν έχει πραγματοποιηθεί στο παρελθόν, ενώ από την παρούσα μελέτη πιθανώς να μπορέσουν να εξαχθούν χρήσιμα συμπεράσματα για την ασφάλεια αλλά και την αποτελεσματικότητα του συγκεκριμένου δοσολογικού σχήματος σε σκύλους.

4.1 Επίδραση μαγνησίου σε διεγχειρητική αναλγησία

Στους σκύλους της ομάδας Mg, τόσο ο αριθμός των σκύλων όπου απαιτήθηκε σωστική αναλγησία, όσο και η συνολική διεγχειρητική κατανάλωση φεντανύλης (ως σωστική αναλγησία) ήταν χαμηλότερα σε σχέση με τους σκύλους της ομάδας Control. Στην ομάδα Mg, το 23.1% (3/13) των σκύλων χρειάστηκαν σωστική αναλγησία με φεντανύλη διεγχειρητικά, ενώ το αντίστοιχο ποσοστό στους σκύλους της ομάδας Control ήταν 46.2% (6/13), χωρίς όμως η διαφορά αυτή να κρίνεται στατιστικώς σημαντική. Η συνολική κατανάλωση φεντανύλης διεγχειρητικά πάλι δεν φάνηκε να διαφέρει σημαντικά μεταξύ της ομάδας Mg και της ομάδας Control, παρότι στην ομάδα των μαρτύρων αυτή ήταν σχεδόν διπλάσια (0.3 ± 0.6 $\mu\text{g/kg}$ και 0.6 ± 0.8 $\mu\text{g/kg}$, αντίστοιχα). Επιπλέον δεν παρατηρήθηκε διαφορά μεταξύ των σκύλων στους οποίους χορηγήθηκε συνολικά 1 $\mu\text{g/kg}$, 2 $\mu\text{g/kg}$ ή καθόλου φεντανύλη στα πλαίσια της σωστικής αναλγησίας, παρότι ο αριθμός τόσο αυτών που πήραν 1 $\mu\text{g/kg}$ όσο και αυτών που πήραν 2 $\mu\text{g/kg}$ ήταν σχεδόν διπλάσιος μεταξύ των ομάδων Mg και Control (15.4% έναντι 30.8% για το 1 $\mu\text{g/kg}$ και 7.7% έναντι 15.4% για τα 2 $\mu\text{g/kg}$, αντίστοιχα).

Η συμπληρωματική ενδοφλέβια χορήγηση του μαγνησίου στη διεγχειρητική περίοδο σε ανθρώπους, έχει φανεί ότι θα μπορούσε να συνεισφέρει σε μείωση των απαιτήσεων σε αναλγητικά κατά τη διάρκεια του χειρουργείου. Σε 2 μελέτες σε ασθενείς οι οποίοι υποβλήθηκαν σε χειρουργεία σπονδυλικής στήλης, η χορήγηση 30 mg/kg ως bolus φόρτισης ακολουθούμενο από χορήγηση 10 mg/kg/h μαγνησίου είχε ως αποτέλεσμα τη μείωση της κατανάλωσης ρεμιφεντανύλης και φεντανύλης διεγχειρητικά σε σύγκριση με την ομάδα των μαρτύρων^{78,79}. Μία συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση του 2017 συμπεριέλαβε 13 μελέτες (694 ασθενείς) οι οποίες αξιολογούσαν τη διεγχειρητική κατανάλωση οπιοειδών (φεντανύλη, ρεμιφαντανύλη, μορφίνη, αλφεντανύλη) σε ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε μαγνήσιο 30-50 mg/kg ακολουθούμενο από 6-25 mg/kg/h⁸⁰. Μόνο σε 4 από αυτές τις μελέτες δεν παρατηρήθηκε κάποια διαφορά στη διεγχειρητική κατανάλωση

οπιοειδών μεταξύ των ασθενών στους οποίους χορηγήθηκε μαγνήσιο και των μαρτύρων, ενώ ειδικότερα στις ομάδες στις οποίες χορηγήθηκε φεντανύλη ως σωστική αναλγησία, υπήρχε διαφορά προς όφελος της ομάδας του μαγνησίου⁸⁰. Ωστόσο, σε 2 πιο πρόσφατες μελέτες φάνηκε τα αποτελέσματα να είναι διφορούμενα σε σχέση με την κατανάλωση ρεμιφεντανύλης διεγχειρητικά^{81,82}. Παρατηρήθηκε μειωμένη κατανάλωση ρεμιφεντανύλης σε χορήγηση μαγνησίου 20 mg/kg ακολουθούμενο από 20 mg/kg/h σε ασθενείς οι οποίοι υποβλήθηκαν σε πεταλεκτομή⁸², ωστόσο η κατανάλωση ρεμιφεντανύλης σε ασθενείς οι οποίοι υποβλήθηκαν σε θωρακοτομή δεν διέφερε σημαντικά μεταξύ αυτών στους οποίους χορηγήθηκε ενδοφλέβια μαγνήσιο (40 mg/kg, 10 mg/kg/h) σε σχέση με την ομάδα των μαρτύρων⁸¹. Σε σχέση με την κτηνιατρική βιβλιογραφία, δεν φαίνεται να μπορούν να εξαχθούν ασφαλή και ξεκάθαρα συμπεράσματα για την επίδραση της διεγχειρητικής ενδοφλέβιας χορήγησης μαγνησίου στις διεγχειρητικές απαιτήσεις σε αναλγητικά, εφόσον στη μία μελέτη δεν απαιτήθηκε καθόλου σωστική αναλγησία διεγχειρητικά και στην άλλη δεν γίνεται καμία αναφορά στις απαιτήσεις σε αναλγητικά κατά τη διεγχειρητική περίοδο. Οι Anagnostou και συνεργάτες⁴ παρατήρησαν ότι δεν υπήρχαν διαφορές στη σωστική αναλγησία κατά τη διεγχειρητική περίοδο μεταξύ των σκύλων στους οποίους χορηγήθηκε προεγχειρητικά και διεγχειρητικά ενδοφλέβια θειϊκό μαγνήσιο (50 mg/kg IV ακολουθούμενο από συνεχή χορήγηση 12 mg/kg/h) και της ομάδας των μαρτύρων. Παρατήρησαν ότι διεγχειρητικά δεν απαιτήθηκε σωστική αναλγησία σε κανέναν σκύλο. Αυτή η διαφορά μπορεί να εξηγηθεί αφενός από την διαφορετική στόχευση της μελέτης, εφόσον η αξιολόγηση της αναλγησίας δεν αποτελούσε πρωταρχικό στόχο της μελέτης τους, και αφετέρου από τον διαφορετικό σχεδιασμό της μελέτης. Οι μεταβολές των φυσικών παραμέτρων διεγχειρητικά είχαν συσχετιστεί μόνο με το αναισθητικό βάθος. Η εκτίμηση του αναισθητικού βάθους πραγματοποιούνταν με βάση κλινικές παραμέτρους διεγχειρητικού monitoring (παράμετροι καρδιαγγειακού και αναπνευστικού) και νευρολογική εκτίμηση (έλεγχος αντανάκλαστικών και μυϊκού τόνου) και είχε οριστεί εξ αρχής ότι η αύξηση της καρδιακής συχνότητας ή/και της μέσης αρτηριακής πίεσης ή/και της αναπνευστικής συχνότητας περισσότερο από το 20% σε σχέση με τις αρχικές τιμές (baseline) αποτελούσε ένδειξη ανεπαρκούς αναισθητικού βάθους. Αυτό αντιμετωπιζόταν με αύξηση της παρεχόμενης συγκέντρωσης αλοθανίου (0.1-0.3%), ενώ αν η συγκεκριμένη παρέμβαση δεν είχε το επιθυμητό αποτέλεσμα, τότε μόνο χορηγούνταν σωστική αναλγησία (φεντανύλη 2-3 μg/kg ενδοφλέβια) και ο σκύλος έβγαινε από τη μελέτη. Οι αποκρίσεις του ΑΝΣ,

ειδικά του καρδιαγγειακού και του αναπνευστικού, μπορούν μεν να συσχετιστούν με μη ικανοποιητικό αναισθητικό βάθος, ωστόσο σε ένα υπόβαθρο χειρουργικού βάθους αναισθησίας υποδηλώνουν την παρουσία αλγαισθησίας⁸³⁻⁸⁵. Η χειρουργική επέμβαση στην περίπτωση μας ξεκινούσε μόνο εφόσον όλοι οι σκύλοι βρίσκονταν, κατά το δυνατό, στο ίδιο αναισθητικό βάθος. Αυτό έγινε προσπάθεια να εξασφαλιστεί θέτοντας ως στόχο συγκεκριμένη τελοεκπνευστική συγκέντρωση ισοφλουρανίου για την έναρξη της επέμβασης (1.3%) η οποία συμπίπτει με την αντίστοιχη MAC σε σκύλους⁶⁷, και αξιολογώντας τα αντανεκλαστικά των σκύλων υπό γενική αναισθησία (αξιολόγηση θέσης οφθαλμού, βλεφαρικού αντανεκλαστικού, αντανεκλαστικού κερατοειδούς, απώλεια του τόνου της γνάθου). Από την άλλη, οποιαδήποτε απόκριση του ΑΝΣ είχε οριστεί ως ένδειξη ανεπαρκούς αναλγησίας και αντιμετωπιζόταν με τη χορήγηση σωστικής αναλγησίας. Επομένως, τα αποτελέσματά του Anagnostou και συνεργατών⁴ δεν μπορούν να συγκριθούν άμεσα με τα δικά μας λόγω σημαντικών διαφορών στο σχεδιασμό της μελέτης. Οι Rioja και συνεργάτες⁵, από την άλλη, διερεύνησαν την επίδραση της διεγχειρητικής ενδοφλέβιας χορήγησης μαγνησίου (50 mg/kg IV, CRI 15 mg/kg/h) στη μετεγχειρητική αναλγησία χωρίς όμως να γίνεται κάποια αναφορά στη σωστική αναλγησία που μπορεί να απαιτήθηκε διεγχειρητικά. Οι μόνες περιπτώσεις όπου παρατηρήθηκαν μειωμένες απαιτήσεις σε οποιοδήποτε διεγχειρητικά ήταν 2 κλινικές μελέτες σε σκύλους οι οποίοι υποβλήθηκαν σε ΩΥΕ, όπου το μαγνήσιο χορηγήθηκε υπαραχνοειδώς ή ενδοπεριτοναϊκά^{45,47}.

Συνεχίζοντας με τη δική μας μελέτη, από αυτούς που χρειάστηκαν διεγχειρητικά σωστική αναλγησία, σε όλους τους σκύλους στην ομάδα Mg αυτό συνέβη στο χρονικό σημείο T2 (έλξη της 1^{ης} ωοθήκης), ενώ στην ομάδα Control οι 5/6 σκύλους χρειάστηκαν σωστική αναλγησία στο ίδιο χρονικό σημείο (T2) και 1/6 στο σημείο T3 (έλξη της 2^{ης} ωοθήκης), χωρίς να απαιτείται σωστική αναλγητική παρέμβαση σε οποιοδήποτε άλλο σημείο διεγχειρητικά, επιβεβαιώνοντας τα στοιχεία της υπάρχουσας βιβλιογραφίας ότι το πιο επώδυνο σημείο της ΩΥΕ είναι η έλξη ή οι χειρισμοί της ωοθήκης. Η ΩΥΕ έχει χρησιμοποιηθεί ως χειρουργικό μοντέλο για την αξιολόγηση του σωματικού και ενδοκοιλιακού πόνου και της αποτελεσματικότητας της παρεχόμενης αναλγησίας λόγω του ότι πρόκειται για μία αρκετά κοινή και σχετικά τυποποιημένη χειρουργική διαδικασία^{86,87}. Η διέγερση της ωοθήκης φαίνεται να αποτελεί επώδυνο ερέθισμα κατά την ΩΥΕ σε μικρά ζώα, με τους χειρισμούς του κρεμαστήρα συνδέσμου (σύλληψη, απολίνωση, διατομή) και την αφαίρεση της ωοθήκης να έχουν αναγνωρισθεί ως τα περισσότερο επώδυνα σημεία της ΩΥΕ, και εκεί έχει φανεί να υπάρχουν οι μεγαλύτερες ανάγκες σε οποιοδήποτε, ως σωστική

αναλγησία⁴⁷. Αποτελούν επαρκή και επαναλαμβανόμενα επώδυνα ενδοκοιλιακά ερεθίσματα τα οποία οδηγούν σε αποκρίσεις του ΑΝΣ, υποδηλώνοντας την παρουσία αλγαισθησίας, ακόμα και παρόλη τη χρήση αναλγητικών παραγόντων^{83-85,87}.

4.2 Επίδραση μαγνησίου σε μετεγχειρητική αναλγησία

Η διαχείριση του πόνου στην κτηνιατρική κλινική πράξη αποτελεί το κλειδί για την επιτυχή έκβαση των χειρουργικών περιστατικών και η συχνή εκτίμηση του πόνου είναι καίριας σημασίας για την αποτελεσματική διαχείρισή του. Οι ασθενείς πρέπει να εκτιμώνται τόσο προεγχειρητικά όσο και μετεγχειρητικά σε τακτά χρονικά διαστήματα^{22,51}. Στη δική μας μελέτη αξιολογούνταν το επίπεδο ηρέμησης και το επίπεδο του πόνου τόσο προεγχειρητικά όσο και μετεγχειρητικά σε προκαθορισμένα χρονικά σημεία μέχρι και 5 μέρες μετά το χειρουργείο, σε κάθε σκύλο. Ένα μειονέκτημα κάποιων μελετών οι οποίες αξιολογούν τον μετεγχειρητικό πόνο, έχει αναφερθεί ότι είναι η αξιολόγηση του πόνου από διαφορετικούς εκτιμητές είτε μεταξύ των διαφορετικών ζώων είτε μεταξύ διαφορετικών χρονικών σημείων της μετεγχειρητικής περιόδου⁷⁶. Στη δική μας μελέτη ο εκτιμητής ήταν πάντοτε ο ίδιος σε όλους τους σκύλους, σε όλη την μετεγχειρητική περίοδο, ο οποίος δεν γνώριζε την ομάδα στην οποία ανήκε ο κάθε σκύλος και επιπλέον, η εκτίμηση του μετεγχειρητικού πόνου γινόταν με τη χρήση περισσότερων του ενός εργαλείων αξιολόγησης (NRS, Glasgow, 4A-VET), όπως έχει προταθεί^{46,52,59,62,63} για την αποφυγή περιορισμών όπως η διασπορά των τιμών του σκορ μεταξύ των εκτιμητών αλλά και για την αύξηση της ευαισθησίας και ειδικότητας των κλιμάκων στην εκτίμηση του πόνου. Οι σκύλοι στους οποίους χορηγήθηκε μαγνήσιο παρουσίασαν σημαντικά χαμηλότερα σκορ πόνου 1 ώρα μετά την αποσωλήνωση, το οποίο αποτυπώθηκε και στις 3 κλίμακες αξιολόγησης του μετεγχειρητικού πόνου που χρησιμοποιήθηκαν. Τα σκορ του πόνου συνέχισαν να είναι χαμηλότερα στην ομάδα Mg μέχρι τις 4 ώρες μετά την αποσωλήνωση χωρίς όμως η διαφορά στις 2 και 4 ώρες να κριθεί σημαντική. Στη 1 ώρα μετά την αποσωλήνωση τα σκορ της κλίμακας της Γλασκώβης ήταν 3.9 ± 1.5 και 5.8 ± 1.9 για την ομάδα του Mg και την ομάδα Control, αντίστοιχα ($p=0.012$). Τα σκορ στις 2 και 4 ώρες μετά την αποσωλήνωση ήταν πάλι χαμηλότερα στους σκύλους του μαγνησίου 3.5 ± 0.9 vs 4.5 ± 1.8 και 2.9 ± 0.8 vs 3.9 ± 2.4 , χωρίς ωστόσο η διαφορά τους να κριθεί σημαντική ($p=0.104$ και $p=0.215$, αντίστοιχα). Η ανάπτυξη, επικύρωση και χρήση των κλιμάκων αξιολόγησης του πόνου στα ζώα συντροφιάς αποτελεί εξέλιξη στην ικανότητα της αξιόπιστης εκτίμησης του πόνου. Οι μονοδιάστατες κλίμακες, όπως η NRS είναι εύκολες στη

