

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

Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία
“ Μαγνήσιο και Οξύς Μετεγχειρητικός Πόνος”
ΠΕΡΙΚΛΗΣ ΑΜΠΟΥ ΧΑΝΤΙΤΖΙ
ΙΑΤΡΟΣ

ΛΑΡΙΣΑ, 2025

Επιβλέπουσα: **Δρ. Μαρία Νταλούκα, Αναισθησιολόγος, Αναισθησιολογική Κλινική, Παν. Γεν. Νοσ. Λάρισας | Διδάσκουσα, Τμήμα Ιατρικής, Σχολή Επιστημών Υγείας, Παν. Θεσσαλίας**

Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή:

1. Ε. Αρναούτογλου
2. Μ. Νταλούκα
3. Μ. Μπαρέκα

Αναπληρωματικό μέλος:

Κ. Σταμούλης

Τίτλος Εργασίας στα Αγγλικά:

MAGNESIUM AND ACUTE POSTOPERATIVE PAIN

Περίληψη

Τα οπιοειδή είναι η φαρμακευτική αγωγή εκλογής για την διεγχειρητική αναλγησία και την αντιμετώπιση του μετεγχειρητικού πόνου- ειδικά ως αναλγησία διάσωσης. Τα οφέλη που έχουν υποβαθμίζονται από τις ανεπιθύμητες ενέργειες τους και για τον λόγο αυτό, διερευνώνται διαφορετικές προσεγγίσεις ώστε να μειωθούν οι δόσεις των οπιοειδών, μεταξύ των οποίων και μελετάται και το θειικό μαγνήσιο. Το θειικό μαγνήσιο δοκιμάζεται ως συμπληρωματικό αναλγητικό τόσο για την διεγχειρητική, όσο και την μετεγχειρητική αναλγησία και έχει βρεθεί ότι μπορεί να μειώσει την κατανάλωση οπιοειδών και ΜΣΑΦ μετεγχειρητικά. Ο σκοπός της παρούσας βιβλιογραφικής ανασκόπησης είναι να διερευνήσει την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα της ενδοφλέβιας χορήγησης $MgSO_4$ για την αντιμετώπιση του μετεγχειρητικού πόνου. Επιπρόσθετα, εξετάζεται η προτεινόμενη δοσολογία και η επίδραση που αυτή έχει τόσο διεγχειρητικά όσο και μετεγχειρητικά στη μείωση άλλων αναλγητικών φαρμάκων.

Πραγματοποιήθηκε αναζήτηση στην βάση δεδομένων της PubMed και αναγνωρίστηκαν τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες, δημοσιευμένες στα αγγλικά κατά το χρονικό διάστημα 10/2019-10/2024. Οι μελέτες αφορούσαν ενήλικες ασθενείς και στις μελέτες ήταν προαπαιτούμενος ο διαχωρισμός μεταξύ ομάδων, όπου στη μία τουλάχιστον χορηγήθηκε θειικό μαγνήσιο ενδοφλεβίως και υπήρχε τουλάχιστον μία ομάδα ελέγχου.

Συνολικά, 10 μελέτες πληρούσαν τα κριτήρια ένταξης, συγκεντρώνοντας 848 ασθενείς. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η ενδοφλέβια χορήγηση θειικού μαγνησίου μπορεί να έχει θετική επίδραση στην αντιμετώπιση του πόνου, την μείωση της χρήσης άλλων αναλγητικών και κατ' επέκταση των παρενεργειών τους και στην αύξηση του βαθμού ικανοποίησης των ασθενών μετά τις επεμβάσεις τους. Επίσης, δεν σημειώθηκαν σοβαρές αντενδείξεις ή παρενέργειες του μαγνησίου, ακόμα και σε ασθενείς στους οποίους τα επίπεδα του φαρμάκου ήταν αυξημένα στον ορό.

Συμπερασματικά, από τα δεδομένα που προκύπτουν από την βιβλιογραφική ανασκόπηση, το μαγνήσιο μπορεί να συμπεριληφθεί στα σχήματα

αντιμετώπισης του οξέος μετεγχειρητικού πόνου, περιορίζοντας την κατανάλωση οπιοειδών.

Λέξεις-Κλειδιά: Θειικό Μαγνήσιο, Πολυτροπική Αναλγησία, Οπιοειδή, Ικανοποίηση, Καταστολή, Ναυτία, Έμετος

Abstract

Opioids have been used as the drugs of choice for intraoperative analgesia and management of postoperative pain- especially as rescue analgesia. Their benefits are counterbalanced by their adverse effects and for this reason efforts are made to investigate different pain-management modules, so as to decrease the needed doses of opioids, with magnesium sulfate being one of them. Magnesium sulfate is being tried as an adjunct analgesic, both for intraoperative and postoperative analgesia and it has been found that it can reduce the consumption of opioids and NSAIDs. The primary aim of this thesis is to investigate the safety and efficacy of intravenous MgSO₄ in the management of postoperative pain. Suggested dosage is also examined, as well as its effect both intraoperatively and postoperatively on the reduction of consumption of other analgesic drugs.

A comprehensive search on PubMed identified randomized, controlled trials, published in English, between October 2019 and October 2024. The trials' population was adult and it was prerogative for their final selection to include at least one group which received magnesium sulfate and at least one control group.

10 studies in total met the criteria for inclusion, involving 848 participants. Results showed that intravenous magnesium sulfate administration can have a positive impact on pain management, on the reduction of consumption of other analgesic drugs and, thus, their adverse effects and on the degree of satisfaction of the patients after surgery. Furthermore, no serious contraindications or adverse effects were reported, even in patients with elevated levels of Mg²⁺ serum concentration after surgery.

In conclusion, data gathered and analyzed in this literature review show that intravenous magnesium sulfate can be included in therapeutic schemes targeting postoperative pain, limiting the use of opioids.

Keywords: Magnesium Sulfate, Multimodal Analgesia, Opioid, Satisfaction, Sedation, Nausea, Vomiting

Ευρετήριο αρκτικόλεξων/ ακρωνυμίων

ASA	American Society of Anesthesiologists
BIS	Bispectral Index
CO	Cardiac Output
CVP	Central Venous Pressure
HR	Heart Rate
ITM	Intrathecal Morphine
MAP	Mean Arterial Pressure
IV	Intravenous
MCID	Minimum Clinical Important Difference
NMDA	N-methyl-D-aspartate
NRS	Numeric Rating Scale
PCA	Patient- Controlled Anesthesia pumps
POD	Postoperative Day
POST	Postoperative Sore Throat
QoR	Quality of Recovery
SBP	Systolic Blood Pressure
SPO₂	Oxygen Saturation
SV	Stroke Volume
SVR	Systemic Vascular Resistance
VAS	Visual Analogue Scale

Πίνακας περιεχομένων

Περίληψη	3
Abstract.....	5
Ευρετήριο αρκτικόλεξων/ ακρωνυμίων.....	6
Εισαγωγή.....	8
Κεφάλαιο 1. Η αναλγητική δράση του θειικού μαγνησίου.....	9
1.1 Ο μηχανισμός της αναλγητικής δράσης του μαγνησίου.....	10
1.2 Το μαγνήσιο στον μετεγχειρητικό πόνο.....	11
Κεφάλαιο 2 - Μεθοδολογία.....	16
2.1 Στόχος Ανασκόπησης	16
2.2 Στρατηγική Αναζήτησης	16
2.3 Κριτήρια Ένταξης και Αποκλεισμού	17
Κεφάλαιο 3 – Αποτελέσματα	18
3.1 Δόση και χρόνος χορήγησης	22
3.2 Ανεπιθύμητες ενέργειες.....	24
3.3 Σύνθεση αποτελεσμάτων για τον πόνο	25
3.3 Αναλυτική περιγραφή των άρθρων που συμπεριλήφθηκαν στην βιβλιογραφική ανασκόπηση	36
Κεφάλαιο 4 – Συζήτηση.....	65
4.1 Περιορισμοί και Μελλοντικές Κατευθύνσεις.....	69
Κεφάλαιο 5 – Συμπεράσματα	71
Βιβλιογραφία	72

Εισαγωγή

Η πρώτη καταγραφή για την χρήση του μαγνησίου χρονολογείται στον 17^ο αιώνα [1]. Τα άλατα θειικού μαγνησίου χρησιμοποιούνταν για να θεραπεύσουν παθήσεις όπως το κοιλιακό άλγος, η δυσκοιλιότητα και οι μυοσκελετικοί πόνοι. Στην σύγχρονη ιατρική, το μαγνήσιο χρησιμοποιείται για την προφύλαξη από τον πόνο, καθώς και για την θεραπεία του [2].

Οι υποδοχείς N-μεθυλ-D- ασπαρτικού οξέος (NMDA) αποτελούν τον στόχο μελετών για την δράση τους στην έναρξη και διατήρηση της κεντρικής ευαισθητοποίησης μετά από αλγαισθητικό ερέθισμα [3]. Το μαγνήσιο και η κεταμίνη είναι δύο κύριοι ανταγωνιστές των υποδοχέων NMDA. Εφόσον το μαγνήσιο μπορεί να ρυθμίσει την είσοδο του ασβεστίου στα κύτταρο, μέσω της δράσης του ως ανταγωνιστής, υπάρχει μεγάλος όγκος στην διεθνή βιβλιογραφία που έχει διερευνήσει την χρήση του ως επικουρικό αναλγητικό [1,4,5]. Πρόσφατες μελέτες πρότειναν την χρήση των ανταγωνιστών των υποδοχέων NMDA για την αποτελεσματικότερη διαχείριση του μετεγχειρητικού πόνου, αλλά και για μία σειρά οξέων και χρόνιων παθήσεων πόνου.

Η αποτελεσματική διαχείριση του πόνου είναι σημαντικό ζητούμενο τόσο για τον επιστημονικό κλάδο της αναισθησιολογίας, όσο και την γενικότερη περιεγχειρητική φροντίδα. Πρόσφατες έρευνες έχουν δείξει ότι το θειικό μαγνήσιο μπορεί να μειώσει την ανάγκη για χορήγηση οπιοειδών μετά από μία επέμβαση, αλλά η βέλτιστη δοσολογία, καθώς και ο τρόπος χορήγησής της, δεν έχει μέχρι στιγμής αποσαφηνιστεί [6,7].

Η παρούσα βιβλιογραφική ανασκόπηση στοχεύει στο να διερευνήσει τη αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της χορήγησης ενδοφλέβιου θειικού μαγνησίου ως επικουρικού αναλγητικού περιεγχειρητικά, με στόχο την μείωση του μετεγχειρητικού πόνου σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε επέμβαση υπό γενική αναισθησία.

Κεφάλαιο 1. Η αναλγητική δράση του θειικού μαγνησίου

Το θειικό μαγνήσιο είναι ένα από τα διαδεδομένα επικουρικά φάρμακα για αναισθησία [8] και συχνά χρησιμοποιείται μαζί με τοπικά αναισθητικά φάρμακα, όπως η βουπιβακαΐνη, για την μείωση της κατανάλωσης αναλγητικών φαρμάκων, την παράταση του χρόνου αναλγησίας [9] και την μείωση της χρήσης οπιοειδών [10]. Η χρήση του ενισχύθηκε τα τελευταία χρόνια με την άνοδο της πολυτροπικής διαχείρισης του πόνου και τις τεχνικές που έχουν αναπτυχθεί [8]. Σχετικές Κατευθυντήριες Οδηγίες που έχουν δημοσιευτεί προτείνουν την χρήση εναλλακτικών τρόπων αναλγησίας, πέραν των οπιοειδών, και προκρίνουν πολυτροπικές μεθόδους για την ανακούφιση του μετεγχειρητικού πόνου [9].

Το θειικό μαγνήσιο δρα ανταγωνιστικά ως προς τους υποδοχείς NMDA στους νευρώνες της σπονδυλικής στήλης, μειώνοντας τον κίνδυνο κεντρικής και περιφερικής ευαισθητοποίησης, οδηγώντας έτσι σε μικρότερο κίνδυνο εμφάνισης χρόνιου μετεγχειρητικού πόνου [9,11]. Επίσης, το θειικό μαγνήσιο εμποδίζει την είσοδο του ασβεστίου στα κύτταρα, γεγονός το οποίο μειώνει την διεγερσιμότητα των νευρώνων και έχει αναλγητικό αποτέλεσμα σε περιπτώσεις οξέος πόνου [10,12]. Επιπρόσθετα, έχει βρεθεί ότι μπορεί να αυξήσει την κλινική διάρκεια των νευρομυϊκών αναστολέων, μειώνοντας έτσι την συχνότητα που παρίσταται ανάγκη για χρήση τους [8].

Το θειικό μαγνήσιο έχει αντιφλεγμονώδη και ρυθμιστική δράση και ενισχύει την αναγέννηση των χόνδρων [9], βοηθάει στην πρόληψη και θεραπεία της προεκλαμψίας και της εκλαμψίας [8]. Αυτές οι ιδιότητές του το έχουν καταστήσει πολύτιμο όπλο στην φαρέτρα της επείγουσας ιατρικής και της εντατικολογίας. Αν και γενικά θεωρείται ασφαλές στις συνιστώμενες δόσεις, το θειικό μαγνήσιο μπορεί να οδηγήσει σε υπόταση, υπολειπόμενο νευρομυϊκό αποκλεισμό, υπερμαγνησισμιά, πόνο κατά την χορήγησή του ενδοφλεβίως και καταστολή των αναπνευστικών μυών [8].

Έχει παρατηρηθεί ότι το θειικό μαγνήσιο μειώνει την κατανάλωση αναλγητικών φαρμάκων και αυξάνει την μετεγχειρητική αναλγησία σε ορθοπεδικές επεμβάσεις, καθώς και σε χειρουργεία του καρδιαγγειακού και ουροποιητικού συστήματος. Παράλληλα, πολύ σημαντική παρατήρηση αποτελεί και το γεγονός ότι η χορήγηση θειικού μαγνησίου φαίνεται να μειώνει τον χρόνο που απαιτείται για την αποσωλήνωση ασθενών που υποβλήθηκαν σε χειρουργεία καρδιάς. Φαίνεται, όμως,

ότι υπάρχει διαφορά στην διάρκεια της μετεγχειρητικής αναλγησίας ανάλογα με το είδος του χειρουργείου και πιο συγκεκριμένα, η χορήγηση θειικού μαγνησίου πριν την επέμβαση σε ορθοπεδικά χειρουργεία παρατηρείται να έχει διάρκεια έως και 48 ώρες μετά το τέλος τους, ενώ αντίθετα σε χειρουργεία καρδιάς η αντίστοιχη χορήγηση φαίνεται να αποδυναμώνεται εντός του πρώτου εικοσιτετραώρου [13].

1.1 Ο μηχανισμός της αναλγητικής δράσης του μαγνησίου

Το μαγνήσιο εμποδίζει την είσοδο ιόντων ασβεστίου στα νευρικά κύτταρα, μπλοκάροντας του υποδοχείς NMDA. Οι NMDA υποδοχείς όταν ενεργοποιούνται, επιτρέπουν την είσοδο ιόντων ασβεστίου (Ca^{2+}) στα νευρικά κύτταρα οδηγώντας σε κεντρική ευαισθητοποίηση στο επώδυνο ερέθισμα και χρόνια ενίσχυση αυτού. Το μαγνήσιο ως ανταγωνιστής αυτών των υποδοχέων εμποδίζει αυτήν την διαδικασία. Η αναλγητική αυτή δράση σχετίζεται με την πρόληψη της κεντρικής ευαισθητοποίησης που οφείλεται σε βλάβη των περιφερικών ιστών [3]. Η κεντρική ευαισθητοποίηση προκύπτει λόγω της ενίσχυσης των νευρώνων των οδών του πόνου στο κεντρικό νευρικό σύστημα. Πυροδοτείται από συνεχόμενα κεντρομόλα επώδυνα ερεθίσματα και τελικά καταλήγει να μειώσει την ουδό του πόνου. Η κεντρική ευαισθητοποίηση οδηγεί σε υπερευαισθησία απέναντι στον πόνο και μπορεί να προκαλέσει το αίσθημα του πόνου ακόμα και όταν τα περιφερικά ερεθίσματα δεν είναι τόσο έντονα, ενώ χαρακτηριστικό είναι ότι ο πόνος συνεχίζεται ακόμα και το αρχικό ερέθισμα δεν είναι πλέον παρόν για να ενεργοποιήσει τους υποδοχείς [3,14].

Η αυξημένη ενδοκυττάρια συγκέντρωση ασβεστίου φαίνεται να παίζει σημαντικό ρόλο στην έναρξη του φαινομένου της κεντρικής ευαισθητοποίησης [1]) και η αύξηση της συγκέντρωσής του οφείλεται σε διάφορους υποδοχείς των προσυναπτικών νευρώνων των οπίσθιων κεράτων του νωτιαίου μυελού, μεταξύ των οποίων οι NMDA και οι υποδοχείς α-άμινο-3 υδρόξυ-5- μέθυλ-4- ισοξαζόλης [14]. Η ενεργοποίηση των NMDA υποδοχέων έχει αποδειχθεί ότι είναι προαπαιτούμενο για την έναρξη και διατήρηση της κεντρικής ευαισθητοποίησης.

Οι υποδοχείς NMDA είναι κανάλια ιόντων και εντοπίζονται στο κεντρικό νευρικό σύστημα. Κάθε υποδοχέας έχει επτά υπό-μονάδες σε διαφορετικούς συνδυασμούς τετραμερών συμπλόκων [15]. Οι υποδοχείς αυτοί παίζουν σημαντικό ρόλο στην

φυσιολογία της συναπτικής λειτουργίας, συμπεριλαμβανομένης της νευροπλαστικότητας, της μάθησης και της μνήμης [15]. Οι NMDA υποδοχείς ρυθμίζουν την είσοδο στο κύτταρο των ιόντων νατρίου και ασβεστίου και την έξοδο από το κύτταρο των ιόντων καλίου. Σε κατάσταση ηρεμίας, τα κανάλια αυτά ρυθμίζονται μη ανταγωνιστικά από ιόντα μαγνησίου και κεταμίνη, διζοσιλπίνη (MK-801), μεμαντίνη κ.α. [4].

Το μαγνήσιο που βρίσκεται στον εξωκυττάριο χώρο εμποδίζει τους υποδοχείς NMDA κατά τασεοεξαρτώμενο τρόπο. Επομένως, μπορεί να συμβάλλει στην πρόληψη της κεντρικής ευαισθητοποίησης και να μειώσει την υπερευαισθησία.

Επιπλέον της κεντρικής ευαισθητοποίησης, τα κανάλια ιόντων ασβεστίου αποτελούν τον θεραπευτικό στόχο για παθήσεις που περιλαμβάνουν νευροπαθητικό πόνο, εφόσον το μαγνήσιο είναι φυσικός ανταγωνιστής του ασβεστίου [16].

1.2 Το μαγνήσιο στον μετεγχειρητικό πόνο

Έτσι, το 1996 δημοσιεύτηκε το πρώτο σχετικό άρθρο στην βιβλιογραφία “*Role of Magnesium Sulfate in Post-Operative Analgesia*”, από την ερευνητική ομάδα των Tramer et al. [17], το οποίο παρουσίασε μια μελέτη σχετικά με την χρησιμότητα του θειικού μαγνησίου σε τακτικά χειρουργεία κοιλιακής υστερεκτομής. Στην μελέτη αυτή φάνηκε πως η χορήγηση θειικού μαγνησίου 30mg/kg bolus προεγχειρητικά καθώς και 500mg/h για τις επόμενες 20 ώρες (συνεχής έγχυση) σε ασθενείς που επρόκειτο να κάνουν αυτήν την επέμβαση, είχε ως αποτέλεσμα την μείωση των αναγκών μετεγχειρητικά σε μορφίνη τις πρώτες 48 ώρες μετά την επέμβαση και ιδιαίτερα τις πρώτες 6 ώρες, ενώ βελτιώθηκε και ο βαθμός ικανοποίησης των ασθενών όπως και ο ύπνος τους.

Έκτοτε ακολούθησαν αρκετές μελέτες στο ίδιο θέμα, οι οποίες επιβεβαίωσαν την θεωρία με κλινικά δεδομένα πως το μαγνήσιο έχει θέση στην διαχείριση του οξέος μετεγχειρητικού πόνου. Στην σύγχρονη κλινική πράξη, σε μια προτεινόμενη ενδοφλέβια δόση εφόδου 30-50 mg/kg και 6-25 mg/kg/h σε συνεχή έγχυση για συντήρηση, το μαγνήσιο μπορεί να αποτελέσει σημαντικό συμπληρωματικό όπλο στην μείωση της έντασης του επώδυνου ερεθίσματος μετά από χειρουργικές επεμβάσεις καθώς και στην μείωση της χρήσης των οπιοειδών [18-19].

Τα οπιοειδή χρησιμοποιούνται ευρέως και για πολλά χρόνια για τον έλεγχο του μετεγχειρητικού πόνου. Είναι γνωστό, όμως, πως πέρα από ευεργετικές ιδιότητες έχουν και σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες για τον ασθενή όπως πρόκληση ναυτίας και εμέτου, κνησμό, δυσκοιλιότητα, πτώση της αρτηριακής πίεσης, καθυστέρηση της αφύπνισης και φυσικά αναπνευστική καταστολή. Μία πρόσφατη μελέτη που ανασκόπησε τα αρχεία 135.379 ασθενών, βρήκε ότι το 10,6% αυτών είχε σοβαρά προβλήματα λόγω της χρήσης οπιοειδών, μεταξύ των οποίων αυξημένη θνησιμότητα, παρατεταμένη παραμονή στο νοσοκομείο και αυξημένη συχνότητα επανεισαγωγής στο νοσοκομείο μέσα στις πρώτες 30 ημέρες από την επέμβαση [20]. Η σημασία λοιπόν του μαγνησίου και της θεωρίας αυτής σχετικά με την συμβολή του στην αντιμετώπιση του οξέος μετεγχειρητικού πόνου είναι ιδιαίτερα μεγάλη.

Ένας επιπλέον παράγοντας που οδηγεί στην αναζήτηση ισχυρών δεδομένων για την χρήση επικουρικών φαρμάκων, που θα μειώσουν τις δόσεις των οπιοειδών, είναι τα φαινόμενα εξάρτησης που προκαλούν τα τελευταία. Η υπερσυνταγογράφηση και κατάχρηση οπιοειδών, η λανθασμένη χρήση τους, ακόμα και θάνατοι από υπερδοσολογία τα τελευταία χρόνια, έχουν θορυβήσει την επιστημονική κοινότητα, η οποία επανεξετάζει τον λόγο κόστους/ οφέλους της χρήσης οπιοειδών για τον έλεγχο του οξέος και χρόνιου πόνου [21-23]. Είναι τέτοια, μάλιστα, η έκταση του φαινομένου που έχει φτάσει να χαρακτηρίζεται ως «κρίση των οπιοειδών», η οποία πλήττει ανεπτυγμένες χώρες, όπως ο Καναδάς, η Αυστραλία, οι ΗΠΑ και οι χώρες της Ευρώπης. Η έκθεση στα οπιοειδή μετά από ένα χειρουργείο θεωρείται το κομβικό σημείο έναρξης της εξάρτησης από τη συγκεκριμένη φαρμακευτική κατηγορία [24]. Επομένως, η ανάπτυξη συγκεκριμένων στρατηγικών αναλγησίας, με γνώμονα τις ιδιαιτερότητες του κάθε χειρουργείου και η διερεύνηση των δυνατοτήτων της πολυτροπικής αναισθησίας, η οποία μπορεί να μειώσει τα οπιοειδή, μπορούν να προσφέρουν μία αποτελεσματική εναλλακτική και να μειώσουν τον κίνδυνο εξάρτησης [25].