χρήση ωστόσο θεωρούνται περισσότερο υποκειμενικές συγκριτικά με τα πολυδιάστατα εργαλεία εκτίμησης τα οποία βασίζονται στη μεταβολή της συμπεριφοράς και φέρονται να είναι πιο αξιόπιστα⁶⁰. Η κλίμακα της Γλασκώβης έχει επικυρωθεί για την εκτίμηση του οξέος μετεγχειρητικού πόνου και αποτελεί ένα ερωτηματολόγιο σκοραρίσματος το οποίο βασίζεται τόσο στην αυθόρμητη συμπεριφορά όσο και στη συμπεριφορά μετά την αλληλεπίδραση του ζώου με τον εκτιμητή, ενώ έχει φανεί ότι είναι ικανή να διακρίνει τα διαφορετικά επίπεδα του πόνου, ακόμη και όταν η μητρική γλώσσα του εκτιμητή δεν είναι η Αγγλική⁵⁵, όπως συνέβαινε και στη δική μας μελέτη. Επιπλέον, έχει παρατηρηθεί καλή συσχέτιση μεταξύ της NRS και της κλίμακας της Γλασκώβης, ειδικά όταν αυτές αξιολογούνται ταυτόχρονα, ωστόσο η χρήση της NRS ως 1^{ης} εκλογής κλίμακα εις βάρος της κλίμακας της Γλασκώβης θα πρέπει να γίνεται με προσοχή⁶¹. Με βάση την εκτίμηση της κλίμακας της Γλασκώβης, στη δική μας μελέτη, φαίνεται τα σκορ να είναι σημαντικά υψηλότερα από αυτά της προεγχειρητικής περιόδου (baseline) και να παραμένουν σημαντικά υψηλότερα μέχρι και 24 ώρες μετεγχειρητικά, ενώ στις 36 ώρες φαίνεται να έχουν επιστρέψει στις βασικές τιμές, αυτές πριν το χειρουργείο. Αυτό συμβαδίζει με τη βιβλιογραφία η οποία αναφέρει ότι η ΩΥΕ έχει φανεί να τροποποιεί τη μετεγχειρητική συμπεριφορά σε σκύλους για μέχρι και 24 ώρες⁶⁹. Σε σχέση με τη σωστική αναλγησία κατά τη μετεγχειρητική περίοδο, 3/13 σκύλους (23.1%) από την ομάδα Mg χρειάστηκαν σωστική αναλγησία μέχρι τις 5 μέρες μετεγχειρητικά, ενώ 5/13 σκύλους (38.4%) της ομάδας Control χρειάστηκαν στην αντίστοιχη περίοδο σωστική αναλγησία, όπως αυτό καθορίστηκε από την εκτίμηση των κλιμάκων πόνου που χρησιμοποιήθηκαν. Οι σκύλοι λοιπόν που χρειάστηκαν σωστική αναλγησία με βουπρενορφίνη όταν διεγχειρητικά χορηγήθηκε μαγνήσιο ήταν λιγότεροι σε σύγκριση με τους σκύλους στους οποίους δεν χορηγήθηκε μαγνήσιο, ωστόσο η διαφορά αυτή δεν αποδείχθηκε στατιστικώς σημαντική. Στην ομάδα Mg, 1 σκύλος χρειάστηκε σωστική αναλγησία 1 ώρα μετά την αποσωλήνωση, 1 σκύλος 2 ώρες μετά την αποσωλήνωση και ο 3^{ος} στις 8 ώρες. Στην ομάδα Control 3 σκύλοι χρειάστηκαν βουπρενορφίνη μετεγχειρητικά 1 ώρα μετά την αποσωλήνωση, 1 σκύλος στις 2 ώρες και 1 σκύλος στις 4 ώρες. Τα ευρήματά μας συνάδουν με τα συμπεράσματα προηγούμενης μελέτης σε ΩΥΕ όπου αναφέρεται ότι το διάστημα της μετεγχειρητικής περιόδου όπου είναι πιθανότερο να απαιτηθεί σωστική αναλγητική παρέμβαση είναι μεταξύ της 1 και των 3 ωρών μετεγχειρητικά σε σκύλους⁸⁸. Στο συγκεκριμένο μεσοδιάστημα, 2 σκύλοι της ομάδας Mg χρειάστηκαν σωστική αναλγησία σε σχέση με τους 4 σκύλους της ομάδας Control.

Κατά τη μετεγχειρητική περίοδο, εκτός από την εκτίμηση του πόνου αξιολογούνταν και το επίπεδο της ηρέμησης στα ίδια χρονικά σημεία. Η εκτίμηση του πόνου αποτελεί μία υποκειμενική διαδικασία και ως τέτοια, έχουν αναφερθεί κάποιες παράμετροι οι οποίες θα μπορούσαν να επηρεάσουν την εκτίμηση του πόνου, όπως ο βαθμός της καταστολής στη μετεγχειρητική περίοδο⁶¹. Το επίπεδο της ηρέμησης στη δική μας μελέτη δεν φάνηκε να επηρεάζει τα αποτελέσματα της εκτίμησης του πόνου. Δεν φάνηκε να υπάρχει διαφορά μεταξύ των γκρουπ στο επίπεδο της ηρέμησης σε κανένα χρονικό σημείο της μετεγχειρητικής περιόδου κάτι που θα μπορούσε να συσχετιστεί πιθανώς με τη διεγχειρητική χορήγηση μαγνησίου, ούτε ο χρόνος φάνηκε να αλληλεπιδρά με τη χορήγηση, ή τη μη χορήγηση, του μαγνησίου στους σκύλους διεγχειρητικά. Τα σκορ της ηρέμησης όμως ήταν σημαντικά υψηλότερα και στις 2 ομάδες σε σχέση με τα σκορ αναφοράς (baseline τιμές) μέχρι και 8 ώρες μετά την αποσωλήνωση. Ωστόσο, σε εκείνο το χρονικό σημείο (8 ώρες), τα σκορ για τις ομάδες Mg και Control ήταν εξαιρετικά χαμηλά (0.5 ± 0.5 και 0.6 ± 0.7 , αντίστοιχα). Το εργαλείο που χρησιμοποιήθηκε έχει επικυρωθεί και φαίνεται ικανό να μπορεί να διαχωρίσει τα διαφορετικά επίπεδα του επιπέδου της ηρέμησης σε σκύλους⁶⁵. Το σκορ της συγκεκριμένης κλίμακας έχει εύρος 0-21 και έχει προταθεί ότι σκορ από 0-2 αντιστοιχούν σε καθόλου ή ελάχιστη ηρέμηση, σκορ 4-11 αντιστοιχούν σε μέτρια ηρέμηση και σκορ ≥ 13 αντιστοιχούν σε βαθιά καταστολή. Στη 1 ώρα μετά την αποσωλήνωση τα σκορ της ομάδας Mg και Control ήταν 4.5 ± 0.9 και 4.2 ± 0.7 και είναι το μόνο χρονικό σημείο της μετεγχειρητικής περιόδου όπου τα σκορ βρίσκονται στο φάσμα της «μέτριας ηρέμησης», όπως αυτό έχει οριστεί από τους κατασκευαστές της κλίμακας. Από τις 2 ώρες μετά την αποσωλήνωση και έπειτα, τα σκορ είναι < 3 το οποίο φαίνεται ότι αντιστοιχεί σε καθόλου ή ελάχιστη ηρέμηση. Όπως έχει αναφερθεί, η παρουσία ηρέμησης αποτελεί πολλές φορές πιθανό παράγοντα συγκάλυψης του πραγματικού επιπέδου του πόνου καθώς η βαθιά καταστολή ή η αδυναμία μετακίνησης μπορεί να επηρεάσουν την ανταπόκριση σε εξωτερικά ερεθίσματα. Αυτός είναι ο λόγος που στην παρούσα μελέτη χρησιμοποιήθηκε ένα επικυρωμένο εργαλείο ικανό να διαχωρίσει τα διαφορετικά επίπεδα καταστολής και επιπλέον η αξιολόγηση του μετεγχειρητικού πόνου ξεκινούσε 1 ώρα μετά την αποσωλήνωση, όπου το επίπεδο καταστολής των σκύλων αναμενόταν να είναι χαμηλό και δεν θα επηρεαζόταν η κινητικότητα και η εκτίμηση του πόνου. Εξάλλου, στο συγκεκριμένο χρονικό σημείο (1 ώρα μετά την αποσωλήνωση), η πλειονότητα των σκύλων μπορούσαν να σταθούν όρθιοι, ενώ όλοι μπορούσαν να αλληλεπιδράσουν με τον εκτιμητή. Στη δική μας μελέτη δεν αναστράφηκε η δράση

της δεξμεδετομιδίνης μετά την ολοκλήρωση του χειρουργείου, κάτι το οποίο πιθανώς να διαδραμάτισε κάποιον ρόλο στα σημαντικά υψηλότερα σκορ που παρατηρήθηκαν στην άμεσα μετεγχειρητική περίοδο σε σχέση με τις βασικές τιμές πριν το χειρουργείο (ειδικότερα στην 1 ώρα μετά την αποσωλήνωση). Ο πρώτος λόγος για τον οποίο επιλέξαμε να μην αναστρέψουμε τη δράση της δεξμεδετομιδίνης ήταν για να μην αναστρέψουμε και την όποια αναλγητική επίδραση είχε αυτή, στα πλαίσια της πολυμορφικής προσέγγισης που χρησιμοποιήσαμε. Έχει αναφερθεί ότι η αναστροφή με ατιπαμεζόλη αναστρέφει μεν την ηρέμηση, αλλά αναστρέφει και την όποια αναλγησία έχει προκαλέσει η δεξμεδετομιδίνη⁸⁹. Με βάση το σχεδιασμό της μελέτης μας επιλέξαμε μία πολυμορφική προσέγγιση αξιοποιώντας αναλγητικά τα οποία δρουν συνεργικά κατά μήκος του μονοπατιού του πόνου, με ελαχιστοποίηση της χρήσης των οπιοειδών (opioid-sparing approach), και εφόσον η δεξμεδετομιδίνη συνεισφέρει στην περιεγχειρητική αναλγησία, θέλαμε να διατηρήσουμε το όποιο αποτέλεσμα της στην άμεσα μετεγχειρητική περίοδο. Ο δεύτερος λόγος για τον οποίο αποφασίσαμε να μην αναστρέψουμε τη δράση της δεξμεδετομιδίνης ήταν η μικρή επίπτωση που περιμέναμε ότι θα έχει στο επίπεδο της ηρέμησης στη μετεγχειρητική περίοδο. Η δεξμεδετομιδίνη φαίνεται να έχει μικρό χρόνο ημίσειας ζωής (27 λεπτά - 0.46 ώρες) σε σκύλους όταν χορηγήθηκε CRI για 24 ώρες⁹⁰, ενώ όταν χορηγήθηκε σε δόση ενός ενδοφλέβιου bolus 10 µg/kg, ο χρόνος ημίσειας ζωής φάνηκε να είναι λίγο μεγαλύτερος (39.6 λεπτά - 0.66 ώρες)⁹¹. Στην τελευταία μελέτη, όλοι οι σκύλοι είχαν σηκωθεί (κανείς δεν παρέμενε σε πλάγια κατάκλιση), 90 λεπτά μετά από τη χορήγηση 10 µg/kg IV⁹¹. Στη δική μας μελέτη, η διάρκεια της γενικής αναισθησίας ήταν λίγο μικρότερη, της τάξης περίπου των 60 λεπτών (51.9±3.5 λεπτά για την ομάδα Mg και 54.5±4.0 λεπτά για την ομάδα Control, χωρίς να υπάρχει διαφορά μεταξύ των 2 ομάδων), και αν συνυπολογίσουμε ότι η δεξμεδετομιδίνη χορηγήθηκε 20 λεπτά πριν την εγκατάσταση της γενικής αναισθησίας αλλά και ότι η μετεγχειρητική αξιολόγηση του πόνου ξεκινούσε 1 ώρα μετά την αποσωλήνωση, η δεξμεδετομιδίνη τελικά είχε χορηγηθεί περίπου 140 λεπτά πριν την 1^η αξιολόγηση. Η ηρέμηση που προκαλείται από τη δεξμεδετομιδίνη φαίνεται να έχει δοσο-εξαρτώμενη διάρκεια⁹¹, οπότε υποθέτουμε ότι η δόση των 4 µg/kg που χρησιμοποιήσαμε προεγχειρητικά πιθανώς να συντέλεσε σε μικρότερη διάρκεια της προκαλούμενης καταστολής σε σχέση με την μελέτη των Kuusela και συνεργατών⁹¹ οι οποίοι χορήγησαν 10 µg/kg. Επιπλέον, όταν χορηγήθηκαν 20 µg/kg μεδετομιδίνης όλοι οι σκύλοι της αντίστοιχης ομάδας περπατούσαν κανονικά 150 λεπτά μετά⁹², κάτι το οποίο παρατηρήθηκε και στη δική μας μελέτη όπου η πλειονότητα των σκύλων ήταν όρθιοι στη 1 ώρα μετά την

αποσωλήνωση (περίπου 140 λεπτά μετά τη χορήγηση 4 μg/kg δεξμεδετομιδίνης). Τέλος, σε μια μελέτη σε ΩΥΕ σε σκύλους όπου η μεδετομιδίνη αναστράφηκε, αυτό φαίνεται να έγινε λόγω του ότι η διάρκεια του χειρουργείου ήταν μικρή (περίπου 23 λεπτά)⁷³. Στη συγκεκριμένη μελέτη φάνηκε ότι όταν η ατιπαμεζόλη χορηγήθηκε για την αναστροφή της μεδετομιδίνης στην ανάνηψη, προκάλεσε αυξημένα περιστατικά σιελόρροιας⁷³, κάτι το οποίο δεν ήταν επιθυμητό στη δική μας μελέτη καθώς παρακολουθούσαμε τις πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες της χορήγησης του μαγνησίου, με τη σιελόρροια να έχει αναφερθεί πως είναι μία από αυτές. Επομένως, δεν φαίνεται η διεγχειρητική χορήγηση μαγνησίου να συντελεί σε επιπλέον ενίσχυση της ηρέμησης στη μετεγχειρητική περίοδο, τουλάχιστον από τη 1 ώρα μετά την αποσωλήνωση και έπειτα. Φάνηκε όμως να συντελεί σε σημαντική παράταση του χρόνου αποσωλήνωσης και του χρόνου 1^{ης} κινητικής απόκρισης (1^η εκούσια κίνηση της κεφαλής). Ο χρόνος αποσωλήνωσης ήταν 60% μεγαλύτερος στη ομάδα Mg σε σχέση με την ομάδα στην οποία δεν χορηγήθηκε μαγνήσιο (5.3±1.3 λεπτά και 3.3±1.1 λεπτά, αντίστοιχα), ενώ και ο χρόνος της 1^{ης} κινητικής απόκρισης ήταν 54% μεγαλύτερος στην ομάδα Mg συγκριτικά με την ομάδα Control (7.4±1.9 λεπτά και 4.8±2.0 λεπτά, αντίστοιχα). Και οι 2 διαφορές κρίθηκαν στατιστικώς σημαντικές (p<0.01). Αυτή η διαφορά στο χρόνο αποσωλήνωσης και στην 1^η κινητική απόκριση μεταξύ των ομάδων φαίνεται να οφείλεται στη διεγχειρητική χορήγηση μαγνησίου και όχι στο γεγονός ότι δεν αναστράφηκε η δεξμεδετομιδίνη, κάτι το οποίο ίσχυε και για τις 2 ομάδες. Εξάλλου, κάτι τέτοιο έχει παρατηρηθεί ξανά σε μελέτες σε ανθρώπους όπου η ανάνηψη στις ομάδες του μαγνησίου φάνηκε να είναι σημαντικά καθυστερημένη μετά από διατήρηση της γενικής αναισθησίας με προποφόλη, χωρίς όμως να παρατηρηθούν άλλα προβλήματα που να σχετίζονται με αυτή^{78,79}. Επιπλέον αξιολογούνταν η ποιότητα της ανάνηψης ως αποδεκτή (ιδανική, χωρίς φωνητικές αντιδράσεις) ή μη αποδεκτή (απότομη ανάνηψη, με παρουσία φωνητικών αντιδράσεων, δυσφορία ή ντελίριο), όπως έχει περιγραφεί σε άλλη μελέτη⁵⁹. Η διαφορά που παρατηρήθηκε στην ποιότητα της ανάνηψης δεν κρίθηκε σημαντική, με 1 σκύλο στην ομάδα Mg και 4 στην ομάδα Control να παρουσιάζουν μη αποδεκτή ποιότητα ανάνηψης, με βάση τις παραμέτρους που αξιολογούνταν (p=0.322).