Η συμμετοχή του μαγνησίου σε πολλές φυσιολογικές λειτουργίες του ανθρώπινου σώματος, έχει ωθήσει την επιστημονική έρευνα στο χώρο της αναισθησιολογίας να διερευνήσει τις δυνατότητες που προσφέρονται από την χρήση του ως επικουρικό φάρμακο. Πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση που ανέλυσε δεδομένα από 27 τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες, με συνολικό αριθμό δείγματος 1504 ασθενείς, κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η συστηματική χορήγηση μαγνησίου κατά την διάρκεια

γενικής αναισθησίας μειώνει σημαντικά την ένταση του μετεγχειρητικού πόνου, χωρίς να αυξάνεται ο κίνδυνος ανεπιθύμητων ενεργειών [13]. Οι Chen et al. [26] διερεύνησαν τα αποτελέσματα του θειικού μαγνησίου στην αναλγησία μετά από λαπαροσκοπική χολοκυστεκτομή, μέσω μίας μετα-ανάλυσης, συγκεντρώνοντας δεδομένα από 263 ασθενείς. Στα συμπεράσματά τους ανέφεραν σημαντική μείωση του μετεγχειρητικού πόνου και μείωση της ανάγκης για αναισθησία μετά την εγχείρηση. Επιπρόσθετα, οι Peng et al. [27], στην δική τους έρευνα ανέφεραν ότι η περιεγχειρητική συστηματική χρήση θειικού μαγνησίου μείωσε την ανάγκη για αναλγησία και την συνολική δυσάρεστη εμπειρία των ασθενών, μειώνοντας το αίσθημα ναυτίας, την τάση για έμετο και τα ρίγη.

Μία ακόμα παρατήρηση που απορρέει από την μέχρι τώρα έρευνα είναι το γεγονός ότι το θειικό μαγνήσιο, όχι μόνο μειώνει την κατανάλωση των οπιοειδών, αλλά μειώνει την ένταση του πόνου μετά το χειρουργείο [28]. Η σημασία αυτής της παρατήρησης έγκειται στο ότι αυτή η δράση φαίνεται να ισχύει για πληθώρα διαφορετικών χειρουργικών επεμβάσεων. Πρόσφατες ερευνητικές μελέτες αναφέρουν ότι η ενδοφλέβια χορήγηση θειικού μαγνησίου (50 mg/kg) μπορεί να προσφέρει αποτελεσματική αναλγησία και να μειώσει την ανάγκη- και συνεκδοχικά, τις ανεπιθύμητες ενέργειες- της μορφίνης μετά από κοιλιακή υστερεκτομή υπό γενική αναισθησία. Παράλληλα, στην ίδια δέσμη ερευνών, σε άτομα με παχυσαρκία που υποβλήθηκαν σε ανοικτή λαπαροσκοπική γαστρεκτομή («μανίκι»), παρατηρήθηκε ότι στις ομάδες που έλαβαν θειικό μαγνήσιο η ένταση του πόνου και η ανάγκη για οπιοειδή ήταν σαφώς μειωμένη, σε σχέση με τις ομάδες ελέγχου [29-31]. Σε μία μελέτη ασθενών με μεταμόσχευση ήπατος, η ενδοφλέβια χορήγηση θειικού μαγνησίου μείωσε την συχνότητα και την ποσότητα τραμαδόλης και την ανάγκη για μηχανικό αερισμό [32]. Οι Abdelgalil et al. [33] πρότειναν την χορήγηση ενός συνδυασμού προεγχειρητικής αναισθησίας, αποτελούμενο από μία δόση πρεγκαμπαλίνης (300 mg) και διαλύματος θειικού μαγνησίου (50 mg/kg)- συνδυασμό που βρήκαν ότι μπορεί να είναι αποτελεσματικός για την ενίσχυση της μετεγχειρητικής αναλγησίας, με σκοπό την μείωση της συνολικής απαιτούμενης μορφίνης μετά από θωρακοτομή.

Το θειικό μαγνήσιο φαίνεται ότι μπορεί να μειώσει την ποσότητα αναισθησίας που χρησιμοποιείται κατά την διάρκεια μίας χειρουργικής επέμβασης. Οι Ryu et al. [34] σύγκριναν την χορήγηση ρεμφαιντανύλης και θειικού μαγνησίου ως παράγοντες

ελέγχου προκλητής υπότασης σε χειρουργείο μέσου ωτός και παρατήρησαν ότι και οι δύο φαρμακευτικές μέθοδοι μπορούσαν να ελέγξουν επαρκώς την υπόταση. Ένα ενδιαφέρον σημείο που προέκυψε από την εν λόγω έρευνα είναι ότι η ομάδα που έλαβε θειικό μαγνήσιο ανέφερε καλύτερη αναλγησία και μειωμένες απαιτήσεις σε σεβοφλουράνιο. Τέλος, παρατηρήθηκε ότι το θειικό μαγνήσιο, μέσω της ενίσχυσης των αναλγητικών αποτελεσμάτων, μπορεί να σταθεροποιήσει καλύτερα τα ζωτικά σημεία κατά την περίοδο ανάρρωσης [34]. Σε αυτά τα ερευνητικά δεδομένα μπορεί να προστεθεί και η αναφορά ότι το θειικό μαγνήσιο μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο υπεραλγησίας που προκαλείται από την ρεμφαιντανύλη, με τον κατάλληλο συνδυασμό των δύο φαρμακευτικών ουσιών [35].

Τα οφέλη του μαγνησίου εντοπίζονται και στον έλεγχο του μετεγχειρητικού πόνου, σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε ραχιαία αναισθησία. Ασθενείς με ολική αρθροπλαστική ισχίου, η οποία πραγματοποιήθηκε με ραχιαία αναισθησία, έδειξαν μικρότερη ένταση πόνου μετά το χειρουργείο, λόγω της συστημικής χορήγησης θειικού μαγνησίου [36].

Η προσθήκη έστω και μίας μικρής δόσης θειικού μαγνησίου υπαραχνοειδώς, σε συνδυασμό με τοπικό αναισθητικό, παρατείνει την δράση της ραχιαίας αναισθησίας και βελτιώνει την αποτελεσματικότητα της μετεγχειρητικής αναλγησίας [37, 38]. Η ίδια επίδραση του θειικού μαγνησίου παρατηρείται και στην επιλογή της επισκληριδίου αναισθησίας [37]. Το θειικό μαγνήσιο φαίνεται ότι μπορεί να αυξήσει την αποτελεσματικότητα και της ενδοφλέβιας περιοχικής αναισθησίας (Bier block), σε συνδυασμό με τοπικούς αναισθητικούς παράγοντες. Σε έρευνα του 2005, βρέθηκε ότι μπορεί να αυξήσει την αποτελεσματικότητα της αναισθησίας και την αναλγησία που προσφέρει η λιδοκαΐνη, όταν χρησιμοποιείται σε Bier block. Η διάρκεια του block αυξήθηκε σημαντικά όταν προστέθηκε στο μείγμα το θειικό μαγνήσιο [39].

Η αποτελεσματικότητα της χορήγησης από του στόματος θειικού μαγνησίου παρατηρήθηκε από τους Jerkovic et al. [40], οι οποίοι μελέτησαν ασθενείς που υποβλήθηκαν σε αφαίρεση τραπεζίτη. Οι ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε θειικό μαγνήσιο πριν και μετά την επέμβαση ανέφεραν μικρότερη ένταση πόνου και μικρότερα ποσοστά περιορισμού της κινητικότητας της κάτω γνάθου. Σε έρευνα του 2012, μελετήθηκε η επίδραση του θειικού μαγνησίου στην μείωση της πολύ συχνής επιπλοκής της ενδοτραχειακής διασωλήνωσης, τον πονόλαιμο (post-operative sore

throat/ POST). Στα συμπεράσματα της έρευνας αναφέρεται ότι η επίπτωση και η ένταση των συμπτωμάτων του λαρυγγικού πόνου μειώθηκε στην ομάδα στην οποία χορηγήθηκε μία δόση (παστίλια) θειικού μαγνησίου προεγχειρητικά [41]. Νεότερες έρευνες πάνω σε αυτό το ζήτημα έδειξαν ότι το θειικό μαγνήσιο μπορεί να είναι αποτελεσματικό ακόμα και όταν χρησιμοποιείται ως στοματικό διάλυμα (για γαργάρες) [42, 43] ή ακόμα και σε διάλυμα νεφελτοποιητή προεγχειρητικά [44, 45].

Η κατάλληλη διαχείριση του πόνου είναι μία πολύ σημαντική παράμετρος της περιεγχειρητικής αναισθησίας. Ο οξύς χειρουργικός πόνος κατά την άμεση μετεγχειρητική περίοδο είναι σημαντικός παράγοντας κινδύνου για την εμφάνιση και εγκατάσταση χρόνιου πόνου κι έτσι απαιτούνται αποτελεσματικές παρεμβάσεις για την ελάττωση του κινδύνου εμφάνισής του. Για την μείωση της επίπτωσης του χρόνιου πόνου, συστήνεται η χρήση πολυτροπικών μεθόδων αναισθησίας και αναλγησίας. Μειώνοντας την αρχική ένταση του πόνου το μαγνήσιο θεωρείται ότι μπορεί να μειώσει τον πόνο ασθενών, όπως ανέφεραν οι Oh et al. [10], οι οποίοι σε αναδρομική έρευνα βρήκαν ότι ο αναφερόμενος πόνος σε ασθενείς που είχαν υποβληθεί σε ολική αρθροπλαστική ισχίου ήταν κατά 62% λιγότερος ένα χρόνο μετά την επέμβαση στους ασθενείς που τους είχε χορηγηθεί θειικό μαγνήσιο.

Κεφάλαιο 2 - Μεθοδολογία

2.1 Στόχος Ανασκόπησης

Η βιβλιογραφική ανασκόπηση έγινε με στόχο την μελέτη της θέσης του μαγνησίου στην πρόληψη και την αντιμετώπιση του μετεγχειρητικού πόνου και της συνεισφοράς του στην μείωση της χρήσης των οπιοειδών, στην προσπάθεια αντιμετώπισής του. Το ερευνητικό ερώτημα είναι το αν και κατά πόσο το θειικό μαγνήσιο μπορεί να προσφέρει καλύτερα αναλγητικά αποτελέσματα από άλλα φαρμακολογικά σχήματα και να μειώσει την ανάγκη χρήσης οπιοειδών μετεγχειρητικά. Σκοπός είναι να παραθέσει και να συγκρίνει τα δεδομένα που προκύπτουν από την σύγχρονη επιστημονική έρευνα, πάνω στην ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα της χρήσης ενδοφλέβιας χορήγησης θειικού μαγνησίου για την αντιμετώπιση του μετεγχειρητικού πόνου, δηλαδή το αν μπορεί να υποκαταστήσει μέρος των οπιοειδών (λιγότερη απαιτούμενη αναλγησίας διάσωσης) και αν η χορήγησή του επιφέρει λιγότερες ανεπιθύμητες ενέργειες.

Στις παραμέτρους που μελετήθηκαν περιλαμβάνονται ο χρόνος χορήγησης του μαγνησίου στις χειρουργικές επεμβάσεις, η δοσολογία, ανεπιθύμητες ενέργειες του καθώς και η αποτελεσματικότητα που μπορεί να έχει, ανάλογα το είδος του χειρουργείου .

2.2 Στρατηγική Αναζήτησης

Για την εύρεση της κατάλληλης βιβλιογραφίας χρησιμοποιήθηκε η βάση δεδομένων PubMed και έγινε αναζήτηση για τις πιο σχετικές με το θέμα τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες, των τελευταίων πέντε ετών (10/2019-10/2024), των οποίων τα άρθρα ήταν στα αγγλικά και πλήρως διαθέσιμα και ελεύθερα στο διαδίκτυο. Ο αλγόριθμος αναζήτησης ήταν “Post-operative pain” OR “Peri-operative pain” AND “magnesium sulfate” AND “analgesic management”.

2.3 Κριτήρια Ένταξης και Αποκλεισμού

Για την πραγματοποίηση αυτής της βιβλιογραφικής ανασκόπησης χρησιμοποιήθηκαν συγκεκριμένα κριτήρια ένταξης κατά την αναζήτηση στην βιβλιογραφία που αφορούσαν ενήλικες ασθενείς που υποβλήθηκαν σε κάποια χειρουργική επέμβαση, έλαβαν ενδοφλέβια θειικό μαγνήσιο ως επικουρικό αναλγητικό φάρμακο πέρα από τα συνήθη αναλγητικά φάρμακα και συγκρίθηκαν με ομάδες ενήλικων ασθενών που υποβλήθηκαν στις ίδιες χειρουργικές επεμβάσεις αλλά έλαβαν θειικό μαγνήσιο σε συνδυασμό με κάποιο άλλο επικουρικό φάρμακο ή δεν έλαβαν καθόλου ενδοφλέβιο θειικό μαγνήσιο. Ένας από τους πρωτογενείς σκοπούς έπρεπε να είναι το ενδεχόμενο μείωσης του οξέος μετεγχειρητικού πόνου και της μείωσης της ανάγκης για οπιοειδή σε όσους έλαβαν θειικό μαγνήσιο.

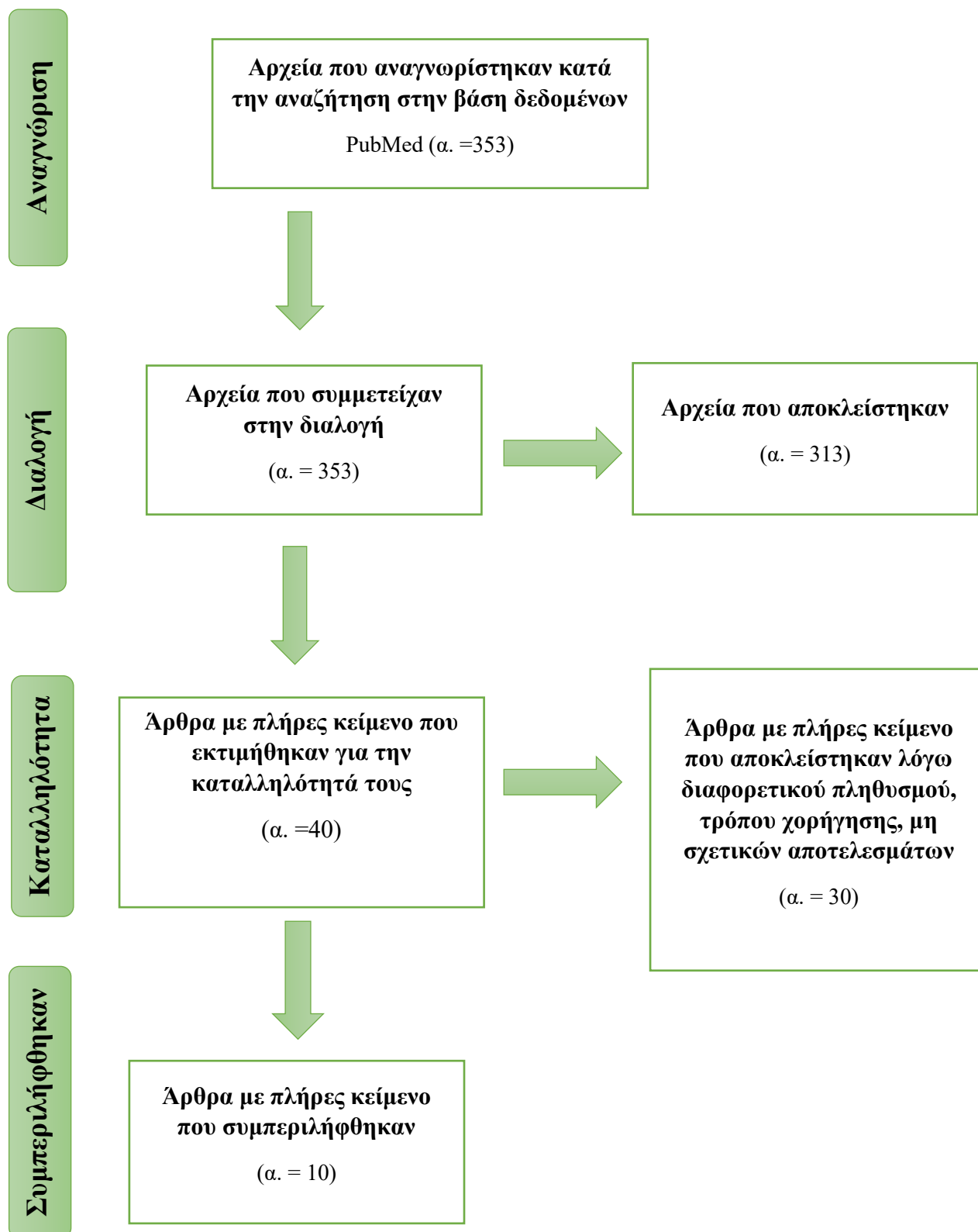
Στην μελέτη δεν εντάχθηκαν συστηματικές ανασκοπήσεις και μετα- αναλύσεις, βιβλιογραφικές ανασκοπήσεις, σειρές μελετών περίπτωσης και μεμονωμένες μελέτες περίπτωσης. Απορρίφθηκαν μελέτες που δεν ήταν δημοσιευμένες στην αγγλική γλώσσα κατά την τελευταία πενταετία, μελέτες που αφορούσαν ανηλίκους (<18 ετών) και μελέτες που έγιναν σε ζώα. Επίσης, απορρίφθηκαν μελέτες που δεν είχαν σταθεραγωγικά τους πρωτόκολλα ενδοφλέβια χορήγηση θειικού μαγνησίου. Ο πίνακας 1 περιγράφει τα κριτήρια πληθυσμού, παρέμβασης, ομάδας ελέγχου και αποτελεσμάτων (PICO).

Population/ Πληθυσμός	Ενήλικες που υποβάλλονται σε χειρουργική επέμβαση
Intervention/ Επέμβαση	Λήψη ενδοφλέβιου θειικού μαγνησίου ως επικουρικό αναλγητικό
Comparison/ Σύγκριση	Μη λήψη ενδοφλέβιου θειικού μαγνησίου ως επικουρικό αναλγητικό
Outcome/ Αποτέλεσμα	Αποτελεσματική και ασφαλής μείωση οξέος μετεγχειρητικού πόνου και ανάγκης χρήσης οπιοειδών

Πίνακας 1: PICO

Κεφάλαιο 3 – Αποτελέσματα

Στην βιβλιογραφική ανασκόπηση συμπεριλήφθηκαν 10 τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες μελέτες, σύμφωνα με τα κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού που τέθηκαν. Στην αρχική αναζήτηση αναγνωρίστηκαν 353 άρθρα, τα οποία πέρασαν από διαδικασία διαλογής βάσει του τίτλου και της περίληψης, κατά την οποία αποκλείστηκαν 313. Κατά την διαδικασία ελέγχου της καταλληλότητας, η οποία περιλαμβάνει την ανάγνωση ολόκληρου του κειμένου του άρθρου αποκλείστηκαν επιπλέον 30 άρθρα, λόγω διαφορετικού πληθυσμού, τρόπου χορήγησης της αναισθησίας/ αναλγησίας και μη σχετικών αποτελεσμάτων (Πίνακας 2).



Πίνακας 2: Διάγραμμα ροής επιλογής μελετών PRISMA

Συνολικά στις μελέτες συμμετείχαν 848 ασθενείς, εκ των οποίων οι 406 ανήκαν στην ομάδα παρέμβασης, λαμβάνοντας $MgSO_4$, ενώ στις ομάδες ελέγχου κατατάχθηκαν 442 ασθενείς. Τρεις μελέτες διαμόρφωσαν τρεις ομάδες, η μία εκ των οποίων επέλεξε να μελετήσει την επίδραση της διαφορετικής δοσολογίας $MgSO_4$ και ως εκ τούτου για τους σκοπούς της βιβλιογραφικής ανασκόπησης και οι δύο ομάδες θειικού μαγνησίου θεωρήθηκαν ως ομάδες παρέμβασης [46]. Οι άλλες δύο μελέτες με τρεις ομάδες, συνέκριναν την επίδραση στην αναλγησία ανάμεσα στο θειικό μαγνήσιο και στην δεξμεδετομιδίνη στην μία περίπτωση [47] και την κεταμίνη στη δεύτερη [48], έχοντας και από μία ομάδα ελέγχου που έλαβε φυσιολογικό ορό στη θέση των αναλγητικών παραγόντων που προαναφέρθηκαν. Και στις δύο περιπτώσεις, για τις ανάγκες της παρούσας βιβλιογραφικής ανασκόπησης, οι ομάδες της δεξμεδετομιδίνης και της κεταμίνης μπήκαν στην κατηγορία των ομάδων ελέγχου.

Από τις 10 μελέτες, οι δύο αφορούν σε υστερεκτομές, οι δυο σε μαστεκτομές, μία αναφέρεται σε ολική αρθροπλαστική γόνατος, μία σε διουρηθρική εκτομή όγκου της ουροδόχου κύστης, μία στρατολόγησε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε επεμβάσεις υπό γενική ενδοφλέβια αναισθησία, μία εξέτασε επεμβάσεις βουβωνοκήλης αμφοτερόπλευρα και δύο θα μπορούσαν θεωρητικά να μπουν κάτω από την ίδια ομπρέλα, αφού η μία αφορά σε κοιλιακές λαπαροτομές και η άλλη συγκεκριμένα σε λαπαροσκοπικές χολοκυστεκτομές (Πίνακας 3).

Επομένως, τα είδη των χειρουργείων που περιλαμβάνονται στην παρούσα ανασκόπηση καλύπτουν ένα ικανοποιητικό εύρος, αν και δεν περιλαμβάνουν χειρουργεία θώρακος ή νευροχειρουργικές επεμβάσεις, ενώ τα γυναικολογικά χειρουργεία περιορίζονται μόνο σε υστερεκτομές, τη στιγμή που υπάρχει πληθώρα γυναικολογικών επεμβάσεων, οι οποίες αναφέρεται ότι έχουν μεγάλη επίπτωση μετεγχειρητικού πόνου.

Χειρουργική Επέμβαση	Αριθμός Μελετών	Αριθμός Ασθενών	Φύλο Ασθενών
Υστερεκτομή	2	70+86	Γυναίκες
Μαστεκτομή	2	68+87	Γυναίκες
Ολική Αρθροπλαστική Γόνατος	1	134	Άντρες+Γυναίκες
Διουρηθρική Εκτομή Όγκου Ουροδόχου Κύστης	1	120	Άντρες+Γυναίκες
Βουβωνοκήλη Αμφοτερόπλευρα	1	60	Άντρες
Κοιλιακή Λαπαροτομία	1	60	Άντρες+Γυναίκες
Λαπαροσκοπικές Χολοκυστεκτομές	1	120	Άντρες+Γυναίκες
Επεμβάσεις υπό Γενική Αναισθησία	1	43	Άντρες+Γυναίκες

Πίνακας 3: Είδη και Πληθυσμός Χειρουργικών Επεμβάσεων

Οι αρχικές μετρήσεις που αφορούσαν τα χαρακτηριστικά των ασθενών, σε όλες τις μελέτες, έδειξαν ότι δεν υπήρχαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των ομάδων θειικού μαγνησίου και των ομάδων ελέγχου. Στην παρούσα ανάλυση, 354 ασθενείς (41,7% επί του συνόλου) υποβλήθηκαν σε ανοικτό χειρουργείο, 120 ασθενείς (7%) σε διουρηθρική εκτομή όγκου της ουροδόχου κύστης, 180 ασθενείς (21,2 %) χειρουργήθηκαν με λαπαροτομή, 134 (15,8%) υποβλήθηκαν σε ολική αρθροπλαστική γόνατος και για τους 60 (7%) δεν διευκρινίζεται το είδος της επέμβασης που προτιμήθηκε για την διόρθωση της αμφοτερόπλευρης βουβωνοκήλης.

3.1 Δόση και χρόνος χορήγησης

Σχετικά με την χρήση και τη δοσολογία του θειικού μαγνησίου παρατηρείται ανομοιογένεια μεταξύ των τυχαιοποιημένων μελετών. Στις οκτώ από αυτές, πριν την εισαγωγή στην αναισθησία χορηγήθηκε στην ομάδα παρέμβασης μία δόση φόρτισης MgSO_4 [46, 49-55], ενώ στις υπόλοιπες δύο η χορήγηση του θειικού μαγνησίου ήταν συνεχής [47, 48]. Ακόμα, όμως, και μεταξύ των δύο αυτών υπο-κατηγοριών υπάρχουν διαφορές στο θεραπευτικό σχήμα που επιλέχτηκε σε κάθε περίπτωση. Για την υπο-κατηγορία που προέβλεπε τη χορήγηση MgSO_4 πριν την εισαγωγή στην αναισθησία φαίνεται ότι υπάρχει μία σχετική συναίνεση ως προς την δοσολογία, με τις επτά από τις οκτώ ομάδες ερευνητών να συμφωνούν ότι η δόση φόρτισης που θα δοκιμαστεί θα είναι 50 mg/kg, αν και υπάρχουν διαφωνίες σχετικά με τον χρόνο χορήγησης, ο οποίος κυμαίνεται από 5 λεπτά πριν την έναρξη της αναισθησίας, στην οποία περίπτωση το θειικό μαγνήσιο αραιώθηκε σε μόλις 20 ml φυσιολογικού ορού [46] μέχρι και 30 λεπτά πριν την εισαγωγή στην αναισθησία [49]. Αξίζει να σημειωθεί, όμως, ότι στη μία εξ' αυτών, οι ερευνητές επέλεξαν να χορηγήσουν δόση φόρτισης 40 mg/kg [55].

Σε ό, τι αφορά στη δοσολογία που χορηγήθηκε διεγχειρητικά στους ασθενείς της πρώτης υπο-κατηγορίας ερευνών, παρατηρείται ότι η δόση που επιλέχθηκε συχνότερα είναι τα 15 mg. $\text{Kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$. Οι Hassan & Mahran [51] επέλεξαν έναν συνδυασμό για την ομάδα παρέμβασης, χορηγώντας σε συνεχή έγχυση 8 mg. $\text{Kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ κεταμίνης και 0,12 mg. $\text{Kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ MgSO_4 , άρα θα αποτελούσε μεθοδολογικό λάθος τα αποτελέσματά τους να συγκριθούν απευθείας με τα αποτελέσματα άλλων δοκιμών. Μία ακόμα εξαίρεση αποτελεί η μελέτη των Tan et al [46], οι οποίοι επέλεξαν να χορηγήσουν έγχυση 30 mg. $\text{Kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ σε 20 ml φυσιολογικού ορού, αλλά μόνο για μία ώρα και όχι καθ' όλη τη διάρκεια της επέμβασης.

Στην υπο-κατηγορία με τη συνεχή διεγχειρητική έγχυση MgSO_4 χωρίς να έχει προηγηθεί δόση bolus, αν και τα επιλεγμένα άρθρα είναι μόλις δύο, η δοσολογία είναι η ίδια: 15 mg. $\text{Kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ [47, 48] (Πίνακας 4).

Μελέτη	Δόση Φόρτισης	Συνεχής Έγχυση
Gao et al., 2020 Υστερεκτομή	50 mg/kg	15 mg/kg/h
Luis Benevides et al., 2021 Υστερεκτομή	50 mg/kg	15 mg/kg/h
Park et al., 2020 Διουρηθρική Εκτομή Όγκου Ουροδόχου Κύστης	50 mg/kg	15 mg/kg/h
Xu et al., 2024 Ολική Αρθροπλαστική Γόνατος	40 mg/kg	15mg/kg/h
Tan et al., 2021 Κοιλιακή Λαπαροτομία	30 mg/kg 50 mg/kg	15 mg/kg/h 30 mg/kg/h
Hassan & Mahran, 2021 Μαστεκτομή	50 mg/kg +0,5 mg/kg Κεταμίνη	8 mg/kg/h +0,12 mg/kg Κεταμίνη
Akbudak et al., 2023 Μαστεκτομή	50 mg/kg	
Farouk et al., 2020 Βουβωνοκήλη Αμφοτερόπλευρα		15 mg/kg/h
Toleska et al., 2022 Λαπαροσκοπική Χολοκυστεκτομή		15 mg/kg/h
Silva Filho et al., 2021 Ολική Ενδοφλέβια Αναισθησία		10mg/kg/h

Πίνακας 4: Δοσολογία MgSO₄

3.2 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Τις πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες συμπεριέλαβαν στις μετρήσεις τους δύο έρευνες, αυτή των Luis Benevides et al. [52] και των Park et al. [53](Πίνακας 5). Στην πρώτη περίπτωση, η επίπτωση της υπότασης είχε στατιστικά μη σημαντική διαφορά ανάμεσα στις δύο ομάδες, με την ομάδα παρέμβασης να έχει συχνότητα 31,1% και την ομάδα ελέγχου να καταγράφει 17,1% ($p=0.14$). Η επίπτωση της βραδυκαρδίας επίσης δεν είχε στατιστικά σημαντική διαφορά, μεταξύ των ομάδων ($p=0.05$), αλλά αξίζει να σημειωθεί ότι στην ομάδα παρέμβασης το 11,1% εμφάνισαν βραδυκαρδία, ενώ στην ομάδα ελέγχου κανένας. Σε ό,τι αφορά στις άλλες πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες (ναυτία, έμετος, κνησμός), επίσης δεν καταγράφηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές, με το 8,9% των ασθενών της ομάδας ελέγχου να αναφέρει τέτοιες παρενέργειες, ενώ το αντίστοιχο ποσοστό στην ομάδα παρέμβασης ήταν 17,1%.

Στην έρευνα των Park et al. [53], επίσης δεν παρατηρήθηκαν διαφορές μεταξύ των ομάδων σε ό,τι αφορά τις ανεπιθύμητες ενέργειες με τα ποσοστά της ναυτίας και του έμετου να κυμαίνονται στο 5% για την ομάδα ελέγχου και στο 2% για την ομάδα μαγνησίου ($p=0.619$), πονοκεφάλου στο 3% για την ομάδα ελέγχου και στο 2% για την ομάδα μαγνησίου ($p=0.999$), ο λήθαργος, οι εξάψεις και η αναπνευστική καταστολή να μην παρουσιάζονται σε κανέναν ασθενή και, τέλος, η υπόταση να καταγράφει ποσοστά 12% στην ομάδα ελέγχου και 15% στην ομάδα παρέμβασης.

Αν και τα αποτελέσματα των μελετών συντείνουν στο γεγονός ότι το θειικό μαγνήσιο είναι μία ασφαλής επιλογή για την μετεγχειρητική αναλγησία, ο μικρός αριθμός τους-μόλις 2 εν προκειμένω- μπορεί να οδηγήσει σε κίνδυνο μεροληψίας και να οδηγήσει σε λανθασμένα συμπεράσματα.

Luis Benevides et al., 2021	Ομάδα Παρέμβασης	Ομάδα Ελέγχου
Υπόταση	31,1%	17,1%
Βραδυκαρδία	11,1%	0%
Ναυτία, Έμετος, Κνησμός	17,1%	8,9%
Park et al., 2020		
Υπόταση	15%	12%
Αναπ. Καταστολή	0%	0%
Ναυτία, Έμετος, Κνησμός	2%	5%
Κεφαλαλγία	2%	3%

Πίνακας 5: Ανεπιθύμητες Ενέργειες

3.3 Σύνθεση αποτελεσμάτων για τον πόνο

Στις συμπεριληφθείσες μελέτες, τα εργαλεία που χρησιμοποιήθηκαν για την μέτρηση του μετεγχειρητικού πόνου, ήταν η VAS (Visual Analogue Scale) [46,48,52] και η NRS (Numeric Rating Scale) με την παραλλαγή της VNRS (Visual Numeric Rating Scale) [47, 49-51, 53, 55]. Οι περισσότερες κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η χορήγηση θειικού μαγνησίου μειώνει τον μετεγχειρητικό πόνο. Η μόνη εξαίρεση ήταν η μελέτη των Silva Filho et al. [54] η οποία συνέκρινε το θειικό μαγνήσιο με την ρεμφαιντανύλη. Στην μελέτη τους, οι ασθενείς που έλαβαν ρεμφαιντανύλη δεν χρειάστηκαν αναλγησία διάσωσης, ενώ οι 8 από τους 23 της ομάδας MgSO₄ χρειάστηκαν. Αυτό το αποτέλεσμα δεν απαντάει στο ερευνητικό ερώτημα της μελέτης, καθώς δεν θεωρείται ότι το θειικό μαγνήσιο μπορεί να υποκαταστήσει πλήρως τα οπιοειδή, αλλά εξετάζεται ως συμπληρωματικό φάρμακο για μετεγχειρητική

αναλγησία και η πιθανή χρησιμότητά του για την μείωση της κατανάλωσης οπιοειδών μετεγχειρητικά. Σε αυτό το ερώτημα, από τη σύνθεση των αποτελεσμάτων των ερευνών, φαίνεται ότι το θειικό μαγνήσιο μπορεί να μειώσει τον μετεγχειρητικό πόνο και, επομένως, την ανάγκη για αναλγησία διάσωσης, όπως καταλήγουν οι 7 από τις 10 μελέτες [47- 53].

Μόνο μία μελέτη δεν μέτρησε τον πόνο με κάποια κλίμακα [54], παρά μόνο συνεκδοχικά, μετρώντας τις αλλαγές στην SBP πριν και μετά την τομή και στα ευρήματά τους αναφέρουν ότι μεταξύ των δύο ομάδων (θειικό μαγνήσιο – ρεμφαιντανύλη) δεν υπήρξαν στατιστικά σημαντικές διαφορές ανάμεσα στις δύο ομάδες στην SBP, πριν και μετά την τομή. Η επιλογή αυτής της παραμέτρου έγινε γιατί η SBP μπορεί να διαφοροποιηθεί ανάλογα με το αν η αναλγησία είναι επαρκής ή όχι. Σε παρόμοια, θετικά, συμπεράσματα για την χρήση του θειικού μαγνησίου ως διεγχειρητική αναλγησία κατέληξαν ακόμα δύο μελέτες, οι οποίες μέτρησαν τις ανάγκες για διεγχειρητική φαιντανύλη. Και οι δύο μελέτες συμπεριέλαβαν ομάδες ελέγχου, στις οποίες οι ασθενείς ελάμβαναν κεταμίνη, με την διαφορά ότι στην μελέτη των Hassan & Mahran, οι ασθενείς της ομάδας παρέμβασης έλαβαν συνδυασμό κεταμίνης- θειικού μαγνησίου, ενώ στην μελέτη των Toleska et al. [48], οι ασθενείς της ομάδας ελέγχου έλαβαν μόνο κεταμίνη. Στην πρώτη περίπτωση, η ομάδα που έλαβε τον συνδυασμό των αναλγητικών παραγόντων χρειάστηκε μικρότερη ποσότητα διεγχειρητικής φαιντανύλης, σε σχέση με την ομάδα που έλαβε μόνο κεταμίνη, ενώ στη δεύτερη περίπτωση δεν υπήρξαν στατιστικά σημαντικές διαφορές ανάμεσα στις ομάδες, σε ό,τι αφορά στην κατανάλωση διεγχειρητικής φαιντανύλης. Σημειώνεται ότι στην τελευταία έρευνα, οι ασθενείς χωρίστηκαν σε τρεις ομάδες, εκ των οποίων η πρώτη έλαβε θειικό μαγνήσιο, η δεύτερη κεταμίνη και η τρίτη λιδοκαΐνη. Τα αποτελέσματα για τις ανάγκες διεγχειρητικής φαιντανύλης δεν είναι σαφή, παρά το ό,τι αναγνωρίζεται ένα θετικό πρόσημο στην χρήση του θειικού μαγνησίου.

Τις ανεπιθύμητες ενέργειες εξέτασαν οι Luis Benevides et al. [52] και οι Park et al. [53]. Και οι δύο μελέτες κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι δεν υπήρξαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στην συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών κατά την ανάρρωση. Αξίζει να σημειωθεί ότι στη μία μελέτη, αξιολογήθηκε και η ικανοποίηση των ασθενών, μέσω μετρήσεων που αφορούσαν στην δυσφορία που προκαλεί ο καθετήρας και βρέθηκε ότι οι ασθενείς της ομάδας θειικού μαγνησίου ανέφεραν σημαντικά υψηλότερη ικανοποίηση από την εμπειρία τους στο νοσοκομείο, σε σχέση

με την ομάδα ελέγχου (χορήγηση φυσιολογικού ορού, ως εικονικό φάρμακο) [53]. Παρόμοιο αποτέλεσμα για την ποιότητα της ανάρρωσης είχε και η ερευνητική ομάδα των Xu et al. [55], οι οποίοι διαπίστωσαν ότι η ομάδα παρέμβασης είχε στατιστικά σημαντικά καλύτερη ανάρρωση την πρώτη μετεγχειρητική ημέρα ($p < 0.05$). Επιπλέον ανάλυση των διαστάσεων του QoR-15 έδειξε ότι η ομάδα παρέμβασης είχε σημαντικά μειωμένα επίπεδα πόνου, σε σχέση με την ομάδα ελέγχου ($p < 0.05$) (Xu).

Στον πίνακα της επόμενης σελίδας παρατίθενται σχηματικά ο πληθυσμός, ο τύπος παρέμβασης, οι μετρήσεις και τα αποτελέσματα της κάθε έρευνας (πίνακας 6).

Από τα αποτελέσματα της παρούσας ανασκόπησης προκύπτει ότι η χορήγηση $MgSO_4$ είναι ασφαλής και αποτελεσματική στην μείωση του μετεγχειρητικού πόνου. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα να μειώνονται οι απαιτήσεις για μετεγχειρητική αναλγησία, η οποία στηρίζεται στα οπιοειδή και στα Μη Στεροειδή Αντιφλεγμονώδη Φάρμακα. Έτσι μειώνεται και η πιθανότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών των εν λόγω φαρμάκων, ενώ παράλληλα το θειικό μαγνήσιο φαίνεται να μην διαφέρει στατιστικά στην εμφάνιση πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών σε σχέση με τις ομάδες ελέγχου, οι οποίες στην παρούσα μελέτη στην πλειοψηφία τους έλαβαν φυσιολογικό ορό.

Μελέτη	Πληθυσμός	Παρέμβαση	Ομάδα Ελέγχου	Μετρήσεις	Αποτελέσματα
Akbudak et al., 2023	n=68 γυναίκες με καρκίνο του μαστού, που υποβλήθηκαν σε μαστεκτομή	n=34 50 mg/kg MgSO ₄ σε 250 ml ισοτονικού ορού, 30 λεπτά πριν την εισαγωγή	n=34 250 ml ισοτονικού φυσιολογικού ορού	<u>Πόνος</u> : μετεγχειρητικά με την κλίμακα VNRS <u>Αναισθησία</u> : 4βάθμια κλίμακα (1- πλήρης εγρήγορηση, 4- πλήρης αναισθησία, δεν ξυπνάει) <u>Ζωτικά σημεία</u> : κατά την έξοδο από το χειρουργείο, 2 ^η , 4 ^η , 12 ^η και 24 ^η ώρα	Δεν υπήρχαν διαφορές μεταξύ των ασθενών σε MAP, HR και κορεσμός οξυγόνου (κατά την εισαγωγή, κατά την διασωλήνωση- 15°, 30°, 45° και 60° λεπτό) και κατά την αποσωλήνωση. Στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των ομάδων στη VNRS στην μονάδα ανάνηψης (p=0.0001) και κατά την 2 ^η , 4 ^η , 8 ^η και 12 ^η ώρα. Δεν υπήρχε διαφορά μεταξύ των ομάδων στη VNRS στην 24 ^η μετεγχειρητική ώρα (p=0.43). Δεν υπήρχε διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων στις μετρήσεις της αναισθησίας. Η ανάγκη για αναλγητικά διάσωσης δεν είχε διαφορά ανάμεσα στις δύο ομάδες.
Farouk et al., 2020	n=60 άνδρες ασθενείς, που υποβλήθηκαν σε επέμβαση βουβωνοκήλης αμφοτερόπλευρα	n=20 Ομάδα M (MgSO ₄): 50 ml σε 0,9% φυσιολογικού ορού, με ρυθμό 15 mg.kg ⁻¹ .h ⁻¹	n=20 Ομάδα S: 50 ml αλατούχου διαλύματος 0,9% n=20 Ομάδα D (δεξμετομιδίνη): 50 ml σε 0,9% αλατούχου διαλύματος, με ρυθμό 15 mg.kg ⁻¹ .h ⁻¹	<u>Πόνος</u> : VAS μετεγχειρητικά <u>Ζωτικά σημεία</u> : BP, HR, SPO ₂ , SV, CO (προεγχειρητικά και κάθε 30 λεπτά κατά την διάρκεια της επέμβασης) <u>Ολική διάρκεια αναλγησίας</u> <u>Διάρκεια αισθητικών και κινητικών αποκλεισμών</u> <u>Ολική μορφίνη 24ώρου</u>	Η διάρκεια της αναλγησίας ήταν σημαντικά μεγαλύτερη μεταξύ των ασθενών της Ομάδας D (mean: 5,8h) και της Ομάδας M (mean: 5,2h) σε σύγκριση με τους ασθενείς της Ομάδας S (mean: 3,9h). Οι διαφορές στη διάρκεια της αναλγησίας μεταξύ των ασθενών στην Ομάδα D και στην Ομάδα M ήταν στατιστικά μη σημαντικές. Οι συνολικές μετεγχειρητικές απαιτήσεις σε μορφίνη 24 ωρών ήταν σημαντικά υψηλότερες στην ομάδα S (12,8 mg) σε σύγκριση με την ομάδα D (8,7 mg) και την ομάδα M (9,5 mg). Μη σημαντικές διαφορές μεταξύ των ομάδων D και M. Ενδοφλέβια έγχυση MgSO ₄ ή δεξμετομιδίνης κατά τη διάρκεια της ραχιαίας αναισθησίας παρέτεινε τη διάρκεια των αισθητικών και κινητικών αποκλεισμών, τη διάρκεια της αναλγησίας και μείωσε την 24ωρη μετεγχειρητική κατανάλωση μορφίνης.

Gao et al., 2020	n=70 γυναίκες, που υποβλήθηκαν σε υστερεκτομή	n=35 Θειικό μαγνήσιο 50 mg/kg σε 100 ml ισότονου φυσιολογικού ορού ενδοφλεβίως, σε διάστημα 15 λεπτών πριν την εισαγωγή στην αναισθησία και στη συνέχεια 15 mg/kg ανά ώρα με συνεχή IV έγχυση μέχρι το τέλος της διαδικασίας	n=35 Έλαβαν ίσο όγκο ισότονου φυσιολογικού ορού ως εικονικό φάρμακο	<u>Πόνος</u> : VNRS	Μετεγχειρητικά [Mg²⁺] στον ορό στην ομάδα ελέγχου μειώθηκαν σημαντικά σε σχέση τα προεγχειρητικά επίπεδα (0,86 ± 0,06 έως 0,80 ± 0,08 mmol/L, P = 0,001) ,ενώ δεν υπήρξε στατιστικά σημαντική αλλαγή στην Ομάδα παρέμβασης (0,86 ± 0,07 έως 0,89 ± 0,08 mmol/L0. P = 0,129). Η συνολική δόση και ο αριθμός των φορών που χορηγήθηκε φαιντανύλη σε ασθενείς της ομάδας παρέμβασης ήταν μικρότερη από αυτές που χορηγήθηκαν στην ομάδα ελέγχου [100 (75–150) έναντι 145 (75–175) μg, διάμεσος (εύρος). P < 0,001], [2 (1–4) vs 3 (1–5), διάμεσος (εύρος), p< 0,001]. Συνολικά 31% μικρότερη δόση φαιντανύλης για την ομάδα παρέμβασης. Δεν υπήρξε στατιστικά σημαντική διαφορά για τους ασθενείς που χρειάζονταν αναλγητικό διάσωσης μεταξύ των δύο ομάδων (14 έναντι 6 ατόμων στην ομάδα ελέγχου και στην ομάδα παρέμβασης, RR = 0,44 (0,19 έως 1,01), P = 0,052, NNT 4,349).
	Τέσσερα λεπτά πριν από την έναρξη της επέμβασης, όλες οι ασθενείς έλαβαν δόσεις bolus 1,5 μg/kg φαιντανύλης				

Hassan & Mahran, 2021	n= 87 γυναίκες, που υποβλήθηκαν σε μαστεκτομή	n=43 Κεταμίνη- MgSO_4 (KM) $0,5 \text{ mg.kg}^{-1}$ κεταμίνη και 50 mg.kg^{-1} MgSO_4 (αραιωμένα σε 100 mL φυσιολογικού ορού σε 30 λεπτά) στην εισαγωγή στην αναισθησία, στη συνέχεια εγχύσεις $0,12 \text{ mg.kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ κεταμίνη και $8 \text{ mg.kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ MgSO_4 για τις πρώτες 24 ώρες μετεγχειρητικά	n=44 Κεταμίνη (K) $0,5 \text{ mg.kg}^{-1}$ bolus (αραιωμένη σε 100 mL φυσιολογικού ορού σε 30 λεπτά) κατά την εισαγωγή στην αναισθησία, μετά $0,12 \text{ mg.kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ έγχυση κεταμίνης για τις πρώτες 24 ώρες μετεγχειρητικά + εικονικό φάρμακο	<u>Πόνος</u> : NRS μετεγχειρητικά <u>Κατανάλωση οπιοειδών</u> κατά την διάρκεια της επέμβασης και μετεγχειρητικά	Η ομάδα KM κατανάλωσε μικρότερη ποσότητα μετεγχειρητικής μορφίνης ($14,12 \pm 5,11 \text{ mg}$) από την ομάδα K ($19,43 \pm 6,8 \text{ mg}$), $p < 0,001$. Η ομάδα KM κατανάλωσε μικρότερη ποσότητα διεγχειρητικής φαιντανύλης ($195,58 \pm 42,95 \text{ g}$) από την ομάδα K ($222,27 \pm 56,19 \text{ g}$), $p = 0,015$. Δεν υπήρξε σημαντική διαφορά στο μετεγχειρητικό NRS κατά την ανάπαυση και την κίνηση του ώμου σε όλες τις στιγμές της μέτρησης. Η μετεγχειρητική ναυτία και ο έμετος ήταν αυξημένα στην Ομάδα K (8 ασθενείς) από ότι στην Ομάδα KM (5 ασθενείς) αλλά χωρίς στατιστική σημασία ($p = 0,344$).
Luis Benevides et al., 2021	n=86 γυναίκες, που υποβλήθηκαν σε υστερεκτομή	n=43 MgSO_4 50 mg.kg^{-1} για 15 λεπτά, ακολουθούμενα από $15 \text{ mg.kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ μέχρι το τέλος της επέμβασης	n=43 Εικονικό φάρμακο (ίδιος όγκος ισότονου διαλύματος NaCl)	<u>Πόνος</u> : μετεγχειρητικά <u>Κατανάλωση τραμαδόλης</u> <u>Ανεπιθύμητες ενέργειες</u> : ναυτία, έμετοι, κνησμός	Η $[\text{Mg}^{2+}]$ ήταν υψηλότερη στην ομάδα παρέμβασης στο τέλος και μία ώρα μετά την επέμβαση ($p=0.000$). Ο μετεγχειρητικός πόνος ήταν λιγότερος στην ομάδα παρέμβασης στις 6 ώρες ($p<0.05$). Η κατανάλωση τραμαδόλης δεν είχε στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στην ομάδα παρέμβασης και στην ομάδα ελέγχου ($15.5 \pm 36,6 \text{ mg}$ και $29.2 \pm 67.8 \text{ mg}$ αντίστοιχα, $p=0.53$). Οι αιμοδυναμικές μεταβλητές, ο κνησμός, η ναυτία και ο έμετος είχαν παρόμοια συχνότητα και στις δύο ομάδες.