Συγκεντρωτικά, λοιπόν, σε σχέση με την επίδραση της ενδοφλέβιας διεγχειρητικής χορήγησης μαγνησίου στον μετεγχειρητικό πόνο φάνηκε ότι οι σκύλοι στην ομάδα Mg παρουσίασαν χαμηλότερα σκορ μέχρι τις 4 ώρες μετά την αποσωλήνωση, με τη διαφορά των σκορ να κρίνεται στατιστικώς σημαντική όμως μόνο στη 1 ώρα μετά την αποσωλήνωση. Επιπλέον, λιγότεροι ήταν οι σκύλοι που χρειάστηκαν σωστική

αναλγησία μετεγχειρητικά (3/13 στην ομάδα Mg έναντι 5/13 στην ομάδα Control) χωρίς πάλι αυτή η διαφορά να αποδειχθεί σημαντική.

Η περιεγχειρητική ενδοφλέβια χορήγηση μαγνησίου σε ανθρώπους φαίνεται να αποτελεί χρήσιμο συμπληρωματικό αναλγητικό σε χειρουργικούς ασθενείς οι οποίοι υποβάλλονται σε γενική αναισθησία, έχοντας επίπτωση τόσο στη μείωση του οξέος μετεγχειρητικού πόνου όσο και στη μείωση της κατανάλωσης σωστικής αναλγησίας στη μετεγχειρητική περίοδο. Τρεις μετα-αναλύσεις αναφέρουν ότι η περιεγχειρητική χορήγηση μαγνησίου συνεισέφερε σε σημαντική μείωση της χρήσης οπιοειδών τις πρώτες 24 ώρες μετεγχειρητικά^{31,41,42}, και επιπλέον οι 2 από αυτές παρατήρησαν ότι τα σκορ της μετεγχειρητικής αξιολόγησης του πόνου ήταν μειωμένα τόσο στις 4 ώρες⁴² όσο και στις 24 ώρες μετεγχειρητικά^{41,42}. Μία μελέτη του 2020 σε ασθενείς οι οποίοι υποβλήθηκαν σε πεταλεκτομή με τη χρήση TIVA (προποφόλη, ρεμιφεντανύλη) παρατήρησε ότι οι ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε διεγχειρητικά μαγνήσιο παρουσίασαν σημαντικά χαμηλότερα σκορ πόνου (VAS) σε όλα τα χρονικά σημεία της αξιολόγησης (2, 4, 6 και 24 ώρες μετεγχειρητικά) και μικρότερη κατανάλωση μορφίνης⁸², ενώ μειωμένα σκορ πόνου (NRS) και μείωση των απαιτήσεων σε σωστική αναλγησία παρατηρήθηκε και σε μελέτη όπου συγκρίθηκε μία αναισθητική προσέγγιση βασιζόμενη στη συνεχή χορήγηση κεταμίνης και μαγνησίου (OFA) συγκριτικά με τη συνεχή χορήγηση ρεμιφεντανύλης¹⁰. Αυτή η θετική επίδραση της περιεγχειρητικής χορήγησης μαγνησίου φαίνεται να μην περιορίζεται μόνο στην άμεσα μετεγχειρητική περίοδο (μέχρι τις 24 ώρες) αλλά ήταν εμφανής και αργότερα, όταν η χορήγηση του μαγνησίου συνεχίστηκε για 20-24 ώρες μετά τη λήξη του χειρουργείου^{43,81}. Ειδικότερα, φάνηκε η περιεγχειρητική ενδοφλέβια χορήγηση να συνεισφέρει σε χαμηλότερα σκορ με βάση την NRS στην 1^η και στην 8^η μετεγχειρητική μέρα αλλά και στη μείωση του νευροπαθητικού πόνου μετά από θωρακοτομή στις 30 και στις 90 μέρες⁸¹.

Στις 2 μελέτες σε σκύλους όπου χορηγήθηκε μαγνήσιο ενδοφλέβια διεγχειρητικά, οι Anagnostou και συνεργάτες⁴ παρατήρησαν ότι δεν υπήρχαν διαφορές στη σωστική αναλγησία κατά τη μετεγχειρητική περίοδο μεταξύ των σκύλων στους οποίους χορηγήθηκε προεγχειρητικά και διεγχειρητικά ενδοφλέβια θειϊκό μαγνήσιο (50 mg/kg IV ακολουθούμενο από συνεχή χορήγηση 12 mg/kg/h) και της ομάδας των μαρτύρων, όμως όπως αναφέρθηκε ξανά, η αξιολόγηση της αναλγησίας δεν αποτελούσε πρωταρχικό στόχο της μελέτης τους. Διεγχειρητικά κανένας σκύλος στις 2 ομάδες δεν χρειάστηκε σωστική αναλγησία, όμως το συγκεκριμένο αποτέλεσμα δεν μπορεί να

συγκριθεί με τα δικά μας λόγω διαφορών στο σχεδιασμό της μελέτης, εφόσον οι όποιες μεταβολές των φυσικών παραμέτρων είχαν οριστεί να σχετίζονται με το αναισθητικό βάθος και όχι με την πιθανή παρουσία αλγαισθησίας. Σε σχέση με τη μετεγχειρητική περίοδο, κανένας σκύλος στην ομάδα του μαγνησίου δεν χρειάστηκε επιπλέον αναλγησία, ενώ 2 ήταν οι σκύλοι στην ομάδα των μαρτύρων στην αντίστοιχη περίοδο. Στην ίδια κατεύθυνση, οι Rioja και συνεργάτες⁵ διερεύνησαν την επίδραση της διεγχειρητικής ενδοφλέβιας χορήγησης μαγνησίου (50 mg/kg IV, CRI 15 mg/kg/h) στη μετεγχειρητική αναλγησία χωρίς πάλι να παρατηρηθεί κάποιου βαθμού συνεισφορά, με τους σκύλους των 2 ομάδων να έχουν παρόμοια, χαμηλά σκορ με βάση την εκτίμηση της μετεγχειρητικής αναλγησίας.

Αξιολογώντας το σχεδιασμό της δικής μας μελέτης και λαμβάνοντας υπόψιν το σχεδιασμό και τα αποτελέσματα των 2 προηγούμενων μελετών σε σκύλους, παρατηρούμε ότι υπάρχουν διαφορές και ως προς την αναλγητική προσέγγιση. Καμία από τις προηγούμενες μελέτες δεν χρησιμοποίησε μία πολυμορφική προσέγγιση, ενώ και η παροχή μετεγχειρητικής αναλγησίας δεν ήταν προκαθορισμένη, αλλά καθοδηγούνταν από την αξιολόγηση των κλιμάκων του πόνου, τουλάχιστον για τη χρονική περίοδο της κάθε μελέτης. Ειδικότερα, στη μελέτη των Anagnostou και συνεργατών⁴ το μόνο αναλγητικό που χορηγήθηκε προεγχειρητικά ήταν ένα ΜΣΑΦ (καρπροφαίνη), και η αξιολόγηση της VAS καθοδηγούσε την χορήγηση αναλγησίας μετεγχειρητικά με μορφίνη ή πεθιδίνη. Ομοίως, στους σκύλους της μελέτης των Rioja και συνεργατών⁵ χορηγούνταν προεγχειρητικά μορφίνη ωστόσο δεν αναφέρεται η χορήγηση αναλγητικών κατά τη διεγχειρητική ή τη μετεγχειρητική περίοδο, εκτός και αν αυτό υποδεικνυόταν μετεγχειρητικά από την αξιολόγηση της κλίμακας της Γλασκώβης, όπου χορηγούνταν μορφίνη και καρπροφαίνη (ΜΣΑΦ) ως σωστική αναλγησία. Σε καμία από τις 2 παραπάνω μελέτες δεν μπορούμε να ισχυριστούμε ότι οι σκύλοι δεν ήταν καλυμμένοι αναλγητικά, καθώς έχει φανεί ότι η χορήγηση ενός ΜΣΑΦ προεγχειρητικά, είτε μόνο του είτε σε συνδυασμό με ένα οπιοειδές, μπορεί να συνεισφέρει σε ικανοποιητική αναλγησία για τη διενέργεια ΩΥΕ σε σκύλους^{54,71,72,76}. Ωστόσο, πιθανώς οι μελέτες σχεδιάστηκαν με τέτοιον τρόπο ώστε να μπορέσουν να παρατηρηθούν οι όποιες θετικές επιπτώσεις του μαγνησίου, και να μην καλυφθεί η δράση του από τη χρήση ισχυρότερων ή περισσότερο «καταξιωμένων» αναλγητικών παραγόντων. Ακόμη κι έτσι όμως, τα αποτελέσματά τους δεν ήταν τέτοια ώστε να προκύπτει ξεκάθαρο αναλγητικό όφελος από τη χορήγηση του μαγνησίου. Σε πρόσφατες οδηγίες της Παγκόσμιας Οργάνωσης Κτηνιατρικής των μικρών ζώων (WSAVA), η χρήση γενικής αναισθησίας και προληπτικής/πολυμορφικής αναλγησίας

αποτελούν ισχυρές συστάσεις για τη διαχείριση του πόνου σε σκύλους που υποβάλλονται σε ΩΥΕ και επιπλέον τονίζεται ότι οι σκύλοι θα πρέπει να καλύπτονται μετεγχειρητικά για τουλάχιστον 3 μέρες²². Η έννοια της πολυμορφικής αναλγησίας προτείνει ότι είναι περισσότερο ωφέλιμο να συνδυάζονται αναλγητικά με διαφορετικούς τρόπους ή περιοχές δράσης, καθώς τέτοιοι συνδυασμοί θα βελτιώσουν το επίπεδο της αναλγησίας, θα μειώσουν τις ανάγκες σε οπιοειδή, και κατ'επέκταση θα μειώσουν τις ανεπιθύμητες ενέργειες των οπιοειδών¹⁹. Στη δική μας μελέτη χρησιμοποιήθηκε μία πολυμορφική, προληπτική αναλγητική προσέγγιση η οποία περιελάμβανε την προεγχειρητική χορήγηση ενός α₂ αγωνιστή (δεξμεδετομιδίνη), ενός οπιοειδούς (βουπρενορφίνη) και ενός ΜΣΑΦ (μελοξικάμη) αλλά και την μετεγχειρητική χορήγηση παρακεταμόλης, ακολουθώντας τις προαναφερθέντες συστάσεις²². Όμως, όπως και στις 2 προηγούμενες μελέτες σε σκύλους, τα αποτελέσματά μας όσον αφορά στην επίδραση της ενδοφλέβιας χορήγησης μαγνησίου στη διεγχειρητική και μετεγχειρητική αναλγησία φαίνεται να μην είναι τόσο εντυπωσιακά, συγκρίνοντάς τα τουλάχιστον με τα αποτελέσματα των ανθρώπινων μελετών. Στους ανθρώπους βέβαια το συγκεκριμένο θέμα έχει μελετηθεί πολύ περισσότερο και υπάρχει πληθώρα τόσο τυχαιοποιημένων μελετών όσο και ανασκοπήσεων και μετα-αναλύσεων οι οποίες αξιολογούν την επίδραση της ενδοφλέβιας χορήγησης μαγνησίου σε διάφορες χειρουργικές επεμβάσεις με διαφορετικής έντασης αναμενόμενο μετεγχειρητικό πόνο.

Οι λόγοι οι οποίοι πιθανώς συντέλεσαν στην όχι και τόσο ξεκάθαρη επίδραση του μαγνησίου θα αναλυθούν παρακάτω. 1^{ον}, το ισχυρό, πολυμορφικό/προληπτικό αναλγητικό πρωτόκολλο πιθανώς δεν επέτρεψε να δούμε σημαντικές διαφορές. Η προληπτική χρήση αναλγητικών στη δική μας μελέτη τόσο στη διεγχειρητική όσο και στη μετεγχειρητική περίοδο (βουπρενορφίνη, μελοξικάμη, παρακεταμόλη) σίγουρα φαίνεται να συντέλεσε σε χαμηλή κατανάλωση σωστικής αναλγησίας τόσο διεγχειρητικά όσο και μετεγχειρητικά και στις 2 ομάδες, και επιπλέον πιθανότατα συντέλεσε και στην έλλειψη σημαντικών διαφορών μεταξύ των 2 ομάδων. Το μαγνήσιο δεν φαίνεται να διαθέτει πρωταρχική αναλγητική δράση και φαίνεται να έχει αξία ως δευτερογενές συμπληρωματικό αναλγητικό ενισχύοντας τη δράση περισσότερο καταξιωμένων αναλγητικών παραγόντων³², οπότε η καλή προληπτική αναλγησία στη δική μας μελέτη πιθανώς να κάλυψε την έτσι κι αλλιώς συμπληρωματική δράση του μαγνησίου. Η βουπρενορφίνη είναι ένα ισχυρό ημισυνθετικό λιπόφιλο οπιοειδές αναλγητικό που χρησιμοποιείται ευρέως στην πολυμορφική διαχείριση του οξέος πόνου. Θεωρείται μερικός μ αγωνιστής και

χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση του ήπιου έως μέτριου πόνου που αναμένεται μετά την ΩΥΕ σε σκύλους λόγω της μεγάλης του διάρκειας και των αναλγητικών ιδιοτήτων του⁷¹. Έχει προταθεί δόση 20 µg/kg σε συνδυασμό με ένα ΜΣΑΦ, για τον επαρκή έλεγχο της μετεγχειρητικής αναλγησίας σε σκύλους οι οποίοι υποβάλλονται σε ΩΥΕ^{22,54,71,72}. Όταν όμως η βουπρενορφίνη χορηγήθηκε ως το μόνο αναλγητικό σε σκύλους οι οποίοι υποβλήθηκαν σε ΩΥΕ, δεν φάνηκε να παρέχει ικανοποιητική μετεγχειρητική αναλγησία, καθώς σχεδόν οι μισοί σκύλοι σε 3 τυχαιοποιημένες μελέτες χρειάστηκαν σωστική αναλγησία στις 4-8 ώρες μετεγχειρητικά^{72,73,93}. Ειδικότερα για την άμεσα μετεγχειρητική περίοδο, φάνηκε στην πλειονότητα των σκύλων στους οποίους χορηγήθηκε σωστική αναλγησία, αυτό να συμβαίνει από τη 1 έως τις 4 ώρες μετεγχειρητικά^{73,93}. Οι συγγραφείς των παραπάνω μελετών κατέληξαν λοιπόν ότι το μεσοδιάστημα επαναχορήγησης της βουπρενορφίνης θα πρέπει να είναι στις 4-6 ώρες, εάν η βουπρενορφίνη αποτελεί το μοναδικό αναλγητικό που έχει χορηγηθεί⁷². Άρα στην περίπτωση μας η βουπρενορφίνη, η οποία χορηγήθηκε στην προτεινόμενη δόση των 20 µg/kg, θα έπρεπε να έχει επίδραση περίπου μέχρι τις 2-4 ώρες μετεγχειρητικά, πέρα από τη δράση της κατά την διεγχειρητική περίοδο. Εκτός όμως από τη βουπρενορφίνη, στα πλαίσια της πολυμορφικής προσέγγισης χορηγήθηκε και η μελοξικάμη προεγχειρητικά. Μετά από υποδόρια έγχυση μελοξικάμης τα επίπεδα στο πλάσμα φαίνεται να κορυφώνονται στις 2-3 ώρες σε σκύλους⁷⁶. Εμείς χορηγήσαμε τη μελοξικάμη ενδοφλέβια, περίπου 30 λεπτά πριν την έναρξη του χειρουργείου για να είμαστε σίγουροι ότι θα έχει δράση τόσο κατά την διεγχειρητική όσο και κατά τη μετεγχειρητική περίοδο. Έχει επιπλέον αναφερθεί ότι τα ΜΣΑΦ πρέπει να χορηγούνται πριν το χειρουργείο για τον επαρκή έλεγχο του μετεγχειρητικού πόνου ενώ χρειάζονται περίπου 45-60 λεπτά για να ξεκινήσει η αναλγητική τους δράση. Εξάλλου, όταν η μελοξικάμη χορηγήθηκε ενδοφλέβια στην εγκατάσταση παρατηρήθηκε αποτελεσματικός έλεγχος του μετεγχειρητικού πόνου μέχρι και 20 ώρες μετεγχειρητικά μετά από λαπαροτομή⁹⁴. Ο μετεγχειρητικός πόνος φαίνεται να έχει ισχυρό φλεγμονώδες συστατικό και η αποτελεσματικότητα των ΜΣΑΦ για τον έλεγχο του μετεγχειρητικού πόνου σε σκύλους οι οποίοι υποβάλλονται σε ΩΥΕ έχει αναφερθεί^{54,76,95}. Φαίνεται λοιπόν ότι ο συνδυασμός της βουπρενορφίνης με ένα ΜΣΑΦ, συντελεί στον επαρκή έλεγχο της μετεγχειρητικής αναλγησίας σε σκύλους οι οποίοι υποβάλλονται σε ΩΥΕ^{22,54,71,72}. Στη λήξη του χειρουργείου και στις 2 ομάδες της μελέτης μας χορηγήθηκε επιπλέον, παρακεταμόλη 10 mg/kg. Όταν χορηγήθηκε η παρακεταμόλη σε δόση 15 mg/kg ενδοφλέβια πριν το χειρουργείο και κάθε 8 ώρες μετεγχειρητικά φάνηκε να παρέχει αναλγησία εφάμιλλη

της μελοξικάμης στον έλεγχο του μετεγχειρητικού πόνου σε σκύλους οι οποίοι υποβλήθηκαν σε ΩΥΕ και έχει προταθεί ως αποτελεσματική μετεγχειρητική αγωγή για τον οξύ μετεγχειρητικό πόνο σε σκύλους⁹⁶. Η χορήγηση της παρακεταμόλης προληπτικά (preventively), και όχι ως σωστική αναλγησία, ως στόχο είχε να μην μείνουν ακάλυπτοι αναλγητικά οι σκύλοι μετά τη λήξη της δράσης της βουπρενορφίνης το οποίο αναμενόταν περίπου στις 2-4 ώρες μετεγχειρητικά, όπως προκύπτει από την υπάρχουσα βιβλιογραφία.