Park et al., 2020	n=120 ασθενείς, που υποβλήθηκαν σε διουρηθρική εκτομή όγκου της ουροδόχου κύστης	n=60 Χορηγήθηκε μια δόση φόρτισης 50 mg/kg (0,5 ml/kg) ενδοφλέβιας χορήγησης θειικού μαγνησίου (0,2 mmol/kg για 15 λεπτά αμέσως μετά την εισαγωγή στην αναισθησία, ακολουθούμενη από ενδοφλέβια έγχυση 15 mg.kg ⁻¹ . h ⁻¹ (0,15 ml.kg ⁻¹ .h ⁻¹) χορήγηση θειικού μαγνησίου (0,06 mmol.kg ⁻¹ .h ⁻¹) κατά τη διάρκεια της διεγχειρητικής περιόδου . Στο τέλος της διαδικασίας, η ενδοφλέβια έγχυση θειικού μαγνησίου σταμάτησε	n=60 Φυσιολογικός ορός με τον ίδιο τρόπο όπως εκείνοι της ομάδας μαγνησίου	<u>Συγκέντρωση μαγνησίου</u> πριν και μετά την επέμβαση <u>7βάθμια κλίμακα Likert ικανοποίησης ασθενών</u> <u>Ανεπιθύμητες ενέργειες:</u> ναυτία/ έμετος, πονοκέφαλος, λήθαργος, υπόταση, αναπνευστική καταστολή <u>Πόνος:</u> NRS μετεγχειρητικά <u>Συνολική κατανάλωση οπιοειδών, NSAIDs και τραμαδόλης</u> (για τη σύγκριση, όλες οι δόσεις μετατράπηκαν σε δόσεις φαιντανύλης)	Η μετεγχειρητική [Mg²⁺] ήταν σημαντικά υψηλότερη στην ομάδα μαγνησίου από ό,τι στην ομάδα ελέγχου (1,6 ± 0,2 mM έναντι 0,9 ± 0,1 mM, P < 0,001). Η χορήγηση μαγνησίου είχε ως αποτέλεσμα χαμηλότερη συχνότητα δυσφορίας στην ουροδόχο κύστη που σχετίζεται με τον καθετήρα πάνω από ένα μέτριο βαθμό στις 0 ώρες μετεγχειρητικά από τη χορήγηση φυσιολογικού ορού, η οποία ήταν στατιστικά σημαντική και κλινικά σημαντική (13 [22%] έναντι 46 [77%]· P <0,001). Επιπλέον, η ομάδα μαγνησίου είχε χαμηλότερες συχνότητες δυσφορίας στην ουροδόχο κύστη που σχετίζεται με τον καθετήρα πάνω από ένα μέτριο βαθμό την 1η και 2η ώρα μετεγχειρητικά από την ομάδα ελέγχου, οι οποίες ήταν στατιστικά σημαντικές και κλινικά σημαντικές (5 [8%] έναντι 17 [28%] P = 0,005). Η συχνότητα της δυσφορίας της ουροδόχου κύστης που σχετίζεται με τον καθετήρα πάνω από ένα μέτριο βαθμό στις 6 ώρες μετεγχειρητικά δεν ήταν σημαντικά διαφορετική μεταξύ των ομάδων μαγνησίου και ελέγχου (0 [0%] έναντι 2 [3%], P = 0,496). Η ικανοποίηση των ασθενών ήταν σημαντικά υψηλότερη στην ομάδα μαγνησίου από ό,τι στην ομάδα ελέγχου (5,1 ± 0,8 έναντι 3,5 ± 1,0, P < 0,001, 95% CI, 1,281 έως 1,919).
-------------------	--	---	---	---	---

Silva Filho et al., 2021	n=43 ασθενείς, που υποβλήθηκαν σε επέμβαση υπό ολική ενδοφλέβια αναισθησία	n=23 15λεπτη ενδοφλέβια (IV) έγχυση ενός κρυφού διαλύματος φυσιολογικού ορού 250 mL, που προστέθηκε θειικό μαγνήσιο. Μετά το τέλος της έγχυσης φυσιολογικού ορού, ξεκίνησε μια αντλία με ρυθμό έγχυσης ρυθμισμένο στα 0,2 mL.kg ⁻¹ .h ⁻¹ προ-παρασκευασμένων συρίγγων κρυφού διαλύματος. Ο ρυθμός έγχυσης αντιστοιχούσε σε έγχυση θειικού μαγνησίου 10 mg.kg ⁻¹ .h ⁻¹	n=20 15λεπτη ενδοφλέβια (IV) έγχυση ενός κρυφού διαλύματος φυσιολογικού ορού 250 mL, με απλό φυσιολογικό ορό. Μετά το τέλος της έγχυσης φ.ο., ξεκίνησε μια αντλία με ρυθμό έγχυσης ρυθμισμένο στα 0,2 mL.kg ⁻¹ .h ⁻¹ προ-παρασκευασμένων συρίγγων κρυφού διαλύματος. Ο ρυθμός έγχυσης αντιστοιχούσε σε έγχυση ρεμφαιντανύλης 0,2 μg.kg ⁻¹ .min ⁻¹	<u>Αλλαγές στην SBP</u> , πριν και μετά την διασωλήνωση, και πριν και μετά την τομή. <u>Κατανάλωση φαιντανύλης</u> ως αναλγησία διάσωσης	Αν και τα αρχικά αποτελέσματα έδειξαν ότι η ομάδα ρεμφαιντανύλης είχε μείωση της SBP, ενώ η ομάδα MgSO₄ σημείωσε αύξηση (και στις δύο περιπτώσεις, σε συνάρτηση με το χρόνο), η post hoc ανάλυση έδειξε ότι δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις δύο ομάδες. Παρόμοια αποτελέσματα είχε και η συσχέτιση τομής και SBP. Οι ασθενείς που έλαβαν ρεμφαιντανύλη δεν χρειάστηκαν αναλγησία διάσωσης, ενώ 8 από τους ασθενείς της ομάδας του MgSO₄ (34%) χρειάστηκαν.
--------------------------	--	--	--	---	---

Tan et al., 2021	n= 60 ασθενείς, με πνευμοπεριτόναιο λόγω κοιλιακών λαπαροτομών	n=20 Ομάδα L: θειικό μαγνήσιο 30 mg/kg σε 20 ml φυσιολογικού ορού για 5 λεπτά ενδοφλεβίως ως δόση bolus ακολουθούμενη από 15 mg/kg/h σε 20 ml φυσιολογικού ορού ως συνεχή έγχυση συντήρησης για 1 ώρα. Ομάδα H: θειικό μαγνήσιο 50 mg/kg σε 20 ml φυσιολογικού ορού για 5 λεπτά ως δόση bolus ακολουθούμενη από 30 mg/kg/h σε 20 ml φυσιολογικού ορού ως συνεχής έγχυση συντήρησης για 1 ώρα	n=20 Ομάδα S: 20 ml έγχυσης φυσιολογικού ορού 0,9% ως δόση bolus ακολουθούμενη από 20 ml/h συνεχή έγχυση συντήρησης για 1 ώρα	<u>Αιμοδυναμικές παράμετροι:</u> SVR, CO, MAP, HR, CVP <u>Πόνος:</u> μετεγχειρητικά VAS (5 min και 20min μετά την αποσωλήνωση)	Ο μετεγχειρητικός χρόνος αποσωλήνωσης και η δόση της φαιτανύλης δεν διέφερε στατιστικά σημαντικά μεταξύ των ομάδων. Το VAS (5 λεπτά), το VAS (20 λεπτά) και η δόση της ρεμιφεντανύλης μειώθηκαν σημαντικά στην ομάδα H σε σύγκριση με την ομάδα L και την ομάδα ελέγχου ($P < 0,01$). Η αναλγητική δράση του θειικού μαγνησίου σε δόση 50 mg/kg ήταν ικανοποιητική και μπορεί να σχετίζεται με την υψηλότερη συγκέντρωση ιόντων μαγνησίου μετά την επέμβαση (το επίπεδο συγκέντρωσης μαγνησίου στον ορό στην ομάδα H ήταν $1,38 \pm 0,13$ mmol/l μετά την επέμβαση). Αντίθετα, ο λόγος για τον οποίο η βαθμολογία μετεγχειρητικού πόνου στην ομάδα L ήταν υψηλότερη ήταν ότι η συγκέντρωση ιόντων μαγνησίου ήταν χαμηλότερη μετά την επέμβαση, επομένως δεν έπαιξε αναλγητικό ρόλο. (Το επίπεδο συγκέντρωσης μαγνησίου στον ορό ήταν $1,07 \pm 0,11$ mmol/l μετά την επέμβαση). Αυτό το αναλγητικό αποτέλεσμα στην ομάδα L μπορεί επίσης να συνέβαλε στην αιμοδυναμική σταθερότητα στους ασθενείς κατά τη διάρκεια της χειρουργικής επέμβασης.
Toleska	n= 120 ασθενείς, που υποβλήθηκαν	n=40 Ομάδα θειικού μαγνησίου: συνεχής	n=40 Ομάδα	<u>Πόνος:</u> VAS την 1 ^η , 4 ^η , 8 ^η , 12 ^η και 24 ^η μετεγχειρητική ώρα (εν	Την 1 ^η μετεγχειρητική ώρα τα σκορ VAS μεταξύ των τριών ομάδων δεν είχαν στατιστικά σημαντικές διαφορές

	σε χολοκυστεκτομή με λαπαροτομή	έγχυση 1,5 gr/kg MgSO ₄ μετά την διασωλήνωση	- λιδokaϊνης: bolus 1mg/kg και συνεχής έγχυση λιδokaϊνης με ρυθμό 2mg/kg/h - Ομάδα κεταμίνης: 0,5 gr/kg κατά την εισαγωγή στην αναισθησία	- ηρεμία και κατά τον βήχα) <u>Συνολική αναλγησία διάσωσης</u> <u>Διεγχειρητική φαιντανύλη</u>	(λιδokaϊνή: 6,72 ± 1,6, κεταμίνη: 6,15 ± 2,2, θειικό μαγνήσιο: 6,4 ± 1,9). - Κατά την 24^η ώρα (τέλος follow-up), οι τιμές VAS ήταν χαμηλότερες για την ομάδα θειικού μαγνησίου (2.62 ± 2.2) και υψηλότερες για την ομάδα λιδokaϊνης (3,40 ± 2,1). - Αναλγησία διάσωσης χρειάστηκε για 13 ασθενείς της ομάδας λιδokaϊνης (32,5%), 7 ασθενείς της ομάδας κεταμίνης (17,5%) και 4 ασθενείς για την ομάδα θειικού μαγνησίου (10%). Η σύγκριση της συχνότητας ανάγκης για αναλγησία διάσωσης μεταξύ της ομάδας λιδokaϊνης και της ομάδας θειικού μαγνησίου είναι στατιστικά σημαντική (p=0.014). - Δεν υπήρξαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των ομάδων στην χορήγηση διεγχειρητικής φαιντανύλης.
Xu et al., 2024	n= 134 ασθενείς, που υποβλήθηκαν σε ολική αρθροπλαστική γόνατος	n=68 Πριν την εισαγωγή στην αναισθησία, ενδοφλέβια χορήγηση 40mg/kg MgSO ₄ για 15 λεπτά, και στην συνέχεια συνεχής έγχυση 15mg/kg	n= 66 Ισότονο διάλυμα φυσιολογικού ορού, ακολουθώντας την ίδια μέθοδο με την ομάδα παρέμβασης	<u>QoR-15</u> <u>Πόνος</u>: NRS	- Η ομάδα παρέμβασης είχε στατιστικά σημαντικά καλύτερη ανάρρωση την πρώτη μετεγχειρητική ημέρα (p <0.05). Επιπλέον ανάλυση των διαστάσεων του QoR-15 έδειξε ότι η ομάδα παρέμβασης είχε σημαντικά μειωμένα επίπεδα πόνου, σε σχέση με την ομάδα ελέγχου (p <0.05). - Η ομάδα ελέγχου είχε στατιστικά σημαντική στα επίπεδα πόνου (NRS) σε σχέση με την ομάδα παρέμβασης (p <0.05), με την δεύτερη να σημειώνει χαμηλότερα σκορ.

CO: Cardiac Output, **CVP:** Central Venous Pressure, **HR:** Heart Rate, **IV:** Intravenous, **MAP:** Mean Arterial Pressure, **NRS:** Numerical Rating Scale, **QoR:** Quality of Recovery, **SBP:** Systolic Blood Pressure, **SPO₂:** Oxygen saturation, **SV:** Stroke Volume, **SVR:** Systemic Vascular Resistance

Πίνακας 6: Πίνακας Πληθυσμού, Παρέμβασης, Μετρήσεων και Αποτελεσμάτων των μελετών

3.3 Αναλυτική περιγραφή των άρθρων που συμπεριλήφθηκαν στην βιβλιογραφική ανασκόπηση

Στο άρθρο των Akbudak et al. (2023) [49] παρουσιάζεται μια μελέτη που έγινε σε ενήλικες γυναίκες κατηγορίας ASA I-II με καρκίνο του μαστού που επρόκειτο να υποβληθούν σε μαστεκτομή και τροποποιημένη ριζική μαστεκτομή.

Η μελέτη σχεδιάστηκε ως μια διπλή-τυφλή τυχαιοποιημένη μελέτη προοπτικής και οι ασθενείς χωρίστηκαν τυχαία σε δύο ίσες ομάδες με 34 ασθενείς η κάθε μια. Η ομάδα μελέτης προσδιορίστηκε ως Ομάδα I και η ομάδα ελέγχου ως Ομάδα II. Οι επεμβάσεις έγιναν από την ίδια χειρουργική ομάδα. Στην ομάδα μελέτης (Ομάδα I) οι ασθενείς έλαβαν 50 mg/kg MgSO₄ σε 250 ml ισοτονικού 30 λεπτά πριν από την εισαγωγή και στην ομάδα ελέγχου (Ομάδα II) έλαβαν μόνο 250 ml ισοτονικού διαλύματος φυσιολογικού ορού. Οι ασθενείς παρακολουθήθηκαν με τυπική παλμική οξυμετρία, ηλεκτροκαρδιογράφημα, μη επεμβατική αρτηριακή πίεση και καπνογραφία. Σε όλους τους ασθενείς χρησιμοποιήθηκε τυπική τεχνική γενικής αναισθησίας. Μιδαζολάμη (0,03 mg/kg) χορηγήθηκε σε όλους τους ασθενείς για προκαταρκτική φαρμακευτική αγωγή. Για αναισθησία χορηγήθηκαν ενδοφλέβια προποφόλη (2 mg/kg) και ενδοφλέβια ρεμφαιντανύλη (1 μg/kg) και ενδοφλέβια ροκουρόνιο (0,6 mg/kg). Η αναισθησία επετεύχθη με σεβοφλουράνιο [ελάχιστη κυψελιδική συγκέντρωση (MAC) 2-2,5%] και όταν χρειαζόταν για χαλάρωση των κυρίων μυών, χρησιμοποιήθηκε ενδοφλέβια ροκουρόνιο (0,1 mg/kg). Εάν δεν υπήρχε ταχυκαρδία και υπόταση λόγω συμπτωμάτων απώλειας αίματος, χορηγούταν 0,5 μg/kg IV bolus φαιντανύλης για να διατηρηθεί ο καρδιακός ρυθμός και η μέση αρτηριακή πίεση στο 20% των προεγχειρητικών τιμών.

Ο πόνος αξιολογήθηκε μετεγχειρητικά με τη Verbal Numeric Rating Scale (VNRS) (0 χωρίς πόνο - 10 έντονο πόνο). Τα επίπεδα αναισθησίας αξιολογήθηκαν χρησιμοποιώντας μια κλίμακα αναισθησίας τεσσάρων βαθμών (1 – ασθενής σε πλήρη αφύπνιση, 2 - ασθενής ελαφρώς κατεσταλμένη, ανταποκρινόμενη σε λεκτικές εντολές, 3 – ασθενής σε μέτρια καταστολή, ανταποκρίνεται σε σωματική διέγερση, 4 - ασθενής σε βαθιά αναισθησία και δεν έχει ξυπνήσει). Οι ασθενείς παρέμειναν στην ανάνηψη για τις πρώτες 2 ώρες της μετεγχειρητικής περιόδου και αξιολογήθηκαν τα ζωτικά σημεία κατά

την έξοδο τους από αυτήν και την 2η, 4η, 8η, 12η και 24η ώρα στον θάλαμο της γενικής χειρουργικής. Εάν η βαθμολογία πόνου ήταν ≥ 3 στη μονάδα ανάνηψης, χορηγήθηκε φαιντανύλη αρχικά σε δόση 0,5 $\mu\text{g/kg}$. Εάν η βαθμολογία πόνου ήταν <3 , χορηγήθηκε φαιντανύλη 0,25 $\mu\text{g/kg}$. Η φαιντανύλη διάσωσης επαναλήφθηκε εάν ήταν απαραίτητο, ανάλογα με την κατάσταση πόνου της ασθενούς, εντός των πρώτων 2 ωρών μετεγχειρητικά. Μετά τις πρώτες 2 ώρες, ο πόνος αντιμετωπίστηκε με νατριούχο δικλοφενάκη 75 mg ενδοφλέβια σύμφωνα με το αίτημα της ασθενούς και το διάστημα μεταξύ 2 δόσεων δικλοφενάκης διατηρήθηκε στις 8 ώρες.

Έγινε στατιστική ανάλυση των δεδομένων και όταν αξιολογήθηκαν οι βαθμολογίες VNRS των ασθενών στη μετεγχειρητική 2η, 4η, 8η και 12η ώρα, βρέθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων. Δεν υπήρχε σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων στις βαθμολογίες VNRS την μετεγχειρητική 24η ώρα. Η ανάγκη για αναλγητικά διάσωσης τις πρώτες 2 ώρες της ανάρρωσης βρέθηκε χαμηλότερη στην ομάδα μελέτης. Δεν υπήρξε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των ομάδων ως προς τις μετεγχειρητικές ανάγκες σε αναλγησία κατά την παρακολούθηση των ασθενών στον θάλαμο της γενικής χειρουργικής.

Η μελέτη αυτή οδήγησε στην παρατήρηση ότι μια προεγχειρητική δόση MgSO_4 μείωσε τις βαθμολογίες VNRS στην μονάδα ανάνηψης και κατά την μετεγχειρητική παρακολούθηση. Όταν αξιολογήθηκαν οι μετεγχειρητικές ανάγκες σε αναλγησία διάσωσης των ασθενών, η ανάγκη για αναλγησία διάσωσης τις πρώτες 4 ώρες στην αίθουσα ανάνηψης και την 8η και 12η ώρα κατά τη διάρκεια της μετεγχειρητικής περιόδου βρέθηκε χαμηλότερη στην ομάδα που έλαβε μαγνήσιο. Οι δημιουργοί της μελέτης προτείνουν, δεδομένου ότι η ουσία είναι φθηνή, σχετικά ακίνδυνη και η βιολογική βάση της πιθανής δράσης της έναντι στον νευροπαθητικό πόνο είναι πολλά υποσχόμενη, ότι ίσως αξίζει τον κόπο να εξεταστεί περαιτέρω ο ρόλος του μαγνησίου στη μετεγχειρητική αναλγησία. Η έλλειψη μέτρησης των προεγχειρητικών επιπέδων μαγνησίου στον ορό των ασθενών μπορεί να θεωρηθεί περιορισμός της μελέτης.

Στο άρθρο των Tan et al. (2019) [46] παρουσιάζεται μια διπλή-τυφλή, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη μελέτη όπου ερευνάται ο ρόλος του μαγνησίου στην μείωση του

μετεγχειρητικού πόνου καθώς και στην αιμοδυναμική σταθερότητα κατά την διάρκεια των αλλαγών που προκαλούνται λόγω του πνευμοπεριτοναίου σε κοιλιακές λαπαροτομίες.

Στους συμμετέχοντες χορηγήθηκε μιδαζολάμη, 1-2 mg ενδοφλεβίως, 10 λεπτά πριν από την έναρξη της αναισθησίας. Η αναισθησία χορηγήθηκε ενδοφλεβίως χρησιμοποιώντας ετομιδάτη 0,25 mg/kg και σουλφαιντανύλη 0,5 μg/kg. Αμέσως πριν από το πνευμοπεριτόναιο, οι συμμετέχοντες κατατάχθηκαν (χρησιμοποιώντας μια ακολουθία τυχαίων αριθμών που προέρχεται από υπολογιστή) σε μία από τις παρακάτω τρεις ομάδες. Η ομάδα L έλαβε θειικό μαγνήσιο 30 mg/kg σε 20 ml φυσιολογικού ορού για 5 λεπτά ενδοφλεβίως ως δόση bolus ακολουθούμενη από 15 mg/kg/h σε 20 ml φυσιολογικού ορού ως συνεχή έγχυση συντήρησης για 1 ώρα. Η ομάδα H έλαβε θειικό μαγνήσιο 50 mg/kg σε 20 ml φυσιολογικού ορού για 5 λεπτά ως δόση bolus ακολουθούμενη από 30 mg/kg/h σε 20 ml φυσιολογικού ορού ως συνεχής έγχυση συντήρησης για 1 ώρα και η ομάδα S (ομάδα ελέγχου) έλαβε 20 ml έγχυσης φυσιολογικού ορού 0,9% ως δόση bolus ακολουθούμενη από 20 ml/h συνεχή έγχυση συντήρησης για 1 ώρα, αμέσως πριν από την εγκατάσταση του πνευμοπεριτοναίου. Η αναισθησία σε όλες τις ομάδες διατηρήθηκε με ενδοφλέβια χορήγηση προποφόλης (4–6 mg/kg/h), ρεμιφεντανύλης (0,25–0,35 μg/kg/min) και σισατρακούριου (0,1–0,12 mg/kg/h). Κατά τη διάρκεια της συντήρησης, οι τιμές του δείκτη (BIS), διατηρήθηκαν στο 45–60. Σε αυτή τη δοκιμή, οι ασθενείς δεν έλαβαν περιφερειακή αναλγησία και χρησιμοποιήθηκαν αντλίες αναλγησίας PCA που αποτελούνταν κυρίως από σουλφαιντανύλη, δεζοκίνη και τροπισετρόνη μετά την αποχώρηση του ασθενούς από την μονάδα ανάνηψης. Αξιολογήθηκε η βαθμολογία VAS 5 λεπτά και 20 λεπτά μετά την αποσωλήνωση. Όταν η βαθμολογία ήταν > 5, χρησιμοποιήθηκε φαιντανύλη 0,05 mg ενδοφλέβια για αναλγησία.

Ο μετεγχειρητικός χρόνος αποσωλήνωσης και η δόση της φαιντανύλης δεν διέφερε στατιστικά σημαντικά μεταξύ των ομάδων. Το VAS (5 λεπτά), το VAS (20 λεπτά) και η δόση της ρεμιφεντανύλης μειώθηκαν σημαντικά στην ομάδα H σε σύγκριση με την ομάδα L και την ομάδα ελέγχου ($P < 0,01$).

Η αναλγητική δράση του θειικού μαγνησίου σε δόση 50 mg/kg ήταν σχετικά εμφανής, η οποία μπορεί να σχετίζεται με την υψηλότερη συγκέντρωση ιόντων μαγνησίου μετά την επέμβαση (το επίπεδο συγκέντρωσης μαγνησίου στον ορό στην ομάδα H ήταν $1,38 \pm$

0,13 mmol/l μετά την επέμβαση) . Αντίθετα, ο λόγος για τον οποίο η βαθμολογία μετεγχειρητικού πόνου στην ομάδα L ήταν υψηλότερη ήταν ότι η συγκέντρωση ιόντων μαγνησίου ήταν χαμηλότερη μετά την επέμβαση, επομένως δεν έπαιξε αναλγητικό ρόλο. (Το επίπεδο συγκέντρωσης μαγνησίου στον ορό ήταν $1,07 \pm 0,11$ mmol/l μετά την επέμβαση). Η περιεγχειρητική ενδοφλέβια χορήγηση μαγνησίου μείωσε την κατανάλωση οπιοειδών και τις βαθμολογίες πόνου. Αυτό το αναλγητικό αποτέλεσμα μπορεί επίσης να συνέβαλε στην αιμοδυναμική σταθερότητα στους ασθενείς κατά τη διάρκεια της χειρουργικής επέμβασης. Υπάρχουν αρκετοί περιορισμοί αυτής της μελέτης, καθώς είναι μια μελέτη ενός ιατρικού κέντρου.

Στο άρθρο των Hassan & Mahran (2021) [51] παρουσιάζεται μια τυχαιοποιημένη, διπλή-τυφλή μελέτη πάνω στις επιδράσεις της έγχυσης θειικού μαγνησίου συνδυαστικά με κεταμίνη στον περιεγχειρητικό και μετεγχειρητικό πόνο σε επεμβάσεις καρκίνου του μαστού.

Οι ασθενείς χωρίστηκαν τυχαία σε δύο ίσες ομάδες (45 ασθενείς σε κάθε μία). Ομάδα K (ομάδα κεταμίνης): οι ασθενείς έλαβαν κεταμίνη $0,5 \text{ mg.kg}^{-1}$ bolus (αραιωμένη σε 100 mL φυσιολογικού ορού σε 30 λεπτά) κατά την εισαγωγή στην αναισθησία, μετά $0,12 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$ έγχυση κεταμίνης για τις πρώτες μετεγχειρητικές 24 ώρες (η συγκέντρωση έγχυσης ήταν $0,6 \text{ mg.mL}^{-1}$ και ο ρυθμός έγχυσης ήταν $0,2 \text{ mL.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$). Μια έγχυση NaCl 0,9% (εικονικό φάρμακο) χρησιμοποιήθηκε με τον ίδιο ρυθμό έγχυσης όπως η έγχυση MgSO_4 στην ομάδα KM. Ομάδα KM (ομάδα κεταμίνης και MgSO_4): οι ασθενείς έλαβαν $0,5 \text{ mg.kg}^{-1}$ κεταμίνη και 50 mg.kg^{-1} θειικού μαγνησίου (αραιωμένα σε 100 mL φυσιολογικού ορού σε 30 λεπτά) στην εισαγωγή στην αναισθησία, στη συνέχεια εγχύσεις $0,12 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$ κεταμίνη και $8 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$ θειικό μαγνήσιο για τις πρώτες μετεγχειρητικές 24 ώρες (η συγκέντρωση έγχυσης ήταν $0,6 \text{ mg}$ κεταμίνης και 40 mg μαγνήσιο για κάθε mL και ο ρυθμός έγχυσης ήταν $0,2 \text{ mL.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$). Bolus φαιντανύλης $0,5 \text{ g.kg}^{-1}$ IV προστέθηκαν για να διατηρηθεί η μέση αρτηριακή πίεση (MAP) και ο καρδιακός ρυθμός (HR) εντός του 20% των αρχικών προεγχειρητικών τιμών τους μετά τον αποκλεισμό άλλων αιτιών (π.χ. ταχυκαρδία και υπόταση λόγω απώλειας αίματος). Μετά τη μεταφορά του ασθενούς στην

ανάληψη, μια συσκευή PCA γεμάτη με διάλυμα μορφίνης 1 mg.mL^{-1} συνδέθηκε στην IV πρόσβαση σε κάθε ασθενή. Η συσκευή ρυθμίστηκε να χορηγεί 1 mL με ένα διάστημα κλειδώματος 15 λεπτών και χωρίς συνεχή έγχυση.

Η ομάδα ΚΜ κατανάλωσε λιγότερη ποσότητα μετεγχειρητικής μορφίνης ($14,12 \pm 5,11 \text{ mg}$) από την ομάδα Κ ($19,43 \pm 6,8 \text{ mg}$, $p < 0,001$). Η ομάδα ΚΜ κατανάλωσε λιγότερη ποσότητα διεγχειρητικής φαιντανύλης ($195,58 \pm 42,95 \text{ g}$) από την ομάδα Κ ($222,27 \pm 56,19 \text{ g}$, $p = 0,015$). Η παρούσα μελέτη δεν αποκάλυψε σημαντική διαφορά στο μετεγχειρητικό NRS κατά την ανάπαυση και την κίνηση του ώμου σε όλες τις στιγμές της μέτρησης. Η μετεγχειρητική ναυτία και ο έμετος ήταν αυξημένα στην Ομάδα Κ (8 ασθενείς) από ότι στην Ομάδα ΚΜ (5 ασθενείς), αλλά χωρίς στατιστική σημασία ($p = 0,344$).

Αυτή η μελέτη έδειξε ότι η προσθήκη έγχυσης MgSO_4 στην έγχυση κεταμίνης σε χειρουργικές επεμβάσεις καρκίνου του μαστού είχε ως αποτέλεσμα μειώσεις της μετεγχειρητικής κατανάλωσης μορφίνης και διεγχειρητικής φαιντανύλης. Η χρήση λιγότερων δόσεων μετεγχειρητικών οπιοειδών κατά τη διάρκεια αυτής της συνδυασμένης έγχυσης κεταμίνης και MgSO_4 πέτυχε επαρκή έλεγχο του πόνου παρόμοιο με αυτόν που επιτυγχάνεται με τη χρήση μεγαλύτερης ποσότητας μετεγχειρητικών οπιοειδών μόνο κατά την έγχυση κεταμίνης. Η προσθήκη MgSO_4 στην έγχυση κεταμίνης μπορεί να έχει το πλεονέκτημα της ελαχιστοποίησης της απαιτούμενης αποτελεσματικής αναλγητικής δόσης κεταμίνης, οδηγώντας σε λιγότερες παρενέργειες από την κεταμίνη. Αυτό μπορεί να εξηγήσει την απουσία ανεπιθύμητων ενεργειών της κεταμίνης ως παραισθήσεις και εφιάλτες στη μελέτη αυτή. Σε μια άλλη δοκιμή για την αποκατάσταση της βουβωνοκήλης ή τις χειρουργικές επεμβάσεις κισών διαπιστώθηκε ότι σε μια δόση bolus 4 g το MgSO_4 δεν είχε καμία επίδραση στον μετεγχειρητικό πόνο και την κατανάλωση αναλγητικών. Σε μια άλλη δοκιμή για την ολική κοιλιακή υστερεκτομή, οι Ryu et al. [34] διαπίστωσαν ότι η διεγχειρητική έγχυση MgSO_4 μετά από μια δόση bolus βελτίωσε τη μετεγχειρητική αναλγησία καθώς μείωσε τη μετεγχειρητική κατανάλωση αναλγητικών και τις βαθμολογίες πόνου.

Μια πρόσφατη τυχαioποιημένη, διασταυρούμενη δοκιμή έδειξε ότι η ένταση του νευροπαθητικού πόνου δεν ήταν σημαντικά διαφορετική μεταξύ των τριών ομάδων (κεταμίνη $[0,5 \text{ mg.kg}^{-1}]$ /εικονικό φάρμακο ή κεταμίνη $[0,5 \text{ mg.kg}^{-1}]$ /θειικό mg (3 g) ή

εικονικό φάρμακο/εικονικό φάρμακο) σε διάστημα 35 ημερών. Τα αποτελέσματα αυτής της δοκιμής έδειξαν ότι η κεταμίνη παρείχε ανακούφιση από τον πόνο μετά από 35 ημέρες έναντι του εικονικού φαρμάκου και ότι ένας συνδυασμός με $MgSO_4$ δεν είχε επιπλέον αναλγητικό αποτέλεσμα. Αν και η κεταμίνη έχει εγκριθεί ως αποτελεσματικό αναλγητικό, όπως αναφέρθηκε σε πολλές προηγούμενες δοκιμές, η απουσία μιας ομάδας εικονικού φαρμάκου που να δείχνει τη δράση της κεταμίνης στην μείωση των οπιοειδών μπορεί να είναι ένας από τους περιορισμούς της μελέτης αυτής. Ένας άλλος περιορισμός ήταν το μικρό μέγεθος δείγματος.

Στο άρθρο των Gao et al. (2020) [50] παρουσιάζεται μια τυχαιοποιημένη μελέτη ελέγχου σχετικά με τη δράση του μαγνησίου στον νευροπαθητικό πόνο σε υστεροσκοπήσεις.

Οι ασθενείς χωρίστηκαν τυχαία στην ομάδα ελέγχου (Ομάδα C, $n = 35$) και στην ομάδα μαγνησίου (Ομάδα M, $n = 35$). Οι ασθενείς στην Ομάδα M έλαβαν IV θειικό μαγνήσιο.) 50 mg/kg σε 100 ml ισότονου φυσιολογικού ορού σε διάστημα 15 λεπτών πριν την εισαγωγή στην αναισθησία και στη συνέχεια 15 mg/kg ανά ώρα με συνεχή IV έγχυση μέχρι το τέλος της διαδικασίας, ενώ οι ασθενείς της Ομάδας C έλαβαν ίσο όγκο ισότονου φυσιολογικού ορού ως εικονικό φάρμακο. Τέσσερα λεπτά πριν από την έναρξη της επέμβασης, όλες οι ασθενείς έλαβαν δόσεις bolus 1,5 mg/kg φαιτανύλης. Χορηγήθηκε δόση bolus 0,5 mg/kg φαιτανύλης εάν εμφανίζονταν σημεία ανεπαρκούς αναλγησίας με τιμή BIS στο συνιστώμενο εύρος συγχρόνως. Όταν εμφανιζόταν ανεπαρκής αναλγησία και η τιμή BIS αυξανόταν ταυτόχρονα στο 60 ή ακόμα και στο 70, η ταχύτητα της έγχυσης προποφόλης ενισχυόταν και χορηγούταν δόση bolus 0,5 mg/kg φαιτανύλης. Η βαθμολογία μετεγχειρητικού πόνου αξιολογήθηκε με λεκτική αριθμητική κλίμακα αξιολόγησης (VNRS, 0 = καθόλου πόνος, 4–6 = μέτριος πόνος, 10 = χειρότερος πόνος). Οι βαθμολογίες VNRS καταγράφηκαν 1 λεπτό, 15 λεπτά, 30 λεπτά, 1 ώρα και 4 ώρες μετά την ανάκτηση των αισθήσεων. Εάν το VNRS ήταν ≥ 4 , χορηγούταν ενδοφλέβια δόση bolus δεξοκίνης 10 mg για αναλγητικό διάσωσης. Οι συγκεντρώσεις μαγνησίου στον ορό συλλέχθηκαν μία ημέρα πριν και μία ημέρα μετά τη διαδικασία.

Συνολικά 70 ασθενείς συμμετείχαν στη μελέτη χωρίς αποκλεισμό. Χωρίστηκαν τυχαία σε δύο ομάδες: την ομάδα ελέγχου (Ομάδα C, $n = 35$) και την ομάδα μαγνησίου (Ομάδα M, $n = 35$). Οι γυναικολόγοι κατέγραψαν υψηλότερες βαθμολογίες ικανοποίησης στην Ομάδα M ($P = 0,026$) ενώ οι ασθενείς εμφάνισαν παρόμοιες βαθμολογίες ικανοποίησης μεταξύ των δύο ομάδων ($P = 0,057$). Το φυσιολογικό εύρος των επιπέδων μαγνησίου ορού στο κέντρο που έγινε η μελέτη είναι $0,75\text{--}1,02\text{ mmol/L}$. Οι προεγχειρητικές συγκεντρώσεις μαγνησίου στον ορό ήταν παρόμοιες μεταξύ των δύο ομάδων ($0,86 \pm 0,06$ έναντι $0,86 \pm 0,07\text{ mmol/L}$ στην Ομάδα C και στην Ομάδα M, αντίστοιχα). Οι μετεγχειρητικές συγκεντρώσεις μαγνησίου στον ορό στην Ομάδα C μειώθηκαν σημαντικά από τα προεγχειρητικά επίπεδα ($0,86 \pm 0,06$ έως $0,80 \pm 0,08\text{ mmol/L}$, $P = 0,001$) ενώ δεν υπήρξε στατιστική αλλαγή στην Ομάδα M ($0,86 \pm 0,07$ έως $0,89 \pm 0,08\text{ mmol/L}$, $P = 0,129$). Η συνολική δόση και ο αριθμός των φορών που χορηγήθηκε φαιντανύλη σε ασθενείς της Ομάδας M ήταν μικρότερη από αυτές που χορηγήθηκαν στην Ομάδα C [100 (75–150) έναντι 145 (75–175) μg , διάμεσος (εύρος). $P < 0,001$], [2 (1–4) vs 3 (1–5), διάμεσος (εύρος); $P < 0,001$], εν τω μεταξύ, η κατανάλωση προποφόλης ήταν παρόμοια μεταξύ των δύο ομάδων ($P = 0,157$). Έτσι, το IV θειικό μαγνήσιο επέτρεψε μια μείωση 31% στη συνολική δόση της φαιντανύλη που χρησιμοποιήθηκε κατά τη διάρκεια της διαδικασίας. Δεν υπήρξε στατιστικά σημαντική διαφορά για τους ασθενείς που χρειάζονταν αναλγητικό διάσωσης μεταξύ των δύο ομάδων [14 έναντι 6 ατόμων στην Ομάδα Γ και στην Ομάδα M, RR = 0,44 (0,19 έως 1,01), $P = 0,052$, NNT 4,349].

Στην παρούσα μελέτη φάνηκε πως στην υστεροσκόπηση, η προσθήκη ενδοφλέβιας χορήγησης θειικού μαγνησίου στην αναισθησία προποφόλης-φαιντανύλη έχει ως αποτέλεσμα τη μείωση των διεγχειρητικών αναγκών σε φαιντανύλη. Οι ασθενείς που έλαβαν μαγνήσιο εμφάνισαν χαμηλότερο καρδιακό ρυθμό και λιγότερο μετεγχειρητικό πόνο. Αναφέρεται ότι δύο ασθενείς με υπομαγνησισαιμία υπέφεραν από έντονο καρκινικό πόνο. Ο πόνος τους ήταν καλά ελεγχόμενος μετά από θεραπεία με ενδοφλέβια μαγνήσιο. Στο μεταξύ, η περιεγχειρητική ανεπαρκής διαιτητική πρόσληψη μαγνησίου καθιστά τους ασθενείς που υποβάλλονται σε υστεροσκόπηση πιο επιρρεπείς στην υπομαγνησισαιμία. Τα αποτελέσματά υποδεικνύουν ότι εάν οι ασθενείς έχουν αυτούς τους παράγοντες κινδύνου με σύνθετο πόνο, θα είναι απαραίτητη η αξιολόγηση και η διόρθωση του επιπέδου μαγνησίου. Η συγκεκριμένη μελέτη ήταν μια μελέτη ενός κέντρου και ο σχετικά

μικρός αριθμός ασθενών περιορίσε την ικανότητα ανίχνευσης στατιστικά σημαντικών διαφορών στις ανεπιθύμητες ενέργειες της φαιντανύλης μεταξύ των δύο ομάδων. Δεύτερον, δόθηκε μαγνήσιο μόνο στην αναισθησία προποφόλης-φαιντανύλης στην υστεροσκοπηση. Τέλος, δεν καταγράφηκαν τα επίπεδα μαγνησίου όταν αξιολογήθηκαν οι βαθμολογίες μετεγχειρητικού πόνου. Επομένως είναι δύσκολο να εξαχθεί ένα ακριβές συμπέρασμα σχετικά με τη σχέση μεταξύ μαγνησίου και πόνου.

Στο άρθρο της ερευνητικής ομάδας των Luis Benevides et al (2021) [52] παρουσιάζεται μια τυχαιοποιημένη, διπλή-τυφλή μελέτη πάνω στον ρόλο του ενδοφλέβιου μαγνησίου στον μετεγχειρητικό πόνο σε κοιλιακές υστερεκτομές υπό υπαραχνοειδή αναισθησία.

Ασθενείς ηλικίας μεταξύ 18 και 65 ετών, φυσικής κατάστασης ASA I έως III και προγραμματισμένοι να υποβληθούν σε κοιλιακή υστερεκτομή ήταν επιλέξιμοι να συμμετάσχουν σε αυτή την προοπτική, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη, διπλά τυφλή μελέτη. Με αυτόν τον τρόπο, οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν ένα από τα δύο σχήματα: στην ομάδα MgSO₄, IV θειικό μαγνήσιο (MgSO₄) 50 mg kg⁻¹ (σύμφωνα με το ιδανικό σωματικό βάρος) σε 100 mL ισότονου φυσιολογικού ορού σε 15 λεπτά αμέσως πριν από τη ραχιαία αναισθησία και στη συνέχεια 15 mg kg⁻¹· h⁻¹ μέχρι το τέλος της επέμβασης (MgSO₄ σε συγκέντρωση 100 mg mL⁻¹) και στην ομάδα C (μάρτυρας), ο ίδιος όγκος ισότονου ορού κατά την ίδια περίοδο. Στη συνέχεια, κάθε ασθενής έλαβε bolus 0,03 mg kg⁻¹ μιδαζολάμη και 0,25 g kg⁻¹ φαιντανύλης για καταστολή, με στόχο τη βαθμολογία της κλίμακας καταστολής Ramsay στο 3,12. Μετά την επιβεβαίωση της ροής του εγκεφαλονωτιαίου υγρού, 3,5 mL 0,5% υπερβαρικής βουπιβακαΐνης χορηγήθηκαν μαζί με 100 μg μορφίνης σε 30 δευτερόλεπτα. Όλοι οι ασθενείς έλαβαν κεφαζολίνη 2 g, δεξαμεθαζόνη 10 mg, κετοπροφαίνη 100 mg και διπυρόνη 2 g IV στην αρχή της επέμβασης και ονδασετρόνη 4 mg IV στο τέλος της επέμβασης. Η κετοπροφαίνη 100 mg και η διπυρόνη 2 g IV διατηρήθηκαν κάθε 6 και 8 ώρες μετά την επέμβαση, αντίστοιχα. Οι βαθμολογίες πόνου αξιολογήθηκαν χρησιμοποιώντας μια οπτική αναλογική κλίμακα 0-10 cm (VAS, από 0, χωρίς πόνο, έως 10, ο χειρότερος πόνος που μπορεί κανείς να φανταστεί). Στην ανάνηψη και μετά την έξοδο στην πτέρυγα (η ετοιμότητα εξόδου από

την ανάνηψη αξιολογήθηκε χρησιμοποιώντας την τροποποιημένη βαθμολογία Aldrete¹³ κάθε 15 λεπτά έως ότου οι ασθενείς πληρούσαν τα κριτήρια εξόδου (βαθμολογία = 10), χορηγήθηκε τραμαδόλη 100 mg IV όταν οι βαθμολογίες VAS ήταν > 3, ή ο ασθενής ζήτησε αναλγητικό.

Τα κύρια αποτελέσματα αυτής της μελέτης ήταν η ένταση του πόνου που αξιολογήθηκε κατά την ανάπαυση και την κίνηση (από το ξαπλωμένο μέχρι το κάθισμα στο κρεβάτι) στις 6 και 24 ώρες μετά την επέμβαση, χρησιμοποιώντας τη βαθμολογία VAS. Τα δευτερεύοντα τελικά σημεία περιλάμβαναν την κατανάλωση τραμαδόλης και την εμφάνιση υπότασης, βραδυκαρδίας, ναυτίας και εμέτου και κνησμού στις πρώτες 24 ώρες μετεγχειρητικά. Το επίπεδο του μαγνησίου στον ορό εκτιμήθηκε αμέσως πριν, στο τέλος και μία ώρα μετά την επέμβαση.

Αναλύθηκαν τα δεδομένα 86 ασθενών. Οι μετεγχειρητικές συγκεντρώσεις μαγνησίου στον ορό στην Ομάδα MgSO₄ ήταν σημαντικά υψηλότερες από αυτές στην Ομάδα C αμέσως μετά την επέμβαση και μία ώρα μετά την επέμβαση ($p = 0.000$). Οι μετεγχειρητικές βαθμολογίες VAS ήταν χαμηλότερες στην Ομάδα MgSO₄ σε ηρεμία και κίνηση από ό,τι στην ομάδα C στις 6 ώρες ($p = 0,02$ και $p = 0,03$, αντίστοιχα). Ωστόσο, οι βαθμολογίες VAS ήταν παρόμοιες στις 24 ώρες σε ηρεμία ($p = 0,12$) και στην κίνηση ($p = 0,29$). Δεν υπήρχε σημαντική διαφορά μεταξύ της Ομάδας MgSO₄ και της Ομάδας C σχετικά με την κατανάλωση τραμαδόλης ($15,5 \pm 36,6$ mg και $29,2 \pm 67,8$ mg αντίστοιχα, $p = 0,53$).