Ο πόνος αποτελεί ένα σύνθετο φαινόμενο και απαιτεί άμεση και επαρκή διαχείριση, καθώς είναι πιο δύσκολο να τον αντιμετωπίσεις όταν αυτός έχει εδραιωθεί. Τα παραπάνω δεδομένα της βιβλιογραφίας καταδεικνύουν ότι τόσο διεγχειρητικά όσο και μετεγχειρητικά οι σκύλοι της μελέτης μας ήταν επαρκώς καλυμμένοι αναλγητικά. Δηλαδή στις 1-4 ώρες μετά την αποσωλήνωση υπήρχε ενεργή η δράση τόσο της βουπρενορφίνης και της μελοξικάμης που χορηγήθηκαν προεγχειρητικά όσο και της παρακεταμόλης η οποία χορηγήθηκε στη λήξη του χειρουργείου. Παρόλα αυτά, τα σκορ της αξιολόγησης του πόνου στη 1 ώρα μετά την αποσωλήνωση ήταν σημαντικά χαμηλότερα στην ομάδα Mg. Με βάση όμως τα παραπάνω, το καλό επίπεδο πολυμορφικής αναλγησίας που είχε επιτευχθεί, χρησιμοποιώντας διαφορετικά αναλγητικά τα οποία δρουν σε διαφορετικά σημεία του μονοπατιού του πόνου, πιθανώς δεν επέτρεψαν να παρατηρήσουμε διαφορά στην κατανάλωση σωστικής αναλγησίας, ή τα χαμηλότερα σκορ στις 2 και 4 ώρες να κριθούν σημαντικά. Σε σχέση με τη σωστική αναλγησία, μέχρι τις 4 ώρες μετά την αποσωλήνωση 2 σκύλοι έλαβαν βουπρενορφίνη στην ομάδα Mg και 5 σκύλοι στην ομάδα Control, χωρίς ωστόσο να κριθεί σημαντική αυτή η διαφορά ($p=0.377$). Αυτή η διαφορά που παρατηρήθηκε στο επίπεδο του οξέος πόνου στην άμεσα μετεγχειρητική περίοδο (1 ώρα) φαίνεται να είναι ένα ξεκάθαρο όφελος από τη χορήγηση του μαγνησίου, αν λάβουμε υπόψιν ότι ύστερα από ενδοφλέβια χορήγηση το όποιο αναλγητικό αποτέλεσμα του μαγνησίου έχει διάρκεια περίπου 30 λεπτά⁷. Πιθανώς η επιλογή ενός μονοθεραπευτικού αναλγητικού πρωτοκόλλου, και όχι ενός πολυμορφικού, να μπορούσε να καταδείξει ισχυρότερα αποτελέσματα της αναλγητικής επίδρασης του μαγνησίου. Ωστόσο ο στόχος της μελέτης είναι να εκτιμήσουμε τη δράση του μαγνησίου ως μέρος ενός πολυμορφικού αναλγητικού πλάνου. Οι σκύλοι στη δική μας μελέτη ήταν κλινικά περιστατικά, όπου η ταχεία και χωρίς επιπλοκές μετεγχειρητική ανάρρωση αποτελούσε ζητούμενο, ενώ επιπλέον ο περιορισμός της χρήσης αναλγητικών κατά την περιεγχειρητική περίοδο προς όφελος ενός πιθανού πιο ισχυρού αποτελέσματος του μαγνησίου θεωρήθηκε ότι θα μπορούσε να εγείρει ηθικά

ζητήματα σχετικά με την ευζωία. Ίσως επιστρατεύοντας μία προσέγγιση χωρίς τη χρήση οπιοειδών (Opioid-free protocol), χωρίς δηλαδή τη χρήση της βουπρενορφίνης η οποία φαίνεται να είχε επίδραση εκτός από τη διεγχειρητική και στη μετεγχειρητική περίοδο, ή σε χειρουργεία όπου ο αναμενόμενος μετεγχειρητικός πόνος είναι μεγαλύτερης δριμύτητας, όπως η μαστεκτομή, οι ορθοπεδικές επεμβάσεις, ή σε ακρωτηριασμό άκρου²², τα αποτελέσματα να ήταν πιο έντονα.

Ένας 2^{ος} λόγος ο οποίος πιθανώς συντέλεσε στην όχι και τόσο ξεκάθαρη επίδραση του μαγνησίου είναι και η ένταση του αναμενόμενου πόνου ο οποίος προκύπτει μετά την ΩΥΕ. Έχει αναφερθεί ότι ο αναμενόμενος μετεγχειρητικός πόνος μετά την ΩΥΕ μπορεί να είναι ήπιας έως μέτριας δριμύτητας^{22,62,70,71}. Είναι πιθανό λοιπόν, η ΩΥΕ να μην συντέλεσε σε τέτοιας έντασης μετεγχειρητικό πόνο ώστε να εντοπιστεί η ανάγκη για επιπλέον αναλγησία στους σκύλους που δεν χορηγήθηκε μαγνήσιο, λαμβάνοντας υπόψιν και το πολυμορφικό αναλγητικό πρωτόκολλο που επιλέξαμε να χρησιμοποιήσουμε στη μελέτη μας. Όπως αναφέρθηκε και παραπάνω, έχει φανεί ότι ακόμη και μόνο η προεγχειρητική χορήγηση ενός ΜΣΑΦ⁵⁴ ή ο συνδυασμός ενός οπιοειδούς με ένα ΜΣΑΦ μπορούν να παρέχουν επαρκή έλεγχο της μετεγχειρητικής αναλγησίας σε σκύλους οι οποίοι υποβάλλονται σε ΩΥΕ ή σε άλλες ενδοκοιλιακές επεμβάσεις^{54,71,72,76,94}. Αυτό φάνηκε και στις 2 μελέτες στις οποίες διερευνήθηκε η επίδραση της ενδοφλέβιας χορήγησης μαγνησίου σε σκύλους οι οποίοι υποβλήθηκαν σε ΩΥΕ. Στη μελέτη των Anagnostou και συνεργατών⁴ το μόνο αναλγητικό που χορηγήθηκε προεγχειρητικά ήταν ένα ΜΣΑΦ (καρπροφαίνη), όμως δεν παρατηρήθηκαν διαφορές στη σωστική αναλγησία κατά τη μετεγχειρητική περίοδο μεταξύ των σκύλων στους οποίους χορηγήθηκε προεγχειρητικά και διεγχειρητικά ενδοφλέβια θειϊκό μαγνήσιο (50 mg/kg IV ακολουθούμενο από συνεχή χορήγηση 12 mg/kg/h) και της ομάδας των μαρτύρων. Πιθανώς λοιπόν ο μετεγχειρητικός πόνος δεν ήταν τέτοιας έντασης ώστε να παρατηρηθεί κάποια σημαντική συνεισφορά του μαγνησίου. Ένας άλλος λόγος που δεν βρήκαν σημαντικά αποτελέσματα είναι ίσως ότι η αξιολόγηση της μετεγχειρητικής αναλγησίας πραγματοποιούνταν με τη χρήση της VAS, σε αντίθεση με τη δική μας μελέτη όπου χρησιμοποιούνταν ταυτόχρονα περισσότερες κλίμακες, με βάση τις συστάσεις ότι η χρήση μόνο μίας μεθόδου για την αξιολόγηση του πόνου πιθανώς να είναι ανεπαρκής, ακόμα και για έμπειρους εκτιμητές^{46,52-54}. Ίσως η εκτίμηση μόνο της VAS να μην ήταν ικανή να διαχωρίσει τα διαφορετικά επίπεδα του μετεγχειρητικού πόνου, εφόσον η επώδυνη εμπειρία είναι πολυπαραγοντική και δύσκολη στην αξιολόγηση στα ζώα, σε σχέση με επικυρωμένες πολυδιάστατες κλίμακες (κλίμακα της Γλασκώβης, 4A-VET) οι οποίες λαμβάνουν

υπόψιν και την αξιολόγηση της συμπεριφοράς^{52,53,55,56}. Στη μελέτη των Rioja και συνεργατών⁵ χρησιμοποιήθηκε η κλίμακα της Γλασκώβης για την μετεγχειρητική εκτίμηση του πόνου, ωστόσο πάλι δεν παρατηρήθηκε κάποιου βαθμού συνεισφορά της χορήγησης του μαγνησίου, με τους σκύλους και των 2 ομάδων να έχουν παρόμοια χαμηλά σκορ στη μετεγχειρητική περίοδο. Σε αυτό όμως μπορεί να συντέλεσε το γεγονός ότι προεγχειρητικά χορηγήθηκε ένας ισχυρός μ αγωνιστής (μορφίνη) με επίδραση και στη μετεγχειρητική περίοδο καλύπτοντας την αναλγητική επίδραση του μαγνησίου, ή το γεγονός ότι η μετεγχειρητική εκτίμηση του πόνου ήταν μικρής διάρκειας (3 ώρες μετεγχειρητικά). Ο χρόνος της αναισθησίας ήταν περίπου 100 λεπτά και η μορφίνη χορηγήθηκε 20 λεπτά πριν την εγκατάσταση της αναισθησίας. Η διάρκεια δράσης του μαγνησίου μετά από ενδοφλέβια χορήγηση δεν είναι μεγάλη, περίπου 30 λεπτά⁷, και οι περίπου 4 ώρες διάρκειας δράσης της μορφίνης είναι αρκετές ώστε να καλυφθεί το όποιο αναλγητικό του πλεονέκτημα, κάτι το οποίο επισημαίνουν και οι συγγραφείς⁵. Στη δική μας μελέτη χρησιμοποιήσαμε ένα συνθετικό οπιοειδές (βουπρενορφίνη) με παρόμοια διάρκεια δράσης (4-6 ώρες), αλλά πιθανώς μικρότερη ένταση της παρεχόμενης αναλγησίας σε σχέση με έναν καθαρό μ αγωνιστή. Εξάλλου, έχει φανεί ότι η αναλγητική δράση της βουπρενορφίνης σε σκύλους οι οποίοι υποβλήθηκαν σε ΩΥΕ ήταν υποδεέστερη συγκριτικά με τη χορήγηση μεθαδόνης (μ αγωνιστής), κάτι το οποίο αποτυπώθηκε τόσο με τα σημαντικά υψηλότερα σκορ πόνου σε σχέση με τους σκύλους στους οποίους χορηγήθηκε μεθαδόνη, όσο και με τη σωστική αναλγησία η οποία απαιτήθηκε σε σημαντικά περισσότερους σκύλους που πήραν βουπρενορφίνη (45%) σε σχέση με αυτούς που πήραν μεθαδόνη (20%)⁷³. Τέλος, ένας άλλος λόγος στον οποίο αποδίδουν οι συγγραφείς την απουσία διαφοράς στη μετεγχειρητική αναλγησία είναι η χαμηλή ισχύς του δείγματος της μελέτης η οποία δεν ήταν ικανή να διακρίνει σημαντικές διαφορές μεταξύ των 2 ομάδων⁵. Στη δική μας μελέτη θα μπορούσαμε να εκτιμήσουμε την επίδραση της χορήγησης του μαγνησίου σε περισσότερο επεμβατικά χειρουργεία όπου ο αναμενόμενος μετεγχειρητικός πόνος είναι μεγαλύτερης δριμύτητας από την ΩΥΕ, όπως σε μαστεκτομή, ορθοπεδικές επεμβάσεις ή σε ακρωτηριασμό άκρου²², ή σε χειρουργικά περιστατικά με προϋπάρχον πόνο όπου πιθανώς να υπάρχει ενεργοποίηση των NMDA υποδοχέων ήδη από την προεγχειρητική περίοδο. Ένα επώδυνο ερέθισμα προκαλεί απελευθέρωση γλουταμινικού και νευροδιαβιβαστών του πόνου ανοίγοντας το κανάλι του NMDA υποδοχέα, με το μαγνήσιο ως ανταγωνιστή των NMDA υποδοχέων να φαίνεται ότι εμποδίζει την εγκατάσταση της κεντρικής ευαισθητοποίησης και την ενίσχυση του

πόνου^{7,10,40}. Ο λόγος που επιλέξαμε την ΩΥΕ ως επώδυνο ερέθισμα, και όχι περισσότερο επεμβατικά χειρουργεία, ήταν λόγω των ελάχιστων μελετών οι οποίες διερευνούν την επίδραση της ενδοφλέβιας χορήγησης μαγνησίου στην περιεγχειρητική περίοδο (μόλις 2), αλλά και λόγω της έλλειψης ξεκάθαρων αποτελεσμάτων αυτών των μελετών σε σύγκριση με αντίστοιχες σε ανθρώπους όπου η θετική συνεισφορά της ενδοφλέβιας χορήγησης μαγνησίου στην αναλγησία έχει περιγραφεί. Προτιμήσαμε λοιπόν να χρησιμοποιήσουμε ένα πολύ τυποποιημένο επώδυνο χειρουργικό ερέθισμα, όπως είναι αυτό της ΩΥΕ στους σκύλους, το οποίο έχει χρησιμοποιηθεί ως μοντέλο για την αξιολόγηση του πόνου και της αποτελεσματικότητας της παρεχόμενης αναλγησίας^{86,87}, ενώ επιπλέον φαίνεται να είναι προβλεπόμενος και ο μετεγχειρητικός πόνος που προκύπτει^{22,69}. Επιπλέον, το αρχικό bolus φόρτισης των 50 mg/kg και η συνεχής χορήγηση των 20 mg/kg/h τα οποία χρησιμοποιήθηκαν στην παρούσα μελέτη βρίσκονται μέσα στο δοσολογικό εύρος που προτείνεται στην ανθρώπινη βιβλιογραφία⁷. Η τυποποιημένη χειρουργική διαδικασία, η δόση του μαγνησίου και το γεγονός ότι τόσο ο χειρουργός όσο και ο εκτιμητής της μετεγχειρητικής αναλγησίας ήταν πάντα οι ίδιοι, ως στόχο είχαν να εξασφαλιστούν κατά το δυνατό περισσότερο αξιόπιστα αποτελέσματα, ελαχιστοποιώντας το τυπικό σφάλμα που θα μπορούσε να προκύψει, για παράδειγμα, από χειρουργικές διαδικασίες οι οποίες θα διέφεραν μεταξύ τους και κατ'επέκταση θα κατέληγαν σε διαφορετικού επιπέδου επώδυνη εμπειρία. Τα αποτελέσματα της δικής μας μελέτης θα μπορούσαν να ληφθούν υπόψιν σε μελλοντικές μελέτες σε περισσότερο επεμβατικά χειρουργεία, τα οποία θα μπορούσαν πιθανώς να ενέχουν τον κίνδυνο της μετάπτωσης σε χρόνια μετεγχειρητικό πόνο, ή σε χειρουργεία όπου θα προϋπήρχε ενεργοποίηση των NMDA υποδοχέων, ή σε χειρουργεία όπου θα μπορούσαν να επιστρατευτούν διαφορετικής προσέγγισης αναλγητικά πρωτόκολλα (OFA). Η κεντρική και περιφερική ευαισθητοποίηση αποτελεί το κύριο αίτιο του πόνου τις πρώτες ώρες μετά τη χειρουργική επέμβαση¹⁹. Η κεντρική ευαισθητοποίηση φαίνεται να διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη του μετεγχειρητικού πόνου σε αντίθεση με ό,τι πιστεύαμε στο παρελθόν. Ευρήματα σε αυτό το θέμα δείχνουν ότι η κεντρική ευαισθητοποίηση μπορεί να εγκατασταθεί σύντομα και να συνεισφέρει στο συνολικό αλγεινό μετεγχειρητικό αποτέλεσμα. Πλέον φαίνεται να υπάρχει ενδιαφέρον για τη χρήση αναλγητικών παραγόντων στα πλαίσια της πολυμορφικής αναλγησίας, όπως οι ανταγωνιστές των NMDA υποδοχέων, με το μαγνήσιο να αποτελεί έναν τέτοιο ανταγωνιστή¹⁹. Η ΩΥΕ δε φαίνεται να ανήκει στην κατηγορία των χειρουργείων που θα μπορούσαν να

συνεισφέρουν σε χρόνιο μετεγχειρητικό πόνο καθώς έχει φανεί ότι η μετεγχειρητική συμπεριφορά μπορεί να τροποποιηθεί για έως 24 ώρες⁶⁹ ενώ και πρόσφατες οδηγίες αναφέρουν ότι η αναλγητική κάλυψη για μέχρι 3 ημέρες μετεγχειρητικά φαίνεται επαρκής²².