Αυτή η μελέτη έδειξε ότι η έγχυση MgSO₄ κατά τη διάρκεια της κοιλιακής υστερεκτομής υπό ραχιαία αναισθησία με 100 g ITM μείωσε τις βαθμολογίες μετεγχειρητικού πόνου στις 6 ώρες αλλά όχι στις 24 ώρες. Παρατηρήθηκε επίσης ότι το MgSO₄ δεν είχε καμία επίδραση στην κατανάλωση τραμαδόλης και δεν βρέθηκαν αξιοσημείωτες ανεπιθύμητες ενέργειες. Το φυσιολογικό εύρος μαγνησίου στο πλάσμα είναι 1,5-2,5 mEq.L⁻¹. Σε αυτή τη μελέτη, με MgSO₄ στη δόση φόρτισης (50 mg.kg⁻¹) και συντήρηση (15 mg.kg⁻¹.h⁻¹), έξι ασθενείς με συγκέντρωση ορού υπερέβησαν τα 4 mEq.L⁻¹ (4,03-4,89) και κανένας από αυτούς δεν παρουσίασε επιπλοκές. Μια συστηματική ανασκόπηση που πραγματοποιήθηκε το 2013 από τους Albrecht et al. [6], που περιλάμβανε δύο μελέτες στις οποίες οι ασθενείς έλαβαν ραχιαία αναισθησία και 23 στις οποίες έλαβαν γενική αναισθησία, κατέληξε στο συμπέρασμα ότι το περιεγχειρητικό μαγνήσιο IV μειώνει την

κατανάλωση οπιοειδών και, σε μικρότερο βαθμό, τις βαθμολογίες πόνου. τις πρώτες 24 μετεγχειρητικές ώρες. Σε ορισμένες μελέτες, οι ασθενείς έλαβαν μόνο βουπιβακαΐνη και σε άλλες μελέτες, οι ασθενείς έλαβαν μόνο βουπιβακαΐνη ή βουπιβακαΐνη + 10-20 μg φαιντανύλης και παρουσίασαν σταθερή μείωση στην κατανάλωση οπιοειδών, αλλά με μείωση στον πόνο έως 4,10 και 48 ώρες μετεγχειρητικά. Στη μελέτη αυτή, υπήρξε μείωση των βαθμολογιών πόνου μόνο τις πρώτες 6 ώρες μετεγχειρητικά, γεγονός που μπορεί να αντανakλά μια πιο περιορισμένη επίδραση της έγχυσης θειικού μαγνησίου στους ασθενείς που συμμετείχαν. Αξίζει να σημειωθεί ότι στη μελέτη που διεξήχθη από τους Agrawal et al.,¹⁸ σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε ορθοπεδικές επεμβάσεις κάτω άκρων, η κατανάλωση τραμαδόλης στην ομάδα που έλαβε μαγνήσιο σε σύγκριση με την ομάδα που έλαβε φυσιολογικό ορό ήταν (190 ± 30 mg έναντι 265 ± 48 mg, $p=0,000$). Αυτό το αποτέλεσμα διαφέρει σημαντικά από το αποτέλεσμα της μελέτης αυτής ($15,5 \pm 36,6$ mg έναντι $29,2 \pm 67,8$ mg, $p = 0,53$). Γίνεται η υπόθεση ότι, στη μελέτη αυτή, η πολυτροπική αναλγητική προσέγγιση στον πόνο, η οποία περιλάμβανε τη χορήγηση δεξαμεθαζόνης 10 mg σε εφάπαξ δόση, επιπλέον της χορήγησης κετοπροφαΐνης 100 mg και διπυρόνης 2 g σε τακτά χρονικά διαστήματα εντός 24 ωρών από την επέμβαση μπορεί να έχει μετριάσει τις επιπτώσεις της έγχυσης $MgSO_4$.

Η παρούσα μελέτη έχει ορισμένους περιορισμούς. Πρώτον, αποφασίστηκε να μην αποκλειστούν γυναίκες με προηγούμενη καισαρική τομή, αλλά αυτή η απόφαση μπορεί να εμποδίσει την εξωτερική εγκυρότητα των αποτελεσμάτων. Δεύτερον, δεν αξιολογήθηκε η επίδραση του μαγνησίου στη φλεγμονώδη δραστηριότητα. Τρίτον, δεν διερευνήθηκε η πιθανή δράση του ιόντος μαγνησίου στην παράταση της διάρκειας του αισθητηριακού αποκλεισμού της σπονδυλικής αναισθησίας με βουπιβακαΐνη. Τέλος, αναλύθηκαν τα δεδομένα σε ένα μόνο ιατρικό κέντρο. Ως εκ τούτου, η γενίκευση αυτής της μελέτης μπορεί να είναι περιορισμένη.

Το άρθρο των Farouk et al. (2020) [47] παρουσιάζει μια τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη που συνέκρινε τις αναλγητικές και αιμοδυναμικές δράσεις του ενδοφλέβιου μαγνησίου έναντι δεξμεδετομιδίνης σε χειρουργεία αμφίπλευρων βουβωνοκηλών με υπαραχνοειδή αναισθησία.

Σε αυτήν την προοπτική, τυχαιοποιημένη, διπλή-τυφλή, ελεγχόμενη μελέτη εντάχθηκαν συνολικά 60 ασθενείς που είχαν προγραμματιστεί για αμφοτερόπλευρες επεμβάσεις βουβωνοκήλης. Τα κριτήρια ένταξης ήταν τα εξής: άνδρες ασθενείς ηλικίας μεταξύ 20 και 60 ετών με φυσική κατάσταση I ή II (ASA), με αμφοτερόπλευρες βουβωνοκήλες χωρίς επιπλοκές. Οι ασθενείς κατανεμήθηκαν τυχαία σε μία από τις τρεις ομάδες ($n = 20$ σε κάθε ομάδα) για να λάβουν ενδοφλέβιες εγχύσεις είτε δεξμεδετομιδίνης (Ομάδα D), $MgSO_4$ (Ομάδα M) ή φυσιολογικό ορό (Ομάδα S). Η έγχυση φαρμάκου ξεκίνησε αμέσως πριν από τη ραχιαία αναισθησία. Οι ασθενείς της ομάδας M έλαβαν $MgSO_4$ σε δόση 50 mL 0,9% φυσιολογικού ορού που εγχύθηκε με ρυθμό $15 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$. Οι ασθενείς της Ομάδας D έλαβαν δεξμεδετομιδίνη σε 50 mL 0,9% αλατούχου διαλύματος με ρυθμό έγχυσης $0,5 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$. Οι ασθενείς της ομάδας S έλαβαν 50 mL αλατούχου διαλύματος 0,9%. Η έγχυση φαρμάκου συνεχίστηκε μέχρι το τέλος του χειρουργείου. Για ένταση πόνου ≥ 3 , χορηγήθηκε αναλγησία διάσωσης με τη μορφή bolus 3 mg ενδοφλέβιας (IV) μορφίνης που μπορούσε να επαναλαμβάνεται κάθε 10 λεπτά έως ότου η ένταση του πόνου πέσει κάτω από τα τρία. Επιτρεπόταν μια μέγιστη δόση $0,5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot 24 \text{ h}^{-1}$ μορφίνης. Η διάρκεια της αναλγησίας ορίστηκε ως ο χρόνος από τον υπαραχνοειδή αποκλεισμό έως μια οπτική ανάλογη κλίμακα έντασης πόνου ≥ 3 . Καταγράφηκε η συνολική κατανάλωση μορφίνης κατά το πρώτο μετεγχειρητικό 24ωρο. Το πρωταρχικό αποτέλεσμα της τρέχουσας μελέτης ήταν η επιτευχθείσα διάρκεια της αναλγησίας.

Η διάρκεια της αναλγησίας ήταν σημαντικά μεγαλύτερη μεταξύ των ασθενών της Ομάδας D (μέσος όρος: 5,8 ώρες) και της Ομάδας M (μέσος όρος: 5,2 ώρες) σε σύγκριση με τους ασθενείς της Ομάδας S (μέσος όρος: 3,9 ώρες). Οι διαφορές στη διάρκεια της αναλγησίας μεταξύ των ασθενών στην Ομάδα D και στην Ομάδα M ήταν στατιστικά ασήμαντες. Επιπλέον, οι συνολικές μετεγχειρητικές απαιτήσεις σε μορφίνη 24 ωρών ήταν σημαντικά υψηλότερες στην ομάδα S (12,8 mg) σε σύγκριση με την ομάδα D (8,7 mg) και την ομάδα M (9,5 mg), με ασήμαντες διαφορές μεταξύ των ασθενών στις ομάδες D και M.

Η μελέτη έδειξε ότι η ενδοφλέβια έγχυση είτε $MgSO_4$ είτε δεξμεδετομιδίνης κατά τη διάρκεια της ραχιαίας αναισθησίας παρέτεινε τη διάρκεια των αισθητικών και κινητικών αποκλεισμών, τη διάρκεια της αναλγησίας και μείωσε την 24ωρη μετεγχειρητική κατανάλωση μορφίνης χωρίς καμία επίδραση στην έναρξη της ραχιαίας αναισθησίας.

Προηγούμενες μελέτες έχουν αναφέρει ότι η συνεργική αλληλεπίδραση μεταξύ της ενδοφλέβιας έγχυσης είτε της δεξμεδετομιδίνης είτε του $MgSO_4$ και των τοπικών αναισθητικών κατά τη διάρκεια της ραχιαία αναισθησίας μειώνει τον χρόνο έναρξης των αισθητικών και κινητικών αποκλεισμών.

Το άρθρο των Silva Filho et al. (2021) [54] παρουσιάζει μια τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη πάνω στις αναλγητικές ιδιότητες του μαγνησίου σε ολική ενδοφλέβια αναισθησία.

Αυτή η προοπτική, ελεγχόμενη, διπλή-τυφλή δοκιμή με ένα δείγμα που κατανεμήθηκε τυχαία σε δύο ομάδες αξιολόγησε την αποτελεσματικότητα του θειικού μαγνησίου ως αναλγητικού συστατικού στην ολική ενδοφλέβια αναισθησία. Συλλέχθηκαν δείγματα αίματος από όλους τους συμμετέχοντες για τη μέτρηση των επιπέδων μαγνησίου στο πλάσμα στους ακόλουθους χρόνους: πριν από την εισαγωγή στην αναισθησία (κατά τη διάρκεια της φλεβοκέντησης), αμέσως πριν από την τομή του δέρματος, πριν από την αποσωλήνωση της τραχείας και μετά την αφύπνιση από την αναισθησία. Στη συνέχεια ξεκίνησε μια 15λεπτη ενδοφλέβια (IV) έγχυση ενός κρυφού διαλύματος φυσιολογικού ορού 250 mL, που περιείχε απλό φυσιολογικό ορό για ασθενείς της ομάδας ρεμιφεντανύλης (RG) ή προστέθηκε θειικό μαγνήσιο για ασθενείς της ομάδας θειικού μαγνησίου (MSG). Ταυτόχρονα, χορηγήθηκαν διπυρόνη 2 g, κλονιδίνη 2 g kg^{-1} , δεξαμεθαζόνη 4 mg, ρανιτιδίνη 50 mg, κεφαζολίνη 2 g, ονδανσετρόνη 4 mg και κετοπροφαίνη 100 mg. Μετά το τέλος της έγχυσης φυσιολογικού ορού, ξεκίνησε μια αντλία με ρυθμό έγχυσης ρυθμισμένο στα 0,2 mL $kg^{-1}.h^{-1}$ προηγούμενων παρασκευασμένων συρίγγων κρυφού διαλύματος. Σύμφωνα με το παρασκεύασμα του διαλύματος, ο ρυθμός έγχυσης αντιστοιχούσε σε έγχυση θειικού μαγνησίου 10 mg. $kg^{-1}.h^{-1}$ για ασθενείς με MSG ή ρεμιφεντανύλης 0,2 $μg.kg^{-1}.min^{-1}$ για ασθενείς με RG. Η παρουσία πόνου κατά την αφύπνιση ≥ 4 (Λεκτική Αριθμητική Κλίμακα - VNS, από 0 έως 10) αντιμετωπίστηκε με διπυρόνη 2 g και, εάν ο πόνος επέμενε, χορηγήθηκε μορφίνη 2 mg κάθε 20 λεπτά μέχρι την ανακούφιση από τον πόνο ή μέχρι το τρίτη δόση μορφίνης. Στη συνέχεια, ξεκίνησε μια αντλία αναλγησίας ελεγχόμενη από τον ασθενή χρησιμοποιώντας μορφίνη. Για την ελαχιστοποίηση της αιμορραγίας και την βελτίωση της μετεγχειρητικής αναλγησίας πριν από την τομή του δέρματος, ο χειρουργός διήθησε την

υποδόρια κοιλιακή περιοχή κάθε ασθενή με αλατούχο διάλυμα που περιείχε λιδοκαΐνη ($0,4 \text{ mg mL}^{-1}$) και αδρεναλίνη (1:500.000). Τα δευτερεύοντα αποτελέσματα που αναλύθηκαν ήταν η κατανάλωση φαιντανύλης ως αναλγητικό διάσωσης σε ασθενείς που εμφάνιζαν αύξηση της αρτηριακής πίεσης που δεν ανταποκρίθηκε στην αυξημένη έγχυση του κρυφού αναλγητικού, η διεγχειρητική κατανάλωση προποφόλης, σισατρακουρίου και εφεδρίνης και η μετεγχειρητική κατανάλωση διπυρόνης, μορφίνης και οντασετρόνης. Μετρήθηκαν επίσης τα επίπεδα μαγνησίου στο πλάσμα πριν, πέρι και μετεγχειρητικά. Υπολογίστηκε ότι για ένα επίπεδο εμπιστοσύνης 95% και ισχύ 80%, ένα δείγμα 19 ασθενών θα ήταν αρκετό (υπολογισμός ποσοτικών μεταβλητών - Pocock SJ) σε κάθε ομάδα. Για την MSG, παρασκευάστηκαν 250 mL αλατούχου διαλύματος με 10% θειικό μαγνήσιο 40 mg kg^{-1} ($0,4 \text{ mL.kg}^{-1}$) και δύο σύριγγες, η καθεμία με 33 mL θειικού μαγνησίου αραιωμένο σε 5% σε SS (50 mg.mL^{-1}). Για το RG, παρασκευάστηκαν 250 mL απλού φυσιολογικού ορού και δύο σύριγγες, η καθεμία με 33 mL φυσιολογικού ορού με 2 mg ρεμφεντανύλης (60 g.mL^{-1}).

Οι ασθενείς RG δεν χρειάστηκαν συμπληρωματική αναλγησία (με φαιντανύλη), ενώ 8 ασθενείς (34,7%) από την MSG έπρεπε να λάβουν φαιντανύλη σε δόσεις που κυμαίνονταν μεταξύ 1 και 3 g.kg^{-1} καθ' όλη τη διάρκεια της διαδικασίας. Για την MSG, η κατανάλωση προποφόλης για τη συντήρηση της αναισθησίας ήταν σημαντικά υψηλότερη από ό,τι για την RG. Δεν υπήρχε διαφορά μεταξύ των ομάδων όσον αφορά τη δόση της προποφόλης για εισαγωγή. Η μέση συγκέντρωση μαγνησίου στο πλάσμα δεν άλλαξε σημαντικά για τους ασθενείς RG. Χρησιμοποιώντας μια κλίμακα λεκτικού πόνου (0, χωρίς πόνο έως το 10, ο χειρότερος πόνος που μπορεί κανείς να φανταστεί) καταγράφηκαν οι βαθμολογίες πόνου κατά το ξύπνημα και 6 ώρες αργότερα. Στη συνέχεια, οι ασθενείς παρακολουθήθηκαν για 3 ημέρες μετά την έξοδο από το νοσοκομείο μέσω τηλεφωνικής συνέντευξης για την αξιολόγηση του πόνου κατά την ηρεμία και του δυναμικού πόνου το πρωί και το απόγευμα, χρησιμοποιώντας μια λεκτική κλίμακα από το 0 έως το 10. Δεν υπήρχε στατιστική διαφορά μεταξύ των ομάδων για πόνο σε ηρεμία ή δυναμικό πόνο, σε κανένα από τα χρονικά σημεία που αναλύθηκαν, εκτός από τον πόνο κατά την ηρεμία το πρώτο μετεγχειρητικό πρωινό, όταν οι ασθενείς MSG αποκάλυψαν χαμηλότερες βαθμολογίες πόνου ($p = 0,031$).

Το θειικό μαγνήσιο έδειξε αποτελεσματικότητα στον έλεγχο του πόνου και των αυτόνομων αποκρίσεων κατά τη διάρκεια της χειρουργικής επέμβασης. Οι ομάδες ήταν στατιστικά παρόμοιες στη μετεγχειρητική αναλγησία. Η χαμηλή κατανάλωση φαιτανύλης στην MSG υποδηλώνει διεγχειρητική αναλγησία που προάγεται από το θειικό μαγνήσιο. Από τους 23 ασθενείς στο MSG, 8 (34,8%) χρειάστηκαν αναλγητικό συμπλήρωμα, αλλά χρησιμοποιήθηκαν χαμηλές δόσεις φαιτανύλης (1 έως 3 g.kg⁻¹) και το 64% των ασθενών στην ίδια ομάδα είχαν επαρκή διεγχειρητική αναλγησία με θειικό μαγνήσιο. Αυτό δείχνει την πολύτιμη συμβολή που προσφέρει το θειικό μαγνήσιο όταν αποτελεί μέρος της πολυτροπικής αναλγησίας, η οποία έχει προφανώς την ικανότητα να μειώσει περαιτέρω τις διεγχειρητικές απαιτήσεις σε οπιοειδή. Οι ασθενείς RG έλαβαν τη συνήθη μέση δόση της ρεμιφεντανύλης, η οποία παρέχει επαρκή αναλγησία λόγω της αποδεδειγμένης αποτελεσματικότητάς της και απέφυγαν την πρόσθετη κατανάλωση οπιοειδών (φαιτανύλη). Η αποτελεσματική αναλγησία που σχετίζεται με τη ρεμιφεντανύλη οδήγησε σε στατιστικά χαμηλότερη και υψηλότερη κατανάλωση αντίστοιχα, προποφόλη και εφεδρίνη στην RG σε σύγκριση με ασθενείς στην MSG. Για την RG, το 60% των ασθενών χρειάστηκε εφεδρίνη για τον έλεγχο της ΑΠ, έναντι 13% των ασθενών στην MSG, πιθανώς για τον ίδιο λόγο που περιγράφηκε παραπάνω.

Εδώ ένα σχετικό θέμα είναι η σύγκριση των πλεονεκτημάτων και των μειονεκτημάτων της μείωσης της χρήσης οπιοειδών σε βάρος της αυξημένης κατανάλωσης προποφόλης. Η σταδιακή μείωση της συστολικής αρτηριακής πίεσης (ΣΑΠ) μέχρι την πρώτη μέτρηση της αρτηριακής πίεσης μετά την τομή του δέρματος μπορεί να συνέβη λόγω της διείσδυσης τοπικού αναισθητικού διαλύματος από τον χειρουργό που σχετίζεται με την έλλειψη ερεθίσματος πόνου, καθώς η ΣΑΠ μέτρησε τιμές που σύντομα επέστρεψαν στο αποδεκτό και οι περισσότεροι ασθενείς δεν χρειάστηκαν αγγειοδραστική φαρμακευτική αγωγή και στις δύο ομάδες. Η δόση του θειικού μαγνησίου που χρησιμοποιήθηκε βασίστηκε σε μελέτες που το αξιολογούσαν ως συμπληρωματικό αναλγητικό, που δεν ήταν ο στόχος σε αυτήν την έρευνα. Η επιλογή χρήσης θειικού μαγνησίου για την αντικατάσταση των οπιοειδών προσπαθεί να καθορίσει την έκταση της αναλγησίας που παράγεται από το θειικό μαγνήσιο, η οποία είναι τόσο ευρέως αναγνωρισμένη σε άλλες καταστάσεις. Οι βαθμολογίες μετεγχειρητικού πόνου ήταν εκπληκτικά συγκρίσιμες, καθώς αναμενόταν κάποιος βαθμός υπεραλγησίας σε ασθενείς που λάμβαναν ρεμιφεντανύλη και

μεγαλύτερη προστασία κατά του μετεγχειρητικού πόνου λόγω της ανασταλτικής δράσης των υποδοχέων NMDA. Μια πιθανή εξήγηση για αυτό το παρόμοιο εύρημα μπορεί να είναι η διεγχειρητική διήθηση λιδοκαΐνης, η οποία μπορεί να αποτελέσει πηγή περαιτέρω διερεύνησης στο μέλλον. Η συγκέντρωση Mg^{2+} στο πλάσμα παρέμεινε σταθερή κατά τη διάρκεια της μελέτης, με στατιστικά μη σημαντική μείωση μετά την επαγωγή της αναισθησίας στην ομάδα RG. Για τους ασθενείς με MSG, η συγκέντρωση Mg^{2+} στο πλάσμα αυξήθηκε πάνω από τα μέγιστα όρια κανονικότητας, χωρίς να φτάσει σε τοξικά επίπεδα, όπως αναφέρθηκε προηγουμένως. Ο περιορισμός της διάρκειας έγχυσης θειικού μαγνησίου θα μπορούσε να είναι μια εναλλακτική λύση για την πρόληψη υπερβολικά υψηλών συγκεντρώσεων Mg^{2+} στο πλάσμα. Ένας περιορισμός αυτής της δοκιμής είναι ότι τα αποτελέσματα περιορίζονται στη μετα-βαριατρική κοιλιοπλαστική (εξωπεριτοναϊκή επέμβαση). Η σημαντικά υψηλότερη κατανάλωση προποφόλης σε ασθενείς με MSG μπορεί να έχει θέσει σε κίνδυνο την απόκρυψη της μελέτης για τον πάροχο της αναισθησίας και για τον ερευνητή που ανέλυσε τα δεδομένα των ομάδων. Ένα μειονέκτημα είναι ότι το μέγεθος του δείγματος ήταν μικρό για να αναλυθούν τα δευτερεύοντα αποτελέσματα. Στην παρούσα μελέτη που αξιολόγησε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε μετα-βαριατρική κοιλιοπλαστική υπό ελεγχόμενη με στόχο ενδοφλέβια γενική αναισθησία, το θειικό μαγνήσιο αποδείχθηκε ότι είναι ένας ασφαλής και πολύτιμος αναλγητικός παράγοντας που ανταποκρίνεται στις απαιτήσεις της διαδικασίας.

Στο άρθρο των Xu et al. (2024) [55] παρουσιάζεται μια διπλή-τυφλή, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη μελέτη προοπτικής στην επίδραση της έγχυσης του θειικού μαγνησίου στην ποιότητα της ανάρρωσης των ασθενών που υποβάλλονται σε ολική αρθροπλαστική γόνατος.