Τέλος, ένας 3^{ος} λόγος ο οποίος πιθανώς έπαιξε κάποιο ρόλο στα αποτελέσματά μας έχει να κάνει με την αρχική ανάλυση της ισχύος της μελέτης. Εκεί ορίσαμε ως σημαντική μία διαφορά στα σκορ της κλίμακας της Γλασκώβης >1.8 μονάδων μεταξύ των ομάδων, με τυπική απόκλιση τις 1.5 μονάδες. Μικρότερης έντασης διαφορές λοιπόν δεν αναγνωρίστηκαν ως σημαντικές, σε σχέση με άλλες μελέτες οι οποίες αξιολογούσαν το επίπεδο της μετεγχειρητικής αναλγησίας και είχαν ορίσει ως σημαντικές διαφορές 1 μονάδας της κλίμακας της Γλασκώβης και τυπική απόκλιση 0.6-0.7 μονάδες^{95,97,98}. Εάν είχαμε ορίσει κι εμείς μικρότερες διαφορές της κλίμακας της Γλασκώβης ως σημαντικές, πιθανώς τα αποτελέσματα να ήταν διαφορετικά σε σχέση με την ενδοφλέβια χορήγηση μαγνησίου. Όσον αφορά στις 2 αντίστοιχες μελέτες σε σκύλους, οι Anagnostou και συνεργάτες⁴ δεν φαίνεται να έκαναν υπολογισμό της ισχύος του μεγέθους του δείγματος πριν την έναρξη της μελέτης ωστόσο το μέγεθος του δείγματός τους ήταν μεγάλο (46 σκύλοι), ενώ αντίθετα, οι Rioja και συνεργάτες⁵ τονίζουν ότι η μελέτη τους υπολειπόταν ισχύος (16 σκύλοι). Σε μεταγενέστερη ανάλυση για τον υπολογισμό της ισχύος του δείγματός τους, κατέληξαν ότι με βάση τα αποτελέσματά τους [και συγκρίνοντάς τα με τη μελέτη του Anagnostou et al. (2008)], έπρεπε να συμπεριληφθούν 40 σκύλοι σε κάθε ομάδα (80 σκύλοι συνολικά)⁵. Ωστόσο, καμία από τις 2 προαναφερθέντες μελέτες δεν είχε θέσει ως πρωταρχικό της στόχο τη διερεύνηση της επίδρασης της ενδοφλέβιας χορήγησης μαγνησίου στην αναλγησία. Στη δική μας μελέτη αντίθετα είχε καθοριστεί εξ αρχής ότι στόχος ήταν διερεύνηση της πιθανής επίδρασης του μαγνησίου στη μετεγχειρητική αναλγησία, με την αξιολόγηση των σκορ της κλίμακας της Γλασκώβης.

4.3 Επίδραση μαγνησίου σε αναισθητικά

Στη δική μας μελέτη η ενδοφλέβια χορήγηση 50 mg/kg θειϊκού μαγνησίου ως δόση φόρτισης πριν την εγκατάσταση της αναισθησίας με προποφόλη και η συνεχής χορήγηση 20 mg/kg/h μαγνησίου κατά τη διατήρηση της γενικής αναισθησίας με ισοφλουράνιο συνεισέφερε σε 24% μείωση των απαιτήσεων σε προποφόλη στη φάση της εγκατάστασης, χωρίς όμως να παρατηρηθεί κάποια επίδραση στις συγκεντρώσεις του ισοφλουρανίου που απαιτήθηκαν κατά τη διενέργεια της ΩΥΕ.

Από την έναρξη του προηγούμενου αιώνα έχει αναφερθεί ότι το θειϊκό μαγνήσιο μπορεί να παρουσιάζει ιδιότητες γενικού αναισθητικού, προκαλώντας παροδική απώλεια της συνείδησης⁹⁹. Μία πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση επιχείρησε να εκτιμήσει την επίδραση που έχει η ενδοφλέβια χορήγηση θειϊκού μαγνησίου κατά τη διάρκεια της γενικής αναισθησίας σε ενέσιμους αναισθητικούς παράγοντες¹⁰⁰. Ειδικότερα, αξιολόγησαν την επίδραση της ενδοφλέβιας χορήγησης μαγνησίου στις απαιτήσεις σε προποφόλη τόσο για την εγκατάσταση της αναισθησίας όσο και για τη διατήρησή της. Σε 6 τυχαιοποιημένες μελέτες (320 ασθενείς), όταν το μαγνήσιο χορηγήθηκε τουλάχιστον 10 λεπτά πριν την εγκατάσταση σε δόση 30-50 mg/kg ενδοφλέβια, φάνηκε να μειώνει τις απαιτήσεις σε προποφόλη για την εγκατάσταση¹⁰⁰. Στη μελέτη μας, παρατηρήθηκε το ίδιο φαινόμενο όταν το θειϊκό μαγνήσιο χορηγήθηκε αργά ενδοφλέβια σε δόση 50 mg/kg, περίπου 15 λεπτά πριν την εγκατάσταση με προποφόλη. Η χορήγηση του μαγνησίου φαίνεται να συντέλεσε σε μείωση των απαιτήσεων σε προποφόλη κατά 24%, με τη μείωση των απαιτήσεων σε ενέσιμα αναισθητικά για εγκατάσταση της αναισθησίας να έχει παρατηρηθεί ξανά σε σκύλους. Οι Anagnostou και συνεργάτες⁴ παρατήρησαν ότι μετά από ενδοφλέβια χορήγηση 50 mg/kg μαγνησίου, η απαιτούμενη δόση πεντοθάλης για την εγκατάσταση ήταν σημαντικά μικρότερη (9.6 ± 1.15 mg/kg vs 10.9 ± 1.54 mg/kg) σε σχέση με τους σκύλους στους οποίους δεν χορηγήθηκε μαγνήσιο.

Η θετική επίδραση της χορήγησης του μαγνησίου στις απαιτήσεις σε προποφόλη έχει παρατηρηθεί σε ανθρώπους και για τη διατήρηση της αναισθησίας, εκτός από τη φάση της εγκατάστασης. Έχει παρατηρηθεί ότι η χορήγηση ενός αρχικού bolus μαγνησίου 30-50 mg/kg ακολουθούμενο από συνεχή χορήγηση 8-20 mg/kg/h συνεισφέρει σε σημαντική μείωση της συνολικής προποφόλης που απαιτείται για τη διατήρηση της αναισθησίας, σε διαφόρων ειδών χειρουργικές επεμβάσεις^{79,100,101}. Η συνεισφορά του μαγνησίου στη μείωση των απαιτήσεων σε γενικά αναισθητικά έχει αναφερθεί και σε σχέση με τα εισπνεόμενα, όπου δόσεις μαγνησίου 30-40 mg/kg ακολουθούμενες από συνεχή χορήγηση 10 mg/kg/h συντέλεσαν σε μείωση των απαιτήσεων σε δεσφλουράνιο διεγχειρητικά^{102,103}. Σε μελέτες σε σκύλους όμως, οι οποίες αξιολόγησαν την επίδραση της ενδοφλέβιας χορήγησης μαγνησίου στις απαιτήσεις για εισπνεόμενα αναισθητικά, τα αποτελέσματα είναι διφορούμενα. Οι Anagnostou και συνεργάτες⁴ αναφέρουν χαμηλότερες απαιτήσεις σε αλοθάνιο για τη διατήρηση της αναισθησίας στους σκύλους στους οποίους χορηγούνταν μαγνήσιο διεγχειρητικά (50 mg/kg δόση εφόδου ακολουθούμενη από 12 mg/kg/h), ενώ

αντίθετα, σε 2 άλλες μελέτες σε σκύλους δεν παρατηρήθηκε κάποια θετική επίδραση στις αντίστοιχες συγκεντρώσεις του ισοφλουρανίου⁵, ή του σεβοφλουρανίου⁶. Τα αποτελέσματα στη δική μας μελέτη φαίνεται να συμφωνούν με τις πιο πρόσφατες μελέτες σε σκύλους, όπου δεν παρατηρήθηκε κάποια συνεισφορά της ενδοφλέβιας χορήγησης μαγνησίου στη μείωση των συγκεντρώσεων των εισπνεομένων κατά τη διεγχειρητική περίοδο. Οι συγκεντρώσεις του ισοφλουρανίου κυμαίνονταν από 1.3-1.5% και στις 2 ομάδες (μέση τελοεκπνευστική συγκέντρωση 1.37% για την ομάδα Mg και 1.4% για την ομάδα Control). Οι αντίστοιχες τελοεκπνευστικές συγκεντρώσεις του ισοφλουρανίου στη μελέτη των Rioja και συνεργατών⁵ ήταν από 1.2-1.4% και ήταν παρόμοιες με τις δικές μας, με τις δικές μας ωστόσο να είναι ελαφρώς υψηλότερες. Αυτή η μικρή διαφορά πιθανότατα έχει να κάνει με τον σχεδιασμό της κάθε μελέτης. Στη δική μας μελέτη είχαμε ορίσει εξ αρχής ότι στόχος ήταν η τελοεκπνευστική συγκέντρωση ισοφλουρανίου να είναι 1.3% για τουλάχιστον 5-10 λεπτά, πριν την έναρξη της χειρουργικής επέμβασης, η οποία συμπίπτει με τη MAC όπως έχει προσδιοριστεί στους σκύλους⁶⁷, κάτι που δεν είχαν ορίσει στη μελέτη τους οι Rioja και συνεργάτες⁵ όπου οι συγκεντρώσεις του παρεχόμενου ισοφλουρανίου τροποποιούνταν ανάλογα, από τον αναισθησιολόγο. Τέλος, ένας ακόμη λόγος για τον οποίο δεν εντοπίσαμε συνεισφορά του μαγνησίου στις συγκεντρώσεις του ισοφλουρανίου, όπως παρατήρησαν οι Tomak και συνεργάτες¹⁰² και οι Olgun και συνεργάτες¹⁰³ στις συγκεντρώσεις του δεσφλουρανίου, είναι η μέθοδος εκτίμησης του αναισθητικού βάθους διεγχειρητικά. Στις συγκεκριμένες μελέτες οι χειρισμοί για την τροποποίηση του παρεχόμενου δεσφλουρανίου καθοδηγούνταν από τις τιμές του BIS (στόχος τιμές 45-55 και 40-60, αντίστοιχα). Πιθανώς αν είχαμε χρησιμοποιήσει ένα περισσότερο υποκειμενικό εργαλείο εκτίμησης του αναισθητικού βάθους, όπως το BIS, συμπληρωματικά της νευρολογικής εκτίμησης, να είχαμε μεγαλύτερη ακρίβεια στην εκτίμηση του επιπέδου της συνείδησης, κάνοντας καλύτερη και ακριβέστερη τιτλοποίηση των συγκεντρώσεων του παρεχόμενου ισοφλουρανίου.

4.4 Επίπεδα Μαγνησίου – Ανεπιθύμητες Ενέργειες

Επειδή στόχος ήταν να παρατηρηθούν και οι πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες που πιθανώς θα προέκυπταν λόγω της χορήγησης του μαγνησίου, προσπαθήσαμε να διαχωρίσουμε αυτές οι οποίες θα μπορούσαν να προκύψουν από τα υπόλοιπα αναλγητικά και αναισθητικά της περιεγχειρητικής περιόδου. Η βουπρενορφίνη έχει χρησιμοποιηθεί σε πλειάδα μελετών χωρίς να αναφέρονται σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες⁷¹. Η πρόκληση καταστολής του καρδιαγγειακού και του αναπνευστικού

φαίνεται να είναι αμελητέα και δε φαίνεται να έχει συσχετιστεί με την πρόκληση ναυτίας ή εμέτου όπως άλλα οπιοειδή σαν τη μορφίνη^{71,72,104}. Η παρουσία εμέτου σε σκύλους έχει αναφερθεί σε ποσοστό 50-75% μετά από χορήγηση μορφίνης¹⁰⁵. Στην παρούσα μελέτη προτιμήσαμε να χρησιμοποιήσουμε μία πολυμορφική προσέγγιση, αποφεύγοντας έναν αμιγή μ αγωνιστή προεγχειρητικά στοχεύοντας στη μείωση αυτών των επιπλοκών, όπως έχει αναφερθεί¹⁹. Επιπλέον, όταν η βουπρενορφίνη συνδυάστηκε με ένα ΜΣΑΦ, πάλι δεν παρατηρήθηκαν σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες⁷¹, ενώ και η παρακεταμόλη όταν χορηγείται στις προτεινόμενες δόσεις (10-15 mg/kg κάθε 8-12 ώρες) δεν φαίνεται να προκαλεί σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες⁹⁶.

Στη μελέτη μας πραγματοποιούνταν παρατήρηση των ανεπιθύμητων ενεργειών οι οποίες είτε μπορεί να σχετίζονται με την χορήγηση μαγνησίου, είτε όχι, κατά την προεγχειρητική, διεγχειρητική και μετεγχειρητική περίοδο. Καταγραφόταν η παρουσία σιελόρροιας, ναυτίας, εμέτου ή επιληπτικής δραστηριότητας και πιθανές παρενέργειες από το καρδιαγγειακό (βραδυκαρδία, αρρυθμίες, υπόταση) ή από το αναπνευστικό σύστημα (υποαερισμός, υπερκαπνία, ανάγκη μηχανικού αερισμού, άπνοια). Έχει αναφερθεί ότι η υπερμαγνησιαμία μπορεί να οδηγήσει σε συμπτωματολογία όπως χαλαρή μυϊκή παράλυση, μείωση ή απώλεια των (νωτιαίων) αντανακλαστικών, καταστολή του αναπνευστικού (επιδείνωση αερισμού), υπόταση, βραδυκαρδία, διαταραχές της καρδιακής αγωγιμότητας, και καρδιακή ανακοπή^{20,28}. Ειδικότερα, η μείωση των νωτιαίων αντανακλαστικών μπορεί να εμφανιστεί ακόμα και σε ήπια αύξηση των συγκεντρώσεων του μαγνησίου, ενώ επιπλέον κλινικά σημεία τοξίκωσης κατά τη διάρκεια χορήγησης μαγνησίου, εκτός των παραπάνω, αποτελούν η παρουσία εμέτου ή/και διάρροιας^{25,27}. Παρότι η καταστολή του αναπνευστικού, ή η ανάγκη μηχανικού αερισμού, η υπόταση και η βραδυκαρδία έχουν αναφερθεί ως ανεπιθύμητες ενέργειες αποφασίσαμε να μην συμπεριλάβουμε την ανάγκη μηχανικού αερισμού στην ανάλυση για τον αριθμό των ζώων που εμφάνισαν κάποια από τις παραπάνω ανεπιθύμητες ενέργειες κατά την περιεγχειρητική περίοδο, αλλά να τις αξιολογήσουμε ξεχωριστά. Κι αυτό διότι δεν αποτελούν παρενέργειες μόνο της χορήγησης του μαγνησίου, αλλά μπορεί να παρατηρηθούν διεγχειρητικά εξαιτίας της χορήγησης και άλλων αναισθητικών ή αναλγητικών παραγόντων. Οι πιο συνήθεις επιπλοκές υπό γενική αναισθησία σε σκύλους είναι η υπόταση, ο υποαερισμός, η υποξία, η ταχυκαρδία ή η βραδυκαρδία, με τις 2 πρώτες να μπορούν να προκληθούν και από τα εισπνεόμενα, με

δοσοεξαρτώμενο τρόπο⁶⁶. Κατά την περιεγχειρητική περίοδο αξιολογούνταν επιπλέον τα επίπεδα του μαγνησίου, σε σχέση με την χορηγούμενη δόση του μαγνησίου.

Στη μελέτη μας, η αρχική ενδοφλέβια χορήγηση 50 mg/kg θειϊκού μαγνησίου πριν την εγκατάσταση και η συνέχιση της χορήγησης διεγχειρητικά με 20 mg/kg/h είχαν ως αποτέλεσμα αύξηση των επιπέδων του μαγνησίου περίπου 80% σε σχέση με τις τιμές πριν το χειρουργείο. Οι αυξήσεις των επιπέδων του μαγνησίου μετά από διεγχειρητική ενδοφλέβια χορήγηση έχουν παρατηρηθεί τόσο σε μελέτες σε ανθρώπους, όσο και σε σκύλους. Αυτές οι αυξήσεις φαίνεται να είναι δοσοεξαρτώμενες και να παρουσιάζουν ένα εύρος αύξησης από 35-74% σε ανθρώπους^{3,31,101,102,106} και από 58-71% σε σκύλους⁴⁻⁶. Στις μελέτες σε σκύλους παρατηρήθηκε 70% και 71% αύξηση μετά από ενδοφλέβια χορήγηση μαγνησίου 50 mg/kg bolus και 15 mg/kg/h και 45 mg/kg bolus και 15 mg/kg/h, αντίστοιχα^{5,6}. Η μεγαλύτερη αύξηση που παρατηρήθηκε στη δική μας μελέτη, της τάξης του 80%, πιθανώς αποδίδεται στη μεγαλύτερη δόση χορήγησης (50 mg/kg bolus, 20 mg/kg/h). Στη μελέτη του Anagnostou και συνεργατών⁴ η αύξηση των επιπέδων του μαγνησίου ήταν μικρότερη (58%), ωστόσο αυτό ίσως έχει να κάνει με το ότι τα επίπεδα μετρήθηκαν 10-15 λεπτά μετά την παύση της χορήγησης. Έχει αναφερθεί ότι εάν σταματήσει η χορήγηση μαγνησίου και η νεφρική λειτουργία είναι φυσιολογική, οι συγκεντρώσεις του μειώνονται ταχύτατα²⁷, ενώ επιπλέον μετά από συνεχή χορήγηση 68 mg/kg για 48 λεπτά, ο χρόνος ημίσειας ζωής ήταν 35 λεπτά³⁴. Φαίνεται λοιπόν ότι 15 λεπτά μετά την παύση της χορήγησης του μαγνησίου, τα επίπεδά του θα είναι χαμηλότερα σε σχέση με αυτά ακριβώς μετά την παύση της έγχυσης.

Σε ανθρώπους αναφέρεται ότι επίπεδα μαγνησίου 3-4 mg/dL μπορεί να προκαλέσουν ναυτία, έμετο, λήθαργο, μειωμένα νωτιαία αντανακλαστικά, υπόταση και 1^{ου} βαθμού κολποκοιλιακό αποκλεισμό, ενώ σε σοβαρότερη υπερμαγνησιαιμία με επίπεδα 10-12 mg/dL μπορεί να παρατηρηθεί χαλαρή παράλυση, κώμα, καταστολή του αναπνευστικού και πλήρης κολποκοιλιακός αποκλεισμός¹⁰⁷. Στη δική μας μελέτη τα επίπεδα του μαγνησίου προεγχειρητικά ήταν 2.0 ± 0.1 mg/dL και ακριβώς μετά την παύση χορήγησης του μαγνησίου, στην ομάδα Mg, ήταν 3.6 ± 0.5 mg/dL. Παρόλα αυτά, δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές στην παρουσία καταστολής του αναπνευστικού, αξιολογώντας την ανάγκη μηχανικού αερισμού, στα περιστατικά υπότασης και βραδυκαρδίας, στη μείωση των νωτιαίων αντανακλαστικών ή στην παρουσία άλλων ανεπιθύμητων ενεργειών εξαιτίας της χορήγησης μαγνησίου, όπως σιελόρροια ή έμετος. Στην παρούσα μελέτη, 2 σκύλοι είχαν τιμές > 4 mg/dL (4.68 και

4.80 mg/dL). Και οι 2 παρουσίασαν ανεπιθύμητες ενέργειες, όπως σιελόρροια, έμετο και μειωμένα νωτιαία αντανακλαστικά. Η σιελόρροια παρατηρήθηκε στη φάση της εγκατάστασης και στους 2 σκύλους, ο ένας από αυτούς έκανε έμετο 1 ώρα μετεγχειρητικά, ενώ και οι 2 είχαν μειωμένο αντανακλαστικό επιγονατίδας στη 1 ώρα μετά την αποσωλήνωση. Ωστόσο δεν παρατηρήθηκαν διαφορές μεταξύ των ομάδων στα επεισόδια ναυτίας ή εμέτου. Σε μία μετα-ανάλυση του 2020 σε 683 ασθενείς (13 μελέτες), δεν υπήρχαν σημαντικές διαφορές στα περιστατικά μετεγχειρητικής ναυτίας ή εμέτου³¹. Το ίδιο φάνηκε και σε μία κλινική μελέτη σε σκύλους⁵. Ωστόσο, στη μελέτη του Anagnostou και συνεργατών⁴ παρατηρήθηκε ναυτία σε 6 σκύλους και έμετος σε 2 από αυτούς, 1-2 λεπτά μετά τη χορήγηση του μαγνησίου, στη φάση της εγκατάστασης. Αυτό θα μπορούσε να αποδοθεί σε ταχεία ενδοφλέβια χορήγηση μαγνησίου, καθώς το αρχικό bolus των 50 mg/kg έγινε σε τουλάχιστον 5 λεπτά, ενώ στη δική μας μελέτη πραγματοποιήθηκε σε τουλάχιστον 15 λεπτά, όπως έχει προταθεί και πραγματοποιείται στην κλινική πράξη του ανθρώπου^{81,82,106}.

Κατά τη διεγχειρητική περίοδο δεν παρατηρήθηκαν περιστατικά υπότασης (MAP<60 mmHg), βραδυκαρδίας (HR<60 καρδιακών παλμών/λεπτό) ή αρρυθμιών σε καμία ομάδα και δεν υπήρχε διαφορά μεταξύ των ομάδων σε σχέση με την καταστολή του αναπνευστικού και την ανάγκη μηχανικού αερισμού. Η ομάδα του μαγνησίου φάνηκε να έχει σημαντικά χαμηλότερη μέση αρτηριακή πίεση σχεδόν σε όλα τα χρονικά σημεία της διεγχειρητικής περιόδου (T₀, T₁, T₄, T₅), ωστόσο η διαφορά στη συστολική, μέση και διαστολική πίεση δεν ήταν σημαντική. Παρότι δεν παρατηρήθηκαν περιστατικά βραδυκαρδίας με κλινική σημασία (HR<60 καρδιακοί παλμοί/λεπτό), η καρδιακή συχνότητα φάνηκε να είναι σημαντικά χαμηλότερη στην ομάδα του μαγνησίου τόσο σε ολόκληρη τη διεγχειρητική περίοδο όσο και ειδικότερα στα χρονικά σημεία T₀ και T₁, ενώ στις τελευταίες περιόδους της γενικής αναισθησίας (από T₃ και μέχρι τη λήξη της αναισθησίας) οι τιμές στις 2 ομάδες φάνηκε να συγκλίνουν. Αυτό πιθανότατα οφείλεται στο γεγονός ότι τα χρονικά σημεία T₀ και T₁ βρίσκονταν πιο κοντά χρονικά στο αρχικό bolus του μαγνησίου, εφόσον ο χρόνος ημίσειας ζωής του μαγνησίου μετά από bolus χορήγησης ήταν περίπου 13 λεπτά σε σκύλους³⁴. Επιπλέον μετά από ενδοφλέβια χορήγηση 60, 90 και 120 mg/kg μαγνησίου παρατηρήθηκε ότι η μείωση της καρδιακής συχνότητας και της αρτηριακής πίεσης ήταν δόσοεξαρτώμενη, χωρίς ωστόσο η καρδιακή παροχή να διαφέρει σημαντικά³³. Λαμβάνοντας υπόψιν τα αποτελέσματά μας αλλά και τα δεδομένα της βιβλιογραφίας, η δόση η οποία χρησιμοποιήθηκε στην παρούσα μελέτη (50 mg/kg–20 mg/kg/h) φαίνεται να είναι ασφαλής, καθώς υψηλότερες δόσεις

χορηγούμενες ως bolus (90–132.4 mg/kg) μπορεί να έχουν απρόβλεπτα αποτελέσματα σε κλινικές συνθήκες^{33,34}. Μετά από ενδοφλέβια χορήγηση 132.4 mg/kg, 1 σκύλος έκανε ανακοπή και επιπλέον τα επίπεδα του μαγνησίου που παρατηρήθηκαν ήταν εξαιρετικά υψηλά (περίπου 51 mg/dL)³⁴. Τα 132.4 mg/kg που χορηγήθηκαν ήταν πολύ υψηλότερη δόση από αυτή που χορηγήθηκε στη δική μας μελέτη. Ήταν σχεδόν 3πλάσια δόση από τα 50 mg/kg του αρχικού bolus και 2πλάσια από τα σχεδόν 70 mg/kg που χορηγήθηκαν συνολικά στη 1 ώρα χειρουργείου. Ο σκύλος ο οποίος έκανε ανακοπή είχε επίπεδα μαγνησίου περίπου 51 mg/dL, δηλαδή περίπου 15 φορές υψηλότερα επίπεδα από αυτά που παρατηρήσαμε εμείς ακριβώς μετά την παύση της χορήγησης, ωστόσο η δόση που χρησιμοποιήθηκε είναι πολύ υψηλότερη από αυτές που προτείνονται στη βιβλιογραφία. Η απουσία σημαντικών αιμοδυναμικών διαταραχών έχει αναφερθεί σε ανθρώπους στους οποίους χορηγούνταν μαγνήσιο σε κλινικά χρησιμοποιήσιμες δόσεις, παρότι τα μετεγχειρητικά επίπεδα του μαγνησίου ήταν πάνω από τα φυσιολογικά όρια^{31,41-43,102}. Το ίδιο παρατηρήθηκε στη δική μας μελέτη αλλά και σε άλλες μελέτες σε σκύλους, όπου όταν χρησιμοποιήθηκαν οι προτεινόμενες για τους ανθρώπους ενδοφλέβιες δόσεις μαγνησίου, δεν παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες από το καρδιαγγειακό ή το αναπνευστικό σύστημα οι οποίες θα μπορούσαν να συνδεθούν με την παρουσία υπερμαγνησιαιμίας, όπως αρρυθμίες, βραδυκαρδία ή υπόταση διεγχειρητικά^{4,5}.

Όσον αφορά την επίπτωση της διεγχειρητικής χορήγησης του μαγνησίου στη μετεγχειρητική περίοδο γινόταν επιπλέον εκτίμηση του βαθμού μυοχάλασης, για τον έλεγχο της πιθανής μείωσης ή απώλειας των νωτιαίων αντανακλαστικών, με την αξιολόγηση του αντανακλαστικού της επιγονατίδας τις πρώτες 4 ώρες μετεγχειρητικά, από τον ίδιο πάντα εκτιμητή. Ένα αντανακλαστικό +2 θεωρούνταν φυσιολογικό ενώ σε οποιαδήποτε άλλη περίπτωση θεωρούνταν μη φυσιολογικό. Για την απλοποίηση της στατιστικής ανάλυσης το αντανακλαστικό χαρακτηριζόταν ως φυσιολογικό ή μη φυσιολογικό. Στην ομάδα Mg 4/13 σκύλους είχαν μειωμένο αντανακλαστικό επιγονατίδας έως τις 4 ώρες μετεγχειρητικά, σε σύγκριση με την ομάδα Control όπου κανένας σκύλος δεν παρουσίασε αντίστοιχη συμπτωματολογία, ωστόσο αυτή η διαφορά δεν κρίθηκε σημαντική ($p=0.096$). Και στους 4 σκύλους το μειωμένο αντανακλαστικό της επιγονατίδας παρατηρήθηκε στη 1 ώρα μετεγχειρητικά. Τα αντανακλαστικά είχαν επανέλθει και στους 4 σκύλους μέχρι τις 2 ώρες, ακόμα και σε αυτούς με επίπεδα μαγνησίου >4 mg/dL. Αυτό φαίνεται να σχετίζεται με τη χορήγηση του μαγνησίου εφόσον έχει αναφερθεί ότι η υπερμαγνησιαιμία μπορεί να οδηγήσει σε συμπτωματολογία όπως χαλαρή μυϊκή

παράλυση και μείωση ή απώλεια των (νωτιαίων) αντανακλαστικών^{20,28}. Ειδικότερα, η μείωση των νωτιαίων αντανακλαστικών μπορεί να εμφανιστεί ακόμα και σε ήπια αύξηση των συγκεντρώσεων του μαγνησίου^{25,27}. Πάντως σε ανθρώπους δεν παρατηρήθηκαν συμπτώματα μυϊκής αδυναμίας ή μείωσης των νωτιαίων αντανακλαστικών^{78,102}, ενώ στις αντίστοιχες μελέτες σε σκύλους δεν υπάρχει καμία αναφορά για παρουσία μυοχάλασης μετεγχειρητικά⁴⁻⁶. Στη μελέτη μας οι 2 από τους σκύλους που εμφάνισαν μειωμένο αντανακλαστικό επιγονατίδας είχαν επίπεδα μαγνησίου >4 mg/dL (4.68 και 4.80 mg/dL), ενώ οι υπόλοιποι 2 είχαν επίπεδα 3.32 και 3.81 mg/dL. Αυτό παρατηρήθηκε στη 1 ώρα μετεγχειρητικά, ενώ τα αντανακλαστικά είχαν επανέλθει σε όλους τους σκύλους μέχρι τις 2 ώρες. Οι σκύλοι της μελέτης μας είχαν φυσιολογική νεφρική λειτουργία κι έτσι οι αυξημένες συγκεντρώσεις του μαγνησίου, οι οποίες συντέλεσαν στη μείωση των νωτιαίων αντανακλαστικών, φαίνεται ότι μειώθηκαν ταχύτατα, όπως έχει αναφερθεί²⁷. Επιπλέον, αυτό φαίνεται να υποστηρίζεται και από το γεγονός ότι ο χρόνος ημίσειας ζωής μετά από ένα bolus 15.8 mg/kg μαγνησίου ήταν περίπου 13 λεπτά, ενώ μετά τη συνεχή χορήγηση 68 mg/kg για 48 λεπτά ο αντίστοιχος χρόνος ήταν 35 λεπτά³⁴.

Η μελέτη μας φαίνεται ωστόσο να έχει κάποιους περιορισμούς. Αρχικά, για την παρατήρηση των επιπέδων του μαγνησίου πραγματοποιούνταν μετρήσεις του ολικού μαγνησίου, και όχι του ιονισμένου το οποίο αποτελεί την βιολογικά ενεργή μορφή του ιόντος. Επιπλέον, τα δείγματα αίματος που συλλέγονταν αφορούσαν μικρό μέρος της περιεγχειρητικής περιόδου. Η λήψη περισσότερων δειγμάτων, για παράδειγμα ακριβώς μετά το αρχικό bolus των 50 mg/kg ή και μέχρι 4 ώρες μετά την παύση της ενδοφλέβιας χορήγησης, θα μπορούσαν να μας παρέχουν μία περισσότερο ακριβή εικόνα τόσο για την έκταση της αρχικής αύξησης των επιπέδων του μαγνησίου, όσο και για το ρυθμό της πτώσης τους μέσα στο χρόνο. Ένας ακόμη περιορισμός της μελέτης ήταν ότι δεν έχει ακόμη καθοριστεί το ιδανικό δοσολογικό εύρος του μαγνησίου για την ενίσχυση της αναλγησίας στην περιεγχειρητική περίοδο του σκύλου. Οι δόσεις βασίζονται στην ανθρώπινη βιβλιογραφία, ωστόσο και οι λίγες μελέτες που έχουν πραγματοποιηθεί σε σκύλους δεν έχουν παρατηρήσει κάποια κλινική συνεισφορά στην αναλγησία. Τέλος, η πολυμορφική προσέγγιση που χρησιμοποιήθηκε με την περιεγχειρητική χορήγηση βουπρενορφίνης, μελοξικάμης και παρακεταμόλης θα μπορούσε να καλύψει, σε κάποιο βαθμό, την αναλγητική δράση του μαγνησίου. Θεωρήσαμε όμως ότι ο περιορισμός της χρήσης αναλγητικών κατά την περιεγχειρητική περίοδο, προς όφελος ενός πιθανού πιο ισχυρού

αποτελέσματος του μαγνησίου, θα μπορούσε να εγείρει ηθικά ζητήματα σχετικά με την ευζωία.