Οι ασθενείς που συμπεριλήφθηκαν σε αυτήν τη μελέτη κατανεμήθηκαν τυχαία σε μία από τις δύο ομάδες με αναλογία 1:1: την ομάδα ελέγχου (Ομάδα C) και την ομάδα μαγνησίου (Ομάδα M). Στο σχήμα για την Ομάδα M χορηγήθηκε ενδοφλέβια θειικό μαγνήσιο (40 mg/kg) για 15 λεπτά πριν από την έναρξη της αναισθησίας, ακολουθούμενη από συνεχή έγχυση θειικού μαγνησίου (15 mg/kg) κατά τη διάρκεια της διαδικασίας έως ότου συρραφεί η τομή του δέρματος. Η ομάδα C έλαβε την ίδια ποσότητα ισότονου

φυσιολογικού ορού με την ίδια μέθοδο. Πριν από τη χειρουργική επέμβαση, οι συμμετέχοντες δεν έλαβαν καμία προ-φαρμακευτική αγωγή και έλαβαν οδηγίες να νηστεύουν για 8 ώρες και να απέχουν από το ποτό για 4 ώρες πριν από την επέμβαση. Η αναισθησία επετεύχθη με τη χορήγηση διαδοχικών αργών ενδοφλέβιων ενέσεων 0,3–0,5 mg/kg σουλφεντανίλης, 1,5–2,0 mg/kg προποφόλης και 0,15–0,2 mg/kg σισατρακουρίου. Κατά τη συντήρηση της αναισθησίας, χορηγήθηκε ενδοφλέβια προποφόλη (4–12 mg/kg/h) και ρεμιφεντανύλη (0,1–0,3 mg/kg/min) για τη ρύθμιση της τιμής BIS στο 40–60 και της μέσης αρτηριακής πίεσης (MAP) εντός 30% της βασικής τιμής. Ο ρυθμός έγχυσης προποφόλης ή ρεμιφεντανύλης προσαρμόστηκε ανάλογα με τις ανάγκες κατά τη διάρκεια της διεγχειρητικής περιόδου. Όλοι οι ασθενείς υπεβλήθησαν σε αποκλεισμό μηριαίου νεύρου (ένας έμπειρος αναισθησιολόγος πραγματοποίησε ένεση καθοδηγούμενη από υπερήχους με 20 mL ropivacaine 0,25% γύρω από το μηριαίο νεύρο). Επιπλέον, πραγματοποιήθηκε ενδοφλέβια αναλγησία ελεγχόμενη από ασθενή (PCA) (σχήμα: 2 mg/kg Fentanyl σε 0,9% αλατούχο ορό σε συνολικό όγκο 100 mL με δόση υπό πίεση 2 mL, χωρίς δόση εφόδου και μεσοδιάστημα κλειδώματος 20 λεπτών), η οποία διακόπηκε την τρίτη ημέρα μετεγχειρητικά. Ο χρόνος της χορήγησης PCA υπολογίστηκε από τη στιγμή που ο ασθενής μεταφέρθηκε από την ανάνηψη στον θάλαμο.

Το πρωταρχικό αποτέλεσμα αυτής της μελέτης ήταν οι βαθμολογίες QoR-15 την 1η μετεγχειρητική ημέρα (POD1). Το QoR-15, το οποίο περιλαμβάνει 15 στοιχεία σε πέντε διαστάσεις (πόνος (2 στοιχεία), συναισθηματική κατάσταση (4 στοιχεία), σωματική άνεση (5 στοιχεία), η ψυχολογική υποστήριξη (2 στοιχεία) και η σωματική ανεξαρτησία (2 στοιχεία)), είναι ένα μέτρο έκβασης που αναφέρεται από τον ασθενή (PROM). Τα στοιχεία αξιολογούνται χρησιμοποιώντας μια κλίμακα δέκα βαθμών από το 1 έως το 10, με συνολική βαθμολογία 150 (βέλτιστη ποιότητα ανάρρωσης). Μια υψηλότερη βαθμολογία υποδηλώνει καλύτερη ποιότητα μετεγχειρητικής αποκατάστασης. Υψηλής ποιότητας στοιχεία υποστηρίζουν το QoR-15 ως μονοδιάστατο μέτρο για την ποιότητα της ανάρρωσης. Η ελάχιστη κλινικά σημαντική διαφορά (MCID) αναθεωρήθηκε σε 6.0. Τα δευτερεύοντα αποτελέσματα περιελάμβαναν τα ακόλουθα: βαθμολογίες αριθμητικής κλίμακας αξιολόγησης (NRS) στις 3 ημέρες μετεγχειρητικά, δοσολογία προποφόλης και ρεμιφεντανύλης, αιμοδυναμικό προφίλ (αγγειοδραστική δόση φαρμάκου), αριθμός πρώτων χορηγήσεων PCA, ολικές χορηγήσεις PCA και συχνότητα συμπληρωματικής

αναλγησίας εντός 24 ωρών, ώρα της πρώτης κίνησης· βαθμολογία QoR-15 σε POD2 και POD3, μετεγχειρητικές ανεπιθύμητες ενέργειες και διάρκεια παραμονής στο νοσοκομείο.

Στην τελική ανάλυση, ενσωματώθηκαν 134 ασθενείς, με την ομάδα M να περιλαμβάνει 68 ασθενείς και την ομάδα C να περιλαμβάνει 66. Η ομάδα M εμφάνισε σημαντικά υψηλότερες βαθμολογίες QoR-15 σε POD1 και POD2 σε σύγκριση με την ομάδα C και η διαφορά ήταν στατιστικά σημαντική (Παρατηρήθηκε P μεταξύ των δύο ομάδων σχετικά με τη φαρμακευτική αγωγή που χρησιμοποιείται για την πρόκληση αναισθησίας και τη δόση συντήρησης της προποφύλης κατά τη διάρκεια της επέμβασης ($P > 0,05$)).

Σε αντίθεση με τους ασθενείς της Ομάδας C, η Ομάδα M εμφάνισε αξιοσημείωτα πλεονεκτήματα, όπως αποδεικνύεται από μια σημαντική καθυστέρηση στις αρχικές χορηγήσεις PCA και μειωμένο συνολικό αριθμό μετεγχειρητικών χορηγήσεων ($P 0,05$). Οι τιμές BIS ήταν σημαντικά υψηλότερες στην Ομάδα M σε σύγκριση με την Ομάδα C στα χρονικά σημεία T5, T6, και T7 ($P = 0,024$, $P = 0,009$, $P = 0,013$, αντίστοιχα), στο T10 η ομάδα C είχε υψηλότερη τιμή BIS από την ομάδα M και η διαφορά ήταν στατιστικά σημαντική ($P = 0,025$). Στα T5, T6, T7, T8 και T10 ήταν σημαντικά χαμηλότερη από εκείνη της Ομάδας C και αυτή η διαφορά ήταν στατιστικά σημαντική ($P = 0,006$; $P 0,05$). Ωστόσο, διαπιστώθηκε ότι η συχνότητα εμφάνισης συμβάντων εμέτου ήταν χαμηλότερη στην Ομάδα M από ό,τι στην Ομάδα C και αυτή η διαφορά ήταν στατιστικά σημαντική ($P = 0,016$).

Σε αυτήν την τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή διαπιστώθηκε ότι η συνεχής διεγχειρητική ενδοφλέβια χορήγηση θειικού μαγνησίου βελτίωσε την ποιότητα της ανάρρωσης και μείωσε τον μετεγχειρητικό πόνο. Δεν παρατηρήθηκαν σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες που να σχετίζονται με το φάρμακο της μελέτης στις δόσεις που επιλέχθηκαν για αυτήν τη δοκιμή. Αξιολογήθηκαν τα αποτελέσματα της διεγχειρητικής ενδοφλέβιας έγχυσης θειικού μαγνησίου στη μετεγχειρητική ποιότητα της ανάρρωσης χρησιμοποιώντας την έρευνα QoR-15. Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν ότι η μέση βαθμολογία QoR-15 στο POD1 ήταν 8,72 μονάδες υψηλότερη στην Ομάδα M (123,74) από ότι στην Ομάδα C (115,02). Σύμφωνα με μια προηγούμενη μελέτη, οι περιεγχειρητικές παρεμβάσεις που οδήγησαν σε μετατόπιση 8,0 στη βαθμολογία QoR-15 έδειξαν κλινικά σημαντική βελτίωση ή επιδείνωση μεγαλύτερη από την ελάχιστη κλινικά σημαντική διαφορά, υποδηλώνοντας

ότι η ενδοφλέβια χορήγηση θειικού μαγνησίου αποτρέπει τη φυσιολογική επιδείνωση που σχετίζεται με την αναισθησία και τη χειρουργική επέμβαση και βελτιώνει την ποιότητα της ανάρρωσης, η οποία είναι κλινικά σημαντική. Επιπλέον, πραγματοποιήθηκαν πρόσθετες στατιστικές αναλύσεις σε κάθε διάσταση της βαθμολογίας QoR-15 του POD1 για να αξιολογηθεί ποιο στοιχείο ανάκτησης βελτιώθηκε ή επιδεινώθηκε ως αποτέλεσμα της θεραπείας, παρέχοντας έτσι πολύτιμες πληροφορίες. Βρέθηκε ότι οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με θειικό μαγνήσιο σημείωσαν υψηλότερη βαθμολογία στις διαστάσεις του πόνου, της συναισθηματικής κατάστασης και της φυσικής άνεσης. Ως εκ τούτου, θεωρήθηκε ότι η βελτιωμένη ποιότητα της ανάρρωσης μπορεί να περιλαμβάνει άλλους παράγοντες εκτός από την καλή αναλγησία. Σε αυτό το πείραμα, η ομάδα θειικού μαγνησίου είχε σημαντικά καλύτερη βαθμολογία NRS στο POD1 από την ομάδα ελέγχου και η ποσότητα του διεγχειρητικού αναλγητικού φαρμάκου και ο αριθμός των μετεγχειρητικών χορηγήσεων PCA μειώθηκαν σημαντικά, επικυρώνοντας περαιτέρω το μετεγχειρητικό αναλγητικό αποτέλεσμα του θειικού μαγνησίου. Ταυτόχρονα, αυτή η μελέτη εντόπισε μια σχετική καθυστέρηση στην έναρξη της πρώτης μετεγχειρητικής χορήγησης PCA στην ομάδα του θειικού μαγνησίου. Έγινε η υπόθεση ότι το παρατηρούμενο αποτέλεσμα θα μπορούσε να αποδοθεί στην ανασταλτική επίδραση του θειικού μαγνησίου στον πόνο μετά την ανάκτηση της αίσθησης σε χειρουργική επέμβαση αποκλεισμού νεύρων. Έχει προταθεί ότι ο συγκεκριμένος μετεγχειρητικός πόνος μπορεί να σχετίζεται με την κεντρική ευαισθητοποίηση και η ενεργοποίηση των υποδοχέων NMDA είναι απαραίτητη για την πρόκληση και τη διατήρηση της κεντρικής ευαισθητοποίησης για να επιβεβαιώσει αυτή την θεωρία. Ωστόσο, παρατηρήσαμε ότι στην ομάδα ασθενών με θειικό μαγνήσιο, η ανάγκη καταστολής της ανταπόκρισης στο τουρνικέ μειώθηκε αντίστοιχα λόγω μικρότερης διακύμανσης της MAP σε αυτήν την ομάδα, γεγονός που μπορεί να βοηθήσει στην εξήγηση των σχετικά υψηλών τιμών BIS σε αυτήν την ομάδα ασθενών. Όσον αφορά την ασφάλεια της παρέμβασης σε αυτή τη δοκιμή, χρησιμοποιήθηκε μια συνήθως χρησιμοποιούμενη δόση με βάση προηγούμενες μελέτες και υπολογιζόμενη αυστηρά με βάση το σωματικό βάρος του ασθενούς. Επί του παρόντος, το προτιμώμενο πρωτόκολλο ενδοφλέβιας χορήγησης για το θειικό μαγνήσιο συνεπάγεται τη χορήγηση δόσης φόρτισης που κυμαίνεται από 30 έως 50 mg/kg, ακολουθούμενη από συνεχή ενδοφλέβια χορήγηση 6–25 mg/kg/ώρα. Η πιθανή βελτίωση

στις βαθμολογίες QoR-15 και NRS με κλιμακούμενες δόσεις του πειραματικού φαρμάκου δεν ήταν δυνατό να εξακριβωθεί. Απαιτούνται περαιτέρω έρευνες και αναλύσεις για τη διερεύνηση της σχέσης μεταξύ της δόσης του φαρμάκου και της πρόγνωσης του ασθενούς. Όλοι οι ασθενείς σε αυτή τη μελέτη δεν παρουσίασαν σοβαρές μετεγχειρητικές επιπλοκές και κανένας από τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με θειικό μαγνήσιο δεν παρουσίασε ανεπιθύμητες ενέργειες σχετιζόμενες με το φάρμακο. Ωστόσο, υπάρχουν ορισμένοι περιορισμοί σε αυτή τη μελέτη. Πρώτον, η απουσία παρακολούθησης της μυϊκής χαλάρωσης εμπόδισε μια πιο εμπειριστατωμένη εξέταση της συσχέτισης μεταξύ του θειικού μαγνησίου και των επιδράσεων του νευρομυϊκού αποκλεισμού. Δεύτερον, η συγκέντρωση Mg^{2+} στον ορό, η οποία θα μπορούσε να καθοδηγήσει την ασφαλή εφαρμογή του θειικού μαγνησίου, δεν παρακολουθήθηκε. Ωστόσο, με βάση προηγούμενες έρευνες, η δόση που χρησιμοποιήθηκε σε αυτό το πείραμα ήταν επαρκής. Τρίτον, οι ασθενείς παρακολουθήθηκαν μόνο για τρεις ημέρες μετεγχειρητικά και δεν παρακολουθήθηκαν σε μεταγενέστερο στάδιο. Η συχνότητα εμφάνισης χρόνιου επίμονου πόνου μετά από χειρουργική επέμβαση στο γόνατο είναι πιθανό να είναι υψηλή. Συνεπώς, η διεξαγωγή περαιτέρω έρευνας για μια πιθανή στρατηγική για τη διαχείριση αυτού του ζητήματος θα ήταν επωφελής. Τέταρτον, μόνο ασθενείς που υποβλήθηκαν σε χειρουργική επέμβαση αντικατάστασης γόνατος συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη, γεγονός που μπορεί να περιορίσει τη δυνατότητα εφαρμογής των αποτελεσμάτων σε άλλους ασθενείς.

Στο άρθρο των Park et al. (2020) [53] παρουσιάζεται μια διπλή-τυφλή, τυχαιοποιημένη μελέτη σχετικά με το μαγνήσιο και τις ενοχλήσεις μετά από διουρηθρική εκτομή όγκου της ουροδόχου κύστης.

Η δοσολογία του σχήματος μαγνησίου καθορίστηκε με βάση προηγούμενες μελέτες. Στην ομάδα μαγνησίου, μια δόση φόρτισης 50 mg/kg (0,5 ml/kg) ενδοφλέβιας χορήγησης θειικού μαγνησίου (0,2 mmol/kg $MgSO_4$) χορηγήθηκε για 15 λεπτά αμέσως μετά την εισαγωγή στην αναισθησία, ακολουθούμενη από ενδοφλέβια έγχυση 15 mg.kg⁻¹.h⁻¹ (0,15 ml.kg⁻¹.h⁻¹) ενδοφλέβιας χορήγησης θειικού μαγνησίου (0,06 mmol.kg⁻¹.h⁻¹ Mg) κατά τη διάρκεια της διεγχειρητικής περιόδου. Στο τέλος της διαδικασίας, η ενδοφλέβια έγχυση

θειικού μαγνησίου σταμάτησε. Οι ασθενείς στην ομάδα ελέγχου έλαβαν φυσιολογικό ορό με τον ίδιο τρόπο όπως εκείνοι της ομάδας μαγνησίου. Η τραμαδόλη και η φαιντανύλη χρησιμοποιήθηκαν ως φάρμακα διάσωσης στην ανάνηψη. Η τραμαδόλη (1 mg/kg) χορηγήθηκε μόνο όταν εντοπίστηκε δυσφορία στην ουροδόχο κύστη που σχετίζεται με τον καθετήρα πάνω από μέτριο βαθμό. Η φαιντανύλη (1 µg/kg) χορηγήθηκε στους ασθενείς μόνο εάν ο βαθμός του μετεγχειρητικού πόνου (επιφανειακός, οξύς και σαφής πόνος στο σημείο της χειρουργικής επέμβασης), που αξιολογήθηκε χρησιμοποιώντας μια αριθμητική κλίμακα αξιολόγησης, ήταν 4 ή μεγαλύτερος. Οι ασθενείς που παραπονέθηκαν τόσο για δυσφορία στην ουροδόχο κύστη που σχετίζεται με τον καθετήρα όσο και για μετεγχειρητικό πόνο υποβλήθηκαν σε θεραπεία είτε με τραμαδόλη είτε με φαιντανύλη με βάση το κύριο παράπονό τους και στη συνέχεια επανεκτιμήθηκαν. Το ίδιο πρωτόκολλο για την αναλγησία διατηρήθηκε μετά τη μεταφορά στον θάλαμο, εκτός από τη χορήγηση κετορολάκης. Μετά τη μεταφορά στον θάλαμο, χορηγήθηκαν 30 mg κετορολάκης, έως και δύο φορές την ημέρα, αντί της τραμαδόλης για την αντιμετώπιση της ενόχλησης της ουροδόχου κύστης που σχετίζεται με τον καθετήρα άνω του μέτριου βαθμού. Οι ασθενείς έλαβαν τραμαδόλη (1 mg/kg) εάν είχαν αντενδείξεις για μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα ή αν δεν είχαν ανταπόκριση σε μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα. Ο βαθμός δυσφορίας της ουροδόχου κύστης που σχετίζεται με τον καθετήρα αξιολογήθηκε στις 0, 1, 2 και 6 ώρες μετεγχειρητικά. Ο βαθμός δυσφορίας της ουροδόχου κύστης που σχετίζεται με τον καθετήρα στις 0 ώρες μετεγχειρητικά αξιολογήθηκε αμέσως μετά τη μεταφορά των ασθενών στην ανάνηψη. Η σοβαρότητα της ενόχλησης της ουροδόχου κύστης που σχετίζεται με τον καθετήρα θεωρήθηκε «ήπια» όταν αναφέρθηκε από τους ασθενείς μόνο κατά την ερώτηση, «μέτρια» όταν αναφέρθηκε από τους ασθενείς χωρίς ερωτήσεις και δεν συνοδεύτηκε από καμία συμπεριφορά αντίδρασης και «σοβαρή» όταν αναφέρθηκε από ασθενείς με δική τους πρωτοβουλία και με συνοδευτικές συμπεριφορικές αποκρίσεις, όπως ατονία άκρων, ισχυρή φωνητική απόκριση ή προσπάθεια αφαίρεσης του καθετήρα. Η ικανοποίηση των ασθενών αξιολογήθηκε χρησιμοποιώντας μια κλίμακα Likert επτά βαθμών (1= έντονα δυσαρεστημένος, 2= μέτρια δυσαρεστημένος, 3= ελαφρώς δυσαρεστημένος, 4= ουδέτερος, 5= ελαφρώς ικανοποιημένος, 6= μέτρια ικανοποιημένος, 7= εξαιρετικά ικανοποιημένος) στις 6 ώρες μετεγχειρητικά. Οι συγκεντρώσεις μαγνησίου στον ορό

μετρήθηκαν πριν και αμέσως μετά την επέμβαση. Ο μετεγχειρητικός πόνος αξιολογήθηκε χρησιμοποιώντας μια αριθμητική κλίμακα αξιολόγησης (0= κανένας πόνος έως 10= ο χειρότερος πόνος που μπορεί κανείς να φανταστεί) στις 0, 1, 2 και 6 ώρες μετεγχειρητικά. Οι ανάγκες σε οπιοειδή συνοψίστηκαν σε όλα τα οπιοειδή, την τραμαδόλη και τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα που χορηγήθηκαν στους ασθενείς κατά το πρώτο 24ωρο μετά την επέμβαση. Δοσολογίες οπιοειδών, τραμαδόλης και μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων μετατράπηκαν σε ενδοφλέβιες δόσεις ισοαναλγητικής φαιντανύλης σύμφωνα με δημοσιευμένους παράγοντες μετατροπής (100 μg φεντανύλης= 100 mg τραμαδόλης= 30 mg κετορολάκης). Σε κάθε ομάδα συμπεριλήφθηκαν 60 ασθενείς. Στην ομάδα μαγνησίου χορηγήθηκαν $4,1 \pm 0,6$ g θειικού μαγνησίου κατά τη διουρηθρική εκτομή του όγκου της ουροδόχου κύστης.

Η μετεγχειρητική συγκέντρωση μαγνησίου ήταν σημαντικά υψηλότερη στην ομάδα μαγνησίου από ό,τι στην ομάδα ελέγχου ($1,6 \pm 0,2$ mM έναντι $0,9 \pm 0,1$ mM, $P < 0,001$). Η χορήγηση μαγνησίου είχε ως αποτέλεσμα χαμηλότερη συχνότητα δυσφορίας στην ουροδόχο κύστη που σχετίζεται με τον καθετήρα πάνω από ένα μέτριο βαθμό στις 0 ώρες μετεγχειρητικά από τη χορήγηση φυσιολογικού ορού, η οποία ήταν στατιστικά σημαντική και κλινικά σημαντική (13 [22%] έναντι 46 [77%]· $P < 0,001$ · σχετική κίνδυνος = 0,283, 95% CI, 0,171 έως 0,467 μείωση = 0,55, αριθμός που απαιτείται για τη θεραπεία= 2). Επιπλέον, η ομάδα μαγνησίου είχε χαμηλότερες συχνότητες δυσφορίας στην ουροδόχο κύστη που σχετίζεται με τον καθετήρα πάνω από ένα μέτριο βαθμό την 1η και 2η ώρα μετεγχειρητικά από την ομάδα ελέγχου, οι οποίες ήταν στατιστικά σημαντικές και κλινικά σημαντικές (5 [8%] έναντι 17 [28%] $P = 0,005$ σχετικός κίνδυνος = 0,294 CI, 0,116 έως 0,746, και 1 [2%] έναντι 14 [23%]). Η συχνότητα της δυσφορίας της ουροδόχου κύστης που σχετίζεται με τον καθετήρα πάνω από ένα μέτριο βαθμό στις 6 ώρες μετεγχειρητικά δεν ήταν σημαντικά διαφορετική μεταξύ των ομάδων μαγνησίου και ελέγχου (0 [0%] έναντι 2 [3%]· $P = 0,496$). Η σοβαρότητα της δυσφορίας της ουροδόχου κύστης που σχετίζεται με τον καθετήρα στις 0, 1, 2 και 6 ώρες μετεγχειρητικά ήταν σημαντικά χαμηλότερη στην ομάδα μαγνησίου από ό,τι στην ομάδα ελέγχου ($P < 0,001$, $P = 0,007$, $P < 0,001$ και $P < 0,001$, αντίστοιχα). Η συχνότητα εμφάνισης δυσφορίας της ουροδόχου κύστης που σχετίζεται με τον καθετήρα πάνω από ένα μέτριο βαθμό ανάλογα με το φύλο αξιολογήθηκε. Σε άρρενες ασθενείς, η συχνότητα δυσφορίας της ουροδόχου κύστης που

σχετίζεται με τον καθετήρα πάνω από ένα μέτριο βαθμό στις 0 ώρες μετεγχειρητικά ήταν σημαντικά χαμηλότερη στην ομάδα μαγνησίου από ό,τι στην ομάδα ελέγχου (12 [24%] έναντι 43 [80%]· $P < 0,001$ · σχετικός κίνδυνος = 0,296; 95% CI, 0,177 έως 0,494; 0,56 αριθμός που απαιτείται για τη θεραπεία = 2). Σε γυναίκες ασθενείς, η συχνότητα της δυσφορίας της ουροδόχου κύστης που σχετίζεται με τον καθετήρα πάνω από ένα μέτριο βαθμό στις 0 ώρες μετεγχειρητικά δεν ήταν σημαντικά διαφορετική μεταξύ της ομάδας μαγνησίου και της ομάδας ελέγχου (1 [11%] έναντι 3 [50%], $P = 0,235$, σχετικός κίνδυνος = 0,222; 95% CI, 0,030 έως 1,665; 0,389 αριθμός που απαιτείται για τη θεραπεία = 3). Δεν υπήρξε σημαντική αλληλεπίδραση μεταξύ του φύλου των ασθενών και του μαγνησίου στη συχνότητα εμφάνισης δυσφορίας της ουροδόχου κύστης που σχετίζεται με τον καθετήρα πάνω από ένα μέτριο βαθμό στις 0 ώρες μετεγχειρητικά ($P = 0,745$). Οι προεγχειρητικές συγκεντρώσεις μαγνησίου σύμφωνα με τον βαθμό δυσφορίας της ουροδόχου κύστης που σχετίζεται με τον καθετήρα αξιολογήθηκαν. Στην ομάδα ελέγχου, δεν υπήρχε διαφορά στην προεγχειρητική συγκέντρωση μαγνησίου μεταξύ της ενόχλησης της ουροδόχου κύστης που σχετίζεται με τον καθετήρα κάτω από ήπιο βαθμό και της σχετιζόμενης με τον καθετήρα δυσφορίας στην ουροδόχο κύστη πάνω από ένα μέτριο βαθμό στις 0 ώρες μετεγχειρητικά ($0,87 \pm 0,06$ έναντι $0,90 \pm 0,06$, $P = 0,196$; 95% CI, $-0,063$ έως $0,013$). Στην ομάδα μαγνησίου, δεν υπήρχε επίσης διαφορά στην προεγχειρητική συγκέντρωση μαγνησίου μεταξύ της σχετιζόμενης με τον καθετήρα δυσφορίας στην ουροδόχο κύστη κάτω από ήπιο βαθμό και της σχετιζόμενης με τον καθετήρα δυσφορίας στην ουροδόχο κύστη πάνω από έναν μέτριο βαθμό στις 0 ώρες μετεγχειρητικά ($0,89 \pm 0,07$ έναντι $0,90 \pm 0,05$ · $P = 0,872$; $-0,048$ έως $0,032$). Η ικανοποίηση των ασθενών ήταν σημαντικά υψηλότερη στην ομάδα μαγνησίου από ό,τι στην ομάδα ελέγχου ($5,1 \pm 0,8$ έναντι $3,5 \pm 1,0$, $P < 0,001$, 95% CI, 1,281 έως 1,919).