Κεφάλαιο 5 Συμπεράσματα και μελλοντική έρευνα

Η ενδοφλέβια χορήγηση θειϊκού μαγνησίου (50 mg/kg ως δόση εφόδου ακολουθούμενο από συνεχή χορήγηση 20 mg/kg/h) κατά τη διεγχειρητική περίοδο σε σκύλους οι οποίοι υποβλήθηκαν σε ΩΥΕ στα πλαίσια μιας πολυμορφικής αναλγητικής προσέγγισης, είχε ως αποτέλεσμα τη μείωση του οξέος μετεγχειρητικού πόνου 1 ώρα μετεγχειρητικά, ωστόσο δεν συντέλεσε σε μείωση της κατανάλωσης σωστικής αναλγησίας κατά τη διεγχειρητική ή μετεγχειρητική περίοδο. Επιπλέον, η χορήγηση του μαγνησίου πριν την εγκατάσταση μείωσε τις απαιτήσεις σε προποφόλη, χωρίς όμως να συνεισφέρει σε μείωση των απαιτήσεων ισοφλουρανίου για τη διατήρηση της αναισθησίας. Η ομάδα Mg είχε περισσότερο καθυστερημένη ανάνηψη, ωστόσο δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές αιμοδυναμικές διαταραχές, καταστολή του αναπνευστικού ή άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες κατά την περιεγχειρητική περίοδο. Οι τιμές της καρδιακής συχνότητας και της αρτηριακής πίεσης ήταν χαμηλότερες κατά τη διεγχειρητική περίοδο, χωρίς όμως αυτό να είναι κλινικής σημασίας. Το μαγνήσιο πιθανώς έχει επίδραση στην περιεγχειρητική περίοδο και μπορεί να φανεί ένας χρήσιμος συμπληρωματικός παράγοντας στα πλαίσια μιας πολυμορφικής προσέγγισης.

Απαιτούνται περισσότερες τυχαιοποιημένες μελέτες για την αξιολόγηση του αναλγητικού αποτελέσματος του μαγνησίου σε περισσότερο επώδυνα χειρουργεία όπου ο αναμενόμενος μετεγχειρητικός πόνος είναι μεγαλύτερης δριμύτητας, ή σε προσεγγίσεις χωρίς τη χρήση οπιοειδών (OFA), ώστε να εκτιμηθεί η αποτελεσματικότητά του ως συμπληρωματικό αναλγητικό στα πλαίσια μιας πολυμορφικής προσέγγισης στην κτηνιατρική κλινική πράξη.

Βιβλιογραφία

1. Nassif GJ, Miller TE. Evolving the management of acute perioperative pain towards opioid free protocols: a narrative review. Curr Med Res Opin. 2019;35(12):2129-2136. doi:10.1080/03007995.2019.1646001
2. Chia PA, Cannesson M, Bui CCM. Opioid free anesthesia: feasible?. Curr Opin Anaesthesiol. 2020;33(4):512-517. doi:10.1097/ACO.0000000000000878

3. Silva Filho SE, Sandes CS, Vieira JE, Cavalcanti IL. Analgesic effect of magnesium sulfate during total intravenous anesthesia: randomized clinical study. *Braz J Anesthesiol.* 2021;71(5):550-557. doi:10.1016/j.bjane.2021.02.008
4. Anagnostou TL, Savvas I, Kazakos GM, Raptopoulos D, Ververidis H, Roubies N. Thiopental and halothane dose-sparing effects of magnesium sulphate in dogs. *Vet Anaesth Analg.* 2008;35(2):93-99. doi:10.1111/j.1467-2995.2007.00359.x
5. Rioja E, Dzikiti BT, Fosgate G, Goddard A, Stegmann FG, Schoeman JP. Effects of a constant rate infusion of magnesium sulphate in healthy dogs anaesthetized with isoflurane and undergoing ovariohysterectomy. *Vet Anaesth Analg.* 2012;39(6):599-610. doi:10.1111/j.1467-2995.2012.00722.x
6. Johnson AN, Seddighi R, Rohrbach BW, et al. Effects of magnesium sulfate and propofol on the minimum alveolar concentration preventing motor movement in sevoflurane-anesthetized dogs. *Am J Vet Res.* 2016;77(6):575-581. doi:10.2460/ajvr.77.6.575
7. Urits I, Jung JW, Amgalan A, Fortier L, Anya A, Wesp B, Orhurhu V, Cornett EM, Kaye AD, Imani F, Varrassi G, Liu H, Viswanath O. Utilization of Magnesium for the Treatment of Chronic Pain. *Anesth Pain Med.* 2021;11(1):e112348. doi: 10.5812/aapm.112348.
8. Lee M, Silverman SM, Hansen H, Patel VB, Manchikanti L. A comprehensive review of opioid-induced hyperalgesia. *Pain Physician.* 2011;14(2):145-161.
9. Sampaio-Cunha TJ, Martins I. Knowing the Enemy Is Halfway towards Victory: A Scoping Review on Opioid-Induced Hyperalgesia. *J Clin Med.* 2022;11(20):6161. doi:10.3390/jcm11206161
10. Di Benedetto P, Pelli M, Loffredo C, et al. Opioid-free anesthesia versus opioid-inclusive anesthesia for breast cancer surgery: a retrospective study. *J Anesth Analg Crit Care.* 2021;1(1):6. doi:10.1186/s44158-021-00008-5
11. Albutt C. On the abuse of hypodermic injections of morphia. *Practitioner* 1870; 5:327-331.

12. Hina N, Fletcher D, Poindessous-Jazat F, Martinez V. Hyperalgesia induced by low-dose opioid treatment before orthopaedic surgery: An observational case-control study. *Eur J Anaesthesiol.* 2015;32(4):255-261. doi:10.1097/EJA.000000000000197
13. Schnabel A, Yahiaoui-Doktor M, Meissner W, Zahn PK, Pogatzki-Zahn EM. Predicting poor postoperative acute pain outcome in adults: an international, multicentre database analysis of risk factors in 50,005 patients. *Pain Rep.* 2020;5(4):e831. doi: 10.1097/PR9.0000000000000831.
14. Ruíz-López P, Navarrete-Calvo R, Morgaz J, et al. Determination of acute tolerance and hyperalgesia to remifentanyl constant rate infusion in dogs undergoing sevoflurane anaesthesia. *Vet Anaesth Analg.* 2020;47(2):183-190. doi:10.1016/j.vaa.2019.09.005
15. Borland K, Rioja E. Case Report: possible opioid-induced hyperalgesia in a cat. *Companion Animal* 2019;24:5, 246-248. doi:10.12968/coan.2019.24.5.246
16. Oderda GM, Gan TJ, Johnson BH, Robinson SB. Effect of opioid-related adverse events on outcomes in selected surgical patients. *J Pain Palliat Care Pharmacother.* 2013;27(1):62-70. doi:10.3109/15360288.2012.751956
17. Gupta K, Kshirsagar S, Chang L, et al. Morphine stimulates angiogenesis by activating proangiogenic and survival-promoting signaling and promotes breast tumor growth. *Cancer Res.* 2002;62(15):4491-4498.
18. Kamel WY, Shoukry AA. Magnesium sulphate within multimodal analgesia, pre-emptive, or preventive analgesia. *Ain-Shams J Anesthesiol.* 2022;14:7. doi:10.1186/s42077-021-00210-1
19. Pogatzki-Zahn EM, Segelcke D, Schug SA. Postoperative pain-from mechanisms to treatment. *Pain Rep.* 2017;2(2):e588. doi:10.1097/PR9.0000000000000588
20. Saglietti F, Girombelli A, Marelli S, Vetrone F, Balzanelli MG, Tabaei Damavandi P. Role of Magnesium in the Intensive Care Unit and Immunomodulation: A Literature Review. *Vaccines (Basel).* 2023;11(6):1122. doi: 10.3390/vaccines11061122.

21. White DM, Mair AR, Martinez-Taboada F. Opioid-free anaesthesia in three dogs. *Open Vet J.* 2017;7(2):104-110. doi:10.4314/ovj.v7i2.5
22. Monteiro BP, Lascelles BD, Murrell J, Robertson S, Steagall PVM, Wright B. 2022 WSAVA guidelines for the recognition, assessment and treatment of pain. *J Small Anim Pract.* 2023;64:177-254. doi:10.1111/jsap.13566
23. Libera N, McFadzean W. An opioid-free anaesthesia (OFA) technique for dorsal laminectomy in a dog subsequent to severe bradycardia and hypothermia after previous subcutaneous methadone administration. *Vet Rec Case Rep.* 2022; 10:e287. doi:10.1002/vrc2.287
24. Garbin M, Bertolizio G, Portela DA. Thoracic paravertebral block for an opioid-free thoracotomy in a dog. *Vet Anaesth Analg.* 2021;48(4):622-623. doi:10.1016/j.vaa.2021.03.004
25. Humphrey S, Kirby R, Rudloff E. Magnesium physiology and clinical therapy in veterinary critical care. *J Vet Emerg Crit Care.* 2015;25(2):210-225. doi:10.1111/vec.12253
26. Ashique S, Kumar S, Hussain A, et al. Correction: A narrative review on the role of magnesium in immune regulation, inflammation, infectious diseases, and cancer. *J Health Popul Nutr.* 2023;42(1):117. doi:10.1186/s41043-023-00461-8
27. Jackson CB, Drobatz KJ. Iatrogenic magnesium overdose: 2 case reports. *J Vet Emerg Crit Care.* 2004;14:115-123. doi:10.1111/j.1534-6935.2004.00103.x
28. Bateman SW. A Quick Reference on Magnesium. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 2017;47(2):235-239. doi:10.1016/j.cvsm.2016.09.002
29. Martin LG, Matteson VL, Wingfield WE, Van Pelt DR, Hackett TB. Abnormalities of Serum Magnesium in Critically Ill Dogs: Incidence and Implications. *J Vet Emerg Crit Care.* 1994;4:15-20. doi:10.1111/j.1476-4431.1994.tb00111.x
30. Toll J, Erb H, Birnbaum N, Schermerhorn T. Prevalence and incidence of serum magnesium abnormalities in hospitalized cats. *J Vet Intern Med.* 2002;16(3):217-221. doi:10.1892/0891-6640(2002)016<0217:paioism>2.3.co;2

31. Ng KT, Yap JLL, Izham IN, Teoh WY, Kwok PE, Koh WJ. The effect of intravenous magnesium on postoperative morphine consumption in noncardiac surgery: A systematic review and meta-analysis with trial sequential analysis. *Eur J Anaesthesiol.* 2020;37(3):212-223. doi:10.1097/EJA.0000000000001164
32. James MF. Magnesium: an emerging drug in anaesthesia. *Br J Anaesth.* 2009;103(4):465-467. doi:10.1093/bja/aep242
33. Nakaigawa Y, Akazawa S, Shimizu R, et al. Effects of magnesium sulphate on the cardiovascular system, coronary circulation and myocardial metabolism in anaesthetized dogs. *Br J Anaesth.* 1997;79(3):363-368. doi:10.1093/bja/79.3.363
34. Nakayama T, Nakayama H, Miyamoto M, Hamlin RL. Hemodynamic and electrocardiographic effects of magnesium sulfate in healthy dogs. *J Vet Intern Med.* 1999;13(5):485-490. doi:10.1892/0891-6640(1999)013<0485:haeom>2.3.co;2
35. Viilmann I, Vettorato E. Perioperative use of thoracic epidural anaesthesia, dexmedetomidine and magnesium sulphate infusion in a dog undergoing neuroendocrine tumour resection. *Vet Rec Case Rep.* 2021; 9:e177. doi:10.1002/vrc2.177
36. Maidanskaia EG, Spadavecchia C, Vincenti S, Mirra A. Anaesthetic Management of a Labrador Retriever Undergoing Adrenalectomy for Pheochromocytoma Excision, a Case Report. *Front Vet Sci.* 2022;9:789101. doi: 10.3389/fvets.2022.789101.
37. Aryana P, Rajaei S, Bagheri A, Karimi F, Dabbagh A. Acute Effect of Intravenous Administration of Magnesium Sulfate on Serum Levels of Interleukin-6 and Tumor Necrosis Factor- α in Patients Undergoing Elective Coronary Bypass Graft With Cardiopulmonary Bypass. *Anesth Pain Med.* 2014;4(3):e16316. doi:10.5812/aapm.16316
38. Ranninger E, Bartoszek U, Kutter A. Reversal of sustained ventricular tachycardia with magnesium but not with lidocaine in a dog during the perianaesthetic period. *Vet Rec Case Rep.* 2019;7:e000928. doi:10.1136/vetreccr-2019-000928

39. Papageorgiou V, Kazakos G, Anagnostou T, Polizopoulou Z. The Role of Magnesium in the Management of Acute and Long-Term Symptoms Caused by Tetanus in Two Dogs. *Top Companion Anim Med.* 2021;44:100535. doi:10.1016/j.tcam.2021.100535
40. Morel V, Pickering ME, Goubayon J, Djobo M, Macian N, Pickering G. Magnesium for Pain Treatment in 2021? State of the Art. *Nutrients.* 2021;13(5):1397. doi:10.3390/nu13051397
41. Albrecht E, Kirkham KR, Liu SS, Brull R. Peri-operative intravenous administration of magnesium sulphate and postoperative pain: a meta-analysis. *Anaesthesia.* 2013;68(1):79-90. doi:10.1111/j.1365-2044.2012.07335.x
42. De Oliveira GS Jr, Castro-Alves LJ, Khan JH, McCarthy RJ. Perioperative systemic magnesium to minimize postoperative pain: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Anesthesiology.* 2013;119(1):178-190. doi:10.1097/ALN.0b013e318297630d
43. Tramer MR, Schneider J, Marti RA, Rifat K. Role of magnesium sulfate in postoperative analgesia. *Anesthesiology.* 1996;84(2):340-347. doi:10.1097/00000542-199602000-00011
44. Bahrenberg A, Dzikiti BT, Fosgate GT, Stegmann FG, Tacke SP, Rioja E. Antinociceptive effects of epidural magnesium sulphate alone and in combination with morphine in dogs. *Vet Anaesth Analg.* 2015;42(3):319-328. doi:10.1111/vaa.12211
45. Adami C, Casoni D, Noussitou F, Rytz U, Spadavecchia C. Addition of magnesium sulphate to ropivacaine for spinal analgesia in dogs undergoing tibial plateau levelling osteotomy. *Vet J.* 2016;209:163-168. doi:10.1016/j.tvjl.2015.11.017
46. Lardone E, Peirone B, Adami C. Combination of magnesium sulphate and ropivacaine epidural analgesia for hip arthroplasty in dogs. *Vet Anaesth Analg.* 2017;44(5):1227-1235. doi:10.1016/j.vaa.2016.11.016
47. Gomes DR, Nicácio IPGA, Cerazo LML, Dourado L, Teixeira-Neto FJ, Cassu RN. Addition of magnesium sulfate to intraperitoneal

- ropivacaine for perioperative analgesia in canine ovariohysterectomy. *J vet Pharmacol Therap.* 2020;43:355–363. doi:10.1111/jvp.12851
48. DeRossi R, Pompermeyer CTD, Silva-Neto AB, Barros ALC de, Jardim PH de A, Frazílio FO. Lumbosacral epidural magnesium prolongs ketamine analgesia in conscious sheep. *Acta Cir Bras.* 2012;27(2):137–43. doi:10.1590/S0102-86502012000200007
 49. Queiroz-Castro P, Egger C, Redua MA, Rohrbach BW, Cox S, Doherty T. Effects of ketamine and magnesium on the minimum alveolar concentration of isoflurane in goats. *Am J Vet Res.* 2006;67(12):1962-1966. doi:10.2460/ajvr.67.12.1962
 50. Dehghani SN, Bigham AS. Comparison of caudal epidural anesthesia by use of lidocaine versus a lidocaine-magnesium sulfate combination in cattle. *Am J Vet Res.* 2009;70(2):194-197. doi:10.2460/ajvr.70.2.194
 51. Gruen ME, Lascelles BDX, Collieran E, et al. 2022 AAHA Pain Management Guidelines for Dogs and Cats. *J Am Anim Hosp Assoc.* 2022;58(2):55-76. doi:10.5326/JAAHA-MS-7292
 52. Holton L, Reid J, Scott EM, Pawson P, Nolan A. Development of a behaviour-based scale to measure acute pain in dogs. *Vet Rec.* 2001;148(17):525-531. doi:10.1136/vr.148.17.525
 53. Reid J, Nolan A, Hughes J, Lascelles D, Pawson P, Scott E. Development of the short-form Glasgow Composite Measure Pain Scale (CMPS-SF) and derivation of an analgesic intervention score. *Animal Welfare.* 2007;16(S1):97-104. doi:10.1017/S096272860003178X
 54. Shih AC, Robertson S, Isaza N, Pablo L, Davies W. Comparison between analgesic effects of buprenorphine, carprofen, and buprenorphine with carprofen for canine ovariohysterectomy. *Vet Anaesth Analg.* 2008;35(1):69-79. doi:10.1111/j.1467-2995.2007.00352.x
 55. Murrell JC, Psatha EP, Scott EM, Reid J, Hellebrekers LJ. Application of a modified form of the Glasgow pain scale in a veterinary teaching centre in the Netherlands. *Vet Rec.* 2008;162(13):403-408. doi:10.1136/vr.162.13.403

56. Rialland P, Authier S, Guillot M, et al. Validation of orthopedic postoperative pain assessment methods for dogs: a prospective, blinded, randomized, placebo-controlled study. *PLoS One*. 2012;7(11):e49480. doi:10.1371/journal.pone.0049480
57. Morton CM, Reid J, Scott EM, Holton LL, Nolan AM. Application of a scaling model to establish and validate an interval level pain scale for assessment of acute pain in dogs. *Am J Vet Res*. 2005;66(12):2154-2166. doi:10.2460/ajvr.2005.66.2154
58. Testa B, Reid J, Scott ME, Murison PJ, Bell AM. The Short Form of the Glasgow Composite Measure Pain Scale in Post-operative Analgesia Studies in Dogs: A Scoping Review. *Front Vet Sci*. 2021;8:751949. doi:10.3389/fvets.2021.751949
59. Bustamante R, Daza MA, Canfrán S, et al. Comparison of the postoperative analgesic effects of cimicoxib, buprenorphine and their combination in healthy dogs undergoing ovariohysterectomy. *Vet Anaesth Analg*. 2018;45(4):545-556. doi:10.1016/j.vaa.2018.01.003
60. Costa RS, Hassur RL, Jones T, Stein A. The use of pain scales in small animal veterinary practices in the USA. *J Small Anim Pract*. 2023;64(4):265-269. doi:10.1111/jsap.13581
61. Hofmeister EH, Barletta M, Shepard M, Brainard BM, Trim CM, Quandt J. Agreement among anesthesiologists regarding postoperative pain assessment in dogs. *Vet Anaesth Analg*. 2018;45(5):695-702. doi:10.1016/j.vaa.2018.04.001
62. Kalchofner Guerrero KS, Campagna I, Bruhl-Day R, Hegamin-Younger C, Guerrero TG. Intraperitoneal bupivacaine with or without incisional bupivacaine for postoperative analgesia in dogs undergoing ovariohysterectomy. *Vet Anaesth Analg*. 2016;43(5):571-578. doi:10.1111/vaa.12348
63. Lambertini C, Kluge K, Lanza-Perea M, Bruhl-Day R, Kalchofner Guerrero KS. Comparison of intraperitoneal ropivacaine and bupivacaine for postoperative analgesia in dogs undergoing ovariohysterectomy. *Vet Anaesth Analg*. 2018;45(6):865-870. doi:10.1016/j.vaa.2018.06.012

64. Moher D, Hopewell S, Schulz KF, et al. CONSORT 2010 explanation and elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ*. 2010;340:c869. doi:10.1136/bmj.c869
65. Wagner MC, Hecker KG, Pang DSJ. Sedation levels in dogs: a validation study. *BMC Vet Res*. 2017;13(1):110. doi:10.1186/s12917-017-1027-2
66. Grubb T, Sager J, Gaynor JS, et al. 2020 AAHA Anesthesia and Monitoring Guidelines for Dogs and Cats. *J Am Anim Hosp Assoc*. 2020;56(2):59-82. doi:10.5326/JAAHA-MS-7055
67. Valverde A, Morey TE, Hernández J, Davies W. Validation of several types of noxious stimuli for use in determining the minimum alveolar concentration for inhalation anesthetics in dogs and rabbits. *Am J Vet Res*. 2003;64(8):957-962. doi:10.2460/ajvr.2003.64.957
68. Saberfard D, Sarchahi AA, Mehrjerdi HK. Effect of medetomidine, midazolam, ketamine, propofol and isoflurane on spinal reflexes in healthy dogs. *Vet Med Sci*. 2022;8(6):2351-2359. doi:10.1002/vms3.938
69. Hardie EM, Hansen B, Carroll GS. Behavior after ovariohysterectomy in the dog: what's normal? *Applied Animal Behaviour Science*, 1997;51, 111-128. doi:10.1016/S0168-1591(96)01078-7
70. Gutierrez-Blanco E, Victoria-Mora JM, Ibancovich-Camarillo JA, et al. Postoperative analgesic effects of either a constant rate infusion of fentanyl, lidocaine, ketamine, dexmedetomidine, or the combination lidocaine-ketamine-dexmedetomidine after ovariohysterectomy in dogs. *Vet Anaesth Analg*. 2015;42(3):309-318. doi:10.1111/vaa.12215
71. Watanabe R, Monteiro BP, Evangelista MC, Castonguay A, Edge D, Steagall PV. The analgesic effects of buprenorphine (Vetergesic or Simbadol) in combination with carprofen in dogs undergoing ovariohysterectomy: a randomized, blinded, clinical trial. *BMC Vet Res*. 2018;14(1):304. doi:10.1186/s12917-018-1628-4
72. Slingsby LS, Taylor PM, Murrell JC. A study to evaluate buprenorphine at 40 µg kg⁻¹ compared to 20 µg kg⁻¹ as a post-operative analgesic in the dog. *Vet Anaesth Analg*. 2011;38(6):584-593. doi:10.1111/j.1467-2995.2011.00656.x

73. Shah MD, Yates D, Hunt J, Murrell JC. A comparison between methadone and buprenorphine for perioperative analgesia in dogs undergoing ovariohysterectomy. *J Small Anim Pract.* 2018;59(9):539-546. doi:10.1111/jsap.12859
74. Lamont LA, Tranquilli WJ, Grimm KA. Physiology of pain. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 2000;30(4):703-v. doi:10.1016/s0195-5616(08)70003-2
75. Lascelles BD, Butterworth SJ, Waterman AE. Postoperative analgesic and sedative effects of carprofen and pethidine in dogs. *Vet Rec.* 1994;134(8):187-191. doi:10.1136/vr.134.8.187
76. Leece EA, Brearley JC, Harding EF. Comparison of carprofen and meloxicam for 72 hours following ovariohysterectomy in dogs. *Vet Anaesth Analg.* 2005;32(4):184-192. doi:10.1111/j.1467-2995.2005.00207.x
77. Hunt JR, Dean RS, Davis GN, Murrell JC. An analysis of the relative frequencies of reported adverse events associated with NSAID administration in dogs and cats in the United Kingdom. *Vet J.* 2015;206(2):183-190. doi:10.1016/j.tvjl.2015.07.025
78. Telci L, Esen F, Akcora D, Erden T, Canbolat AT, Akpir K. Evaluation of effects of magnesium sulphate in reducing intraoperative anaesthetic requirements. *Br J Anaesth.* 2002;89(4):594-598. doi:10.1093/bja/aef238
79. Gupta K, Vohra V, Sood J. The role of magnesium as an adjuvant during general anaesthesia. *Anaesthesia.* 2006;61(11):1058-1063. doi:10.1111/j.1365-2044.2006.04801.x
80. Rodríguez-Rubio L, Nava E, Del Pozo JSG, Jordán J. Influence of the perioperative administration of magnesium sulfate on the total dose of anesthetics during general anesthesia. A systematic review and meta-analysis. *J Clin Anesth.* 2017;39:129-138. doi:10.1016/j.jclinane.2017.03.038
81. Ghezel-Ahmadi V, Ghezel-Ahmadi D, Schirren J, Tsapogiorgas C, Beck G, Bölükbas S. Perioperative systemic magnesium sulphate to minimize acute and chronic post-thoracotomy pain: a prospective observational study. *J Thorac Dis.* 2019;11(2):418-426. doi: 10.21037/jtd.2019.01.50.

82. Tsaousi G, Nikopoulou A, Pezikoglou I, Birba V, Grosomanidis V. Implementation of magnesium sulphate as an adjunct to multimodal analgesic approach for perioperative pain control in lumbar laminectomy surgery: A randomized placebo-controlled clinical trial. *Clin Neurol Neurosurg.* 2020;197:106091. doi:10.1016/j.clineuro.2020.106091
83. Höglund OV, Olsson K, Hagman R, Öhlund M, Olsson U, Lagerstedt AS. Comparison of haemodynamic changes during two surgical methods for neutering female dogs. *Res Vet Sci.* 2011;91(1):159-163. doi:10.1016/j.rvsc.2010.08.013
84. Höglund OV, Hagman R, Olsson K, Olsson U, Lagerstedt AS. Intraoperative changes in blood pressure, heart rate, plasma vasopressin, and urinary noradrenalin during elective ovariohysterectomy in dogs: repeatability at removal of the 1st and 2nd ovary. *Vet Surg.* 2014;43(7):852-859. doi:10.1111/j.1532-950X.2014.12264.x
85. Kropf J, Hughes JML. Effects of midazolam on cardiovascular responses and isoflurane requirement during elective ovariohysterectomy in dogs. *Ir Vet J.* 2018;71:26. doi:10.1186/s13620-018-0136-y
86. Hansen BD. Assessment of pain in dogs: veterinary clinical studies. *ILAR J.* 2003;44(3):197-205. doi:10.1093/ilar.44.3.197
87. Boscan P, Monnet E, Mama K, et al. A dog model to study ovary, ovarian ligament and visceral pain. *Vet Anaesth Analg.* 2011;38(3):260-266. doi:10.1111/j.1467-2995.2011.00611.x
88. Quarterone C, Luna SPL, Crosignani N, et al. Ovariohysterectomy requires more post-operative analgesia than orchiectomy in dogs and cats. *Can Vet J.* 2017;58(11):1191-1194.
89. Siegenthaler J, Pleyers T, Raillard M, Spadavecchia C, Levionnois OL. Effect of Medetomidine, Dexmedetomidine, and Their Reversal with Atipamezole on the Nociceptive Withdrawal Reflex in Beagles. *Animals (Basel).* 2020;10(7):1240. doi:10.3390/ani10071240
90. Lin GY, Robben JH, Murrell JC, Aspegren J, McKusick BC, Hellebrekers LJ. Dexmedetomidine constant rate infusion for 24 hours during and after

- propofol or isoflurane anaesthesia in dogs. *Vet Anaesth Analg*. 2008;35(2):141-153. doi:10.1111/j.1467-2995.2007.00365.x
91. Kuusela E, Raekallio M, Anttila M, Falck I, Mölsä S, Vainio O. Clinical effects and pharmacokinetics of medetomidine and its enantiomers in dogs. *J Vet Pharmacol Ther*. 2000;23(1):15-20. doi:10.1046/j.1365-2885.2000.00245.x
 92. Kuo WC, Keegan RD. Comparative cardiovascular, analgesic, and sedative effects of medetomidine, medetomidine-hydromorphone, and medetomidine-butorphanol in dogs. *Am J Vet Res*. 2004;65(7):931-937. doi:10.2460/ajvr.2004.65.931
 93. Morgaz J, Navarrete R, Muñoz-Rascón P, et al. Postoperative analgesic effects of dexketoprofen, buprenorphine and tramadol in dogs undergoing ovariohysterectomy. *Res Vet Sci*. 2013;95(1):278-282. doi:10.1016/j.rvsc.2013.03.003
 94. Mathews KA, Pettifer G, Foster R, McDonell W. Safety and efficacy of preoperative administration of meloxicam, compared with that of ketoprofen and butorphanol in dogs undergoing abdominal surgery. *Am J Vet Res*. 2001;62(6):882-888. doi:10.2460/ajvr.2001.62.882
 95. Tomacheuski RM, Taffarel MO, Cardoso GS, Derussi AAP, Ferrante M, Volpato R, Luna SPL. Postoperative Analgesic Effects of Laserpuncture and Meloxicam in Bitches Submitted to Ovariohysterectomy. *Vet Sci*. 2020;7(3):94. doi:10.3390/vetsci7030094.
 96. Hernández-Avalos I, Valverde A, Ibancovich-Camarillo JA, Sánchez-Aparicio P, Recillas-Morales S, Osorio-Avalos J, Rodríguez-Velázquez D, Miranda-Cortés AE. Clinical evaluation of postoperative analgesia, cardiorespiratory parameters and changes in liver and renal function tests of paracetamol compared to meloxicam and carprofen in dogs undergoing ovariohysterectomy. *PLoS One*. 2020;15(2):e0223697. doi:10.1371/journal.pone.0223697.
 97. Merema DK, Schoenrock EK, Le Boedec K, McMichael MA. Effects of a transdermal lidocaine patch on indicators of postoperative pain in dogs

- undergoing midline ovariohysterectomy. *J Am Vet Med Assoc.* 2017;250(10):1140-1147. doi:10.2460/javma.250.10.1140
98. Karna SR, Chambers P, Singh P, Lopez-Villalobos N, Kongara K. Evaluation of analgesic interaction between morphine, maropitant and dexmedetomidine in dogs undergoing ovariohysterectomy. *N Z Vet J.* 2022;70(1):10-21. doi:10.1080/00480169.2021.1927231
 99. Peck CH, Meltzer SJ. Anesthesia in human beings by intravenous injection of Magnesium sulphate. *JAMA.* 1916;LXVII(16):1131–1133. doi:10.1001/jama.1916.02590160009004
 100. Rodríguez-Rubio L, Nava E, Del Pozo JSG, Jordán J. Influence of the perioperative administration of magnesium sulfate on the total dose of anesthetics during general anesthesia. A systematic review and meta-analysis. *J Clin Anesth.* 2017;39:129-138. doi:10.1016/j.jclinane.2017.03.038
 101. Choi JC, Yoon KB, Um DJ, Kim C, Kim JS, Lee SG. Intravenous magnesium sulfate administration reduces propofol infusion requirements during maintenance of propofol-N₂O anesthesia: part I: comparing propofol requirements according to hemodynamic responses: part II: comparing bispectral index in control and magnesium groups. *Anesthesiology.* 2002;97(5):1137-1141. doi:10.1097/00000542-200211000-00017
 102. Tomak Y, Tekin M, Kati I, Belenli C, Aydogmus M. Analysis of the effect of perioperative magnesium sulphate on minimal alveolar concentration of desflurane using bispectral index monitoring. *Magnes Res.* 2011;24(4):181-188. doi:10.1684/mrh.2011.0294
 103. Olgun B, Oğuz G, Kaya M, et al. The effects of magnesium sulphate on desflurane requirement, early recovery and postoperative analgesia in laparoscopic cholecystectomy. *Magnes Res.* 2012;25(2):72-78. doi:10.1684/mrh.2012.0315
 104. Campoy L. Development of Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) protocols in veterinary medicine through a one-health approach: the role of anesthesia and locoregional techniques. *J Am Vet Med Assoc.* 2022;260(14):1751-1759. doi:10.2460/javma.22.08.0354

105. Hay Kraus BL. Spotlight on the perioperative use of maropitant citrate. *Vet Med (Auckl)*. 2017;8:41-51. doi:10.2147/VMRR.S126469
106. Benevides ML, Fialho DC, Linck D, Oliveira AL, Ramalho DHV, Benevides MM. Intravenous magnesium sulfate for postoperative analgesia after abdominal hysterectomy under spinal anesthesia: a randomized, double-blind trial. *Braz J Anesthesiol*. 2021;71(5):498-504. doi:10.1016/j.bjane.2021.01.008
107. Gutiérrez-Román Claudia I, Carrillo-Torres Orlando, Pérez-Meléndez Emmanuel S. Uses of magnesium sulfate in anesthesiology. *Rev. med. Hosp. Gen. Méx*. 2022;85(1):25-33. doi: 10.24875/hgmx.21000022