Σε αυτή τη μελέτη, διαπιστώθηκε ότι η χορήγηση μαγνησίου μείωσε σημαντικά τη συχνότητα της δυσφορίας της ουροδόχου κύστης που σχετίζεται με τον καθετήρα πάνω από ένα μέτριο βαθμό στις μετεγχειρητικές 0, 1 και 2 ώρες μεταξύ ασθενών με διουρηθρική εκτομή όγκου της ουροδόχου κύστης που χρειάζονταν καθετήρες ούρων μεγάλης διαμέτρου. Η σοβαρότητα της δυσφορίας της ουροδόχου κύστης που σχετίζεται με τον καθετήρα πάνω από ένα μέτριο βαθμό στις 0, 1, 2 και 6 ώρες μετεγχειρητικά ήταν επίσης σημαντικά χαμηλότερη μετά τη χορήγηση μαγνησίου. Επιπλέον, η ικανοποίηση

των ασθενών ήταν σημαντικά υψηλότερη μετά την ενδοφλέβια χορήγηση μαγνησίου. Δεν υπήρχαν σημαντικές διαφορές στις ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με το μαγνήσιο, στον μετεγχειρητικό πόνο, στις μετεγχειρητικές ανάγκες σε οπιοειδή και στο μετεγχειρητικό παραλήρημα μεταξύ των ομάδων ελέγχου και μαγνησίου. Ο καθετηριασμός της ουροδόχου κύστης μπορεί να προκαλέσει δυσφορία στην ουροδόχο κύστη που σχετίζεται με τον καθετήρα στην μετεγχειρητική περίοδο. Η ενόχληση της ουροδόχου κύστης που σχετίζεται με τον καθετήρα ήταν πιο συχνή και πιο σοβαρή στην πρώιμη μετεγχειρητική περίοδο από ό,τι στην όψιμη μετεγχειρητική περίοδο. Ως εκ τούτου, η ενόχληση της ουροδόχου κύστης που σχετίζεται με τον καθετήρα είναι ένα σημαντικό ζήτημα στην ανάνηψη μετά την επέμβαση, επειδή οι ασθενείς που υποβάλλονται σε καθετηριασμό της ουροδόχου κύστης συνήθως παραμένουν στην ανάνηψη κατά την πρώτη μετεγχειρητική ώρα. Ο οξύς μετεγχειρητικός πόνος ανακουφίζεται με ενδοφλέβια χορήγηση μαγνησίου. Ιδιαίτερα, σε ασθενείς με αισθητηριακό επείγοντα χαρακτήρα ή αστάθεια του εξωστήρα, η χορήγηση μαγνησίου βελτιώνει τα υποκειμενικά συμπτώματα του ουροποιητικού. Επιπλέον, οι χαμηλές συγκεντρώσεις μαγνησίου μπορεί να οδηγήσουν σε σπασμό της ουροδόχου κύστης και συχνουρία. Στην παρούσα μελέτη, η ικανοποίηση των ασθενών, που αξιολογήθηκε σε κλίμακα Likert επτά βαθμών, ήταν σημαντικά υψηλότερη μετά τη χορήγηση μαγνησίου. Αυτό μπορεί να εξηγηθεί από τη μείωση της ενόχλησης της ουροδόχου κύστης που σχετίζεται με τον καθετήρα πάνω από ένα μέτριο βαθμό κατά την πρώιμη μετεγχειρητική περίοδο μετά από διουρηθρική εκτομή του όγκου της ουροδόχου κύστης με τη χορήγηση μαγνησίου. Επειδή η ικανοποίηση του ασθενούς σχετίζεται με τα μετεγχειρητικά αποτελέσματα, η αύξηση της ικανοποίησης του ασθενούς μετά τη χορήγηση μαγνησίου μπορεί να είναι ένα σημαντικό όφελος, μαζί με μείωση της δυσφορίας της ουροδόχου κύστης που σχετίζεται με τον καθετήρα πάνω από ένα μέτριο βαθμό. Ως εκ τούτου, θεωρείτε ότι η ικανοποίηση του ασθενούς θα πρέπει να παρακολουθείται εφόσον έχει τοποθετηθεί ουροποιητικός καθετήρας μεγάλης διαμέτρου κατά τη μετεγχειρητική περίοδο. Έγχυση 4 g θειικού μαγνησίου οδήγησε σε συγκέντρωση μαγνησίου στο αίμα μικρότερη από 1,8 mM. Στην παρούσα μελέτη χορηγήθηκαν $4,1 \pm 0,6$ g θειικού μαγνησίου κατά τη διουρηθρική εκτομή του όγκου της ουροδόχου κύστης στην ομάδα μαγνησίου και η συγκέντρωση μαγνησίου στον ορό στην άμεση μετεγχειρητική περίοδο ήταν $1,6 \pm 0,2$

mM. Ως εκ τούτου, η δόση μαγνησίου που χορηγείται σε αυτή τη μελέτη μπορεί να χρησιμοποιηθεί με ασφάλεια για τη διαχείριση της δυσφορίας της ουροδόχου κύστης που σχετίζεται με τον καθετήρα μετά από διουρηθρική εκτομή του όγκου της ουροδόχου κύστης. Ωστόσο, μπορεί να μην έχει επαρκή ισχύ για να ανιχνεύσει τη διαφορά στις σχετιζόμενες με το μαγνήσιο ανεπιθύμητες ενέργειες μεταξύ των ομάδων ελέγχου και μαγνησίου, επειδή αυτή η μελέτη σχεδιάστηκε για την αξιολόγηση της δυσφορίας της ουροδόχου κύστης που σχετίζεται με τον καθετήρα πάνω από ένα μέτριο βαθμό στις 0 ώρες μετεγχειρητικά ως πρωταρχικό αποτέλεσμα. Επιπλέον, είναι σημαντικό να επιβεβαιωθεί η συγκέντρωση μαγνησίου μετά τη διακοπή της ενδοφλέβιας έγχυσης μαγνησίου. Ωστόσο, μετρήθηκε η συγκέντρωση μαγνησίου μόνο μία φορά μετά τη χορήγηση μαγνησίου. Επομένως, η ανησυχία για την ασφάλεια της χορήγησης μαγνησίου πρέπει να ερμηνεύεται προσεκτικά. Διαπιστώθηκε ότι δεν υπήρχαν σημαντικές διαφορές στον μετεγχειρητικό πόνο και στην απαίτηση για οπιοειδή κατά τη διάρκεια μετεγχειρητικών 24 ωρών μεταξύ των δύο ομάδων. Αυτό το αποτέλεσμα μπορεί να οφείλεται, τουλάχιστον εν μέρει, στο χειρουργικό χαρακτηριστικό της διουρηθρικής εκτομής του όγκου της ουροδόχου κύστης. Ο μετεγχειρητικός πόνος που εμφανίζεται σε ασθενείς μετά από διουρηθρική εκτομή του όγκου της ουροδόχου κύστης δεν είναι σοβαρός επειδή η διουρηθρική εκτομή του όγκου της ουροδόχου κύστης είναι μια σχετικά βραχύτερη και λιγότερο επεμβατική μορφή ενδοσκοπικής χειρουργικής. Αν και το μαγνήσιο μείωσε τον οξύ μετεγχειρητικό πόνο και τις απαιτήσεις σε οπιοειδή την πρώτη μετεγχειρητική ημέρα μεταξύ των ασθενών μετά από χειρουργική επέμβαση κάτω άκρων, η χορήγηση μαγνησίου δεν μείωσε σημαντικά τον μετεγχειρητικό πόνο και τις ανάγκες σε οπιοειδή στην παρούσα μελέτη. Επιπλέον, η διάρκεια της επέμβασης και οι απαιτήσεις για οπιοειδή είναι σχετικά μικρότερες στη διουρηθρική εκτομή του όγκου της ουροδόχου κύστης σε σχέση με άλλες γενικές χειρουργικές επεμβάσεις. Επιπλέον, στις μετεγχειρητικές 0 ώρες, μόνο 12 ασθενείς παρουσίασαν σοβαρή ενόχληση της ουροδόχου κύστης που σχετίζεται με τον καθετήρα στην παρούσα μελέτη. Αυτές οι περιπτώσεις επιλύθηκαν μέσα σε 10 λεπτά με τη χορήγηση τραμαδόλης. Στην παρούσα μελέτη, αξιολογήθηκε η συχνότητα εμφάνισης δυσφορίας της ουροδόχου κύστης που σχετίζεται με τον καθετήρα πάνω από ένα μέτριο βαθμό ανάλογα με το φύλο. Η συχνότητα εμφάνισης δυσφορίας της ουροδόχου κύστης που σχετίζεται με τον καθετήρα

πάνω από ένα μέτριο βαθμό στις 0 ώρες μετεγχειρητικά ήταν σημαντικά χαμηλότερη στην ομάδα μαγνησίου σε σχέση με την ομάδα ελέγχου στους άνδρες ασθενείς. Ωστόσο, η συχνότητα της δυσφορίας της ουροδόχου κύστης που σχετίζεται με τον καθετήρα πάνω από ένα μέτριο βαθμό στις 0 ώρες μετεγχειρητικά δεν ήταν σημαντικά διαφορετική μεταξύ των δύο ομάδων σε γυναίκες ασθενείς, αν και ήταν πολύ χαμηλότερη στην ομάδα μαγνησίου από ό,τι στην ομάδα ελέγχου. Ωστόσο, το φύλο δεν φαίνεται να επηρεάζει την επίδραση της χορήγησης μαγνησίου στη δυσφορία της ουροδόχου κύστης που σχετίζεται με τον καθετήρα, επειδή δεν υπήρξε σημαντική αλληλεπίδραση μεταξύ του φύλου και του μαγνησίου στη συχνότητα εμφάνισης δυσφορίας της ουροδόχου κύστης που σχετίζεται με τον καθετήρα. Από όσο γνωρίζουμε, αυτή είναι η πρώτη μελέτη που αξιολογεί τη συσχέτιση της χορήγησης μαγνησίου και της μετεγχειρητικής δυσφορίας της ουροδόχου κύστης που σχετίζεται με τον καθετήρα. Η μελέτη έχει αρκετούς περιορισμούς. Αρχικά, χορηγήθηκε θειικό μαγνήσιο σε δόση φόρτισης 50 mg/h για 15 λεπτά αμέσως μετά την επαγωγή της αναισθησίας και σε συνεχή έγχυση 15 mg. kg⁻¹.h⁻¹ κατά τη διάρκεια της διεγχειρητικής περιόδου. Αν και αυτή η δόση φόρτισης και η συνεχής έγχυση μαγνησίου είχαν ευεργετική επίδραση στην πρόληψη της ενόχλησης της ουροδόχου κύστης που σχετίζεται με τον καθετήρα πάνω από ένα μέτριο βαθμό, δεν επιβεβαιώθηκε εάν αυτή η δόση ήταν η βέλτιστη για την πρόληψη της δυσφορίας της ουροδόχου κύστης που σχετίζεται με τον καθετήρα. Δεύτερον, χορηγήθηκε μαγνήσιο αμέσως μετά την ολοκλήρωση της εισαγωγής στην αναισθησία και μέχρι την ολοκλήρωση της διαδικασίας. Δεν επιβεβαιώθηκε εάν αυτός ο χρόνος χορήγησης μαγνησίου ήταν ο βέλτιστος για την πρόληψη της μετεγχειρητικής δυσφορίας της ουροδόχου κύστης που σχετίζεται με τον καθετήρα. Τρίτον, αν και η ποιοτική μέθοδος για την αξιολόγηση της δυσφορίας της ουροδόχου κύστης που σχετίζεται με τον καθετήρα έχει χρησιμοποιηθεί σε διάφορες προηγούμενες μελέτες, η διαφορά μεταξύ ήπιου και μέτριου βαθμού δυσφορίας της ουροδόχου κύστης που σχετίζεται με τον καθετήρα μπορεί είναι υποκειμενική και η εκτίμηση του αποτελέσματος της θεραπείας μπορεί, τουλάχιστον εν μέρει, να επηρεαστεί από τις διαφορικές κατανομές αυτών των δύο κατηγοριών στο μαγνήσιο και της ομάδας ελέγχου. Τέλος, αυτή η μελέτη διεξήχθη σε ένα μόνο κέντρο. Επιπλέον, αποκλείστηκαν οι ασθενείς ASA III ή IV. Σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια ή καρδιακή νόσο, το

μαγνήσιο πρέπει να χορηγείται με προσοχή γιατί μπορεί να αυξηθούν οι επιπλοκές που σχετίζονται με το μαγνήσιο.

Στο άρθρο των Toleska et al. (2022) [48], παρουσιάζεται μια ελεγχόμενη τυχαιοποιημένη μελέτη σχετικά με την πολυτροπική αναλγησία.

Σε αυτήν την μελέτη εντάχθηκαν 120 ασθενείς. Ταξινομήθηκαν ως ASA 1 και 2 και είχαν προγραμματιστεί για λαπαροσκοπική χολοκυστεκτομή. Πριν από την εισαγωγή της αναισθησίας, οι ασθενείς χωρίστηκαν τυχαία σε τρεις ομάδες. Σε όλους τους ασθενείς, η εισαγωγή σε γενική αναισθησία συνίστατο στη χορήγηση μιδαζολάμης στα 0,04 mg/kg, φαιντανύλης σε 0,002 mg/kg, 2 mg/kg προποφόλης και 0,6 mg/kg βρωμιούχου ροκουρόνιου. Στην ομάδα 1 ή στην ομάδα λιδοκαΐνης (LG), 40 ασθενείς έλαβαν λιδοκαΐνη σε δόση 1 mg/kg κατά την εισαγωγή σε γενική αναισθησία μετά τη μιδαζολάμη και μετά τη διασωλήνωση έλαβαν συνεχή ενδοφλέβια έγχυση λιδοκαΐνης στα 2 mg/kg/ώρα. Στην Ομάδα 2 ή στην ομάδα κεταμίνης (KG), 40 ασθενείς έλαβαν κεταμίνη σε δόση 0,5 mg/kg κατά την εισαγωγή σε γενική αναισθησία μετά από προποφόλη. Στην Ομάδα 3 ή στην ομάδα θειικού μαγνησίου ($MgSO_4$), 40 ασθενείς έλαβαν συνεχή ενδοφλέβια έγχυση θειικού μαγνησίου σε δόση 1,5 gr/kg μετά τη διασωλήνωση. Κατά τη διάρκεια της χειρουργικής επέμβασης, όλοι οι ασθενείς έλαβαν μια επιπλέον κλασματοποιημένη δόση bolus φαιντανύλης $0,5^{-1}$ mg/kg, η οποία εγχύθηκε για τον έλεγχο της αρτηριακής πίεσης και του καρδιακού ρυθμού εντός 20% από την αρχική τιμή. Μετά την επέμβαση, όλοι οι ασθενείς μεταφέρθηκαν στην ανάνηψη. Ο χρόνος άφιξης στην ανάνηψη ορίστηκε ως μηδέν (0) ώρα μετεγχειρητικά. Η ένταση του μετεγχειρητικού πόνου εκτιμήθηκε χρησιμοποιώντας μια βαθμολογία VAS κατά την ηρεμία και κατά τον βήχα, με αξιολόγηση στις 1, 4, 8, 12 και 24 ώρες, μετεγχειρητικά. Σε ασθενείς με βαθμολογία VAS άνω του 4, χορηγήθηκαν 100 mg κετονάλης, ενώ σε ασθενείς με βαθμολογία VAS άνω του 7, χορηγήθηκαν 100 mg τραμαδόλης. Παρακολουθήθηκαν οι ασθενείς που είχαν ακόμα πόνο μετά τη λήψη αναλγητικού και ως αναλγητική θεραπεία διάσωσης χρησιμοποιήθηκε παρακεταμόλη σε 1 γραμμάριο. Μετρήθηκε επίσης η συνολική ποσότητα φαιντανύλης που χορηγήθηκε σε όλες τις ομάδες.

Τις πρώτες 24 ώρες μετά τη χειρουργική επέμβαση, τα άτομα εξετάστηκαν για την ένταση του πόνου που ένιωθαν, χρησιμοποιώντας την κλίμακα VAS, σε ηρεμία και όταν έβηχαν. Η ένταση του πόνου κατά την ανάπαυση και κατά τον βήχα ήταν το πρωταρχικό αποτέλεσμα. Την 1η ώρα, μετεγχειρητικά σε ηρεμία, τα άτομα στην ομάδα λιδοκαΐνης είχαν την υψηλότερη μέση βαθμολογία στην κλίμακα VAS ($5,70 \pm 1,7$), ακολουθούμενα από την ομάδα μαγνησίου ($5,27 \pm 1,8$) και στη συνέχεια από την ομάδα κεταμίνης ($4,95 \pm 2,5$). Μια στατιστικά σημαντική διαφορά στη βαθμολογία πόνου VAS δεν επιβεβαιώθηκε μεταξύ των ασθενών από τις τρεις ομάδες, μία ώρα μετά την επέμβαση και όταν έβηχαν ($p > 0,05$). Οι ασθενείς στις ομάδες λιδοκαΐνης, κεταμίνης και μαγνησίου είχαν παρόμοια βαθμολογία στην κλίμακα VAS ($6,72 \pm 1,6$, $6,15 \pm 2,2$, $6,4 \pm 1,9$, αντίστοιχα). Για μια περίοδο 4 ωρών μετά την επέμβαση, η κλίμακα VAS έδειξε υψηλότερες βαθμολογίες σε ασθενείς που έλαβαν μαγνήσιο ($3,55 \pm 2,1$), μετά λιδοκαΐνη ($3,5 \pm 1,8$) και στη συνέχεια κεταμίνη ($3,15 \pm 2,9$).), αλλά χωρίς επιβεβαιωμένη στατιστική σημασία ($p = 0,22$). Παρατηρήθηκαν οι ακόλουθες βαθμολογίες VAS την 4η μετεγχειρητική ώρα, κατά τον βήχα: λιδοκαΐνη ($4,60 \pm 2,1$), μαγνήσιο ($4,5 \pm 2,2$) και κεταμίνη ($4,12 \pm 3,2$). Οκτώ ώρες μετά την επέμβαση, σε ηρεμία και βήχα, δεν καταγράφηκε σημαντική διαφορά στην ένταση του πόνου μεταξύ των ασθενών και στις τρεις ομάδες που αναλύθηκαν. Σε κατάσταση ηρεμίας, η βαθμολογία VAS για την ομάδα λιδοκαΐνης ήταν $2,70 \pm 2,04$, για την ομάδα κεταμίνης, $2,78 \pm 1,8$ και για την ομάδα μαγνησίου $2,73 \pm 1,8$. Κατά τον βήχα, η βαθμολογία VAS ήταν ελαφρώς υψηλότερη σε $3,55 \pm 2,2$ για την ομάδα λιδοκαΐνης, $3,37 \pm 2,2$ για την ομάδα κεταμίνης και $3,65 \pm 1,9$ για την ομάδα μαγνησίου. Στις 12 ώρες μετά το χειρουργείο σε ηρεμία, οι ασθενείς από την ομάδα λιδοκαΐνης είχαν την υψηλότερη μέση βαθμολογία VAS ($2,67 \pm 2,2$, ακολουθούμενοι από ασθενείς από την ομάδα κεταμίνης ($2,20 \pm 2,4$) και στη συνέχεια την ομάδα μαγνησίου ($2,05 \pm 1,5$). Κατά τον βήχα, η κλίμακα VAS είχε την υψηλότερη μέση τιμή στην ομάδα λιδοκαΐνης ($3,20 \pm 2,6$), ακολουθούμενη από την ομάδα μαγνησίου ($2,90 \pm 1,9$) και οι χαμηλότερες τιμές ήταν στην ομάδα κεταμίνης ($2,85 \pm 2,4$). Στο τέλος της παρακολούθησης, 24 ώρες μετά την επέμβαση, η βαθμολογία πόνου VAS σε ηρεμία είχε μέση τιμή $2,47 \pm 1,5$ στην ομάδα λιδοκαΐνης, $1,40 \pm 1,8$ στην ομάδα κεταμίνης και $1,77 \pm 1,7$ στην ομάδα μαγνησίου. Σε αυτό το χρονικό σημείο κατά τον βήχα, οι βαθμολογίες πόνου VAS έχουν μέση τιμή 3,40

$\pm 2,1$ στην ομάδα λιδοκαΐνης, $2,65 \pm 2,3$ στην ομάδα κεταμίνης και $2,62 \pm 2,2$ στην ομάδα μαγνησίου.

Στη μελέτη αυτή ακολουθήθηκε η πρόσθετη χορήγηση αναλγητικού (αναλγησία διάσωσης), που ήταν το δευτερεύον αποτέλεσμα. Επιπρόσθετο αναλγητικό χορηγήθηκε σε 32,5% (13 ασθενείς) της ομάδας λιδοκαΐνης, 17,5% (7 ασθενείς) της ομάδας κεταμίνης και 10% (4 ασθενείς) της ομάδας μαγνησίου. Η συχνότερη χορήγηση αναλγητικού στους ασθενείς της ομάδας λιδοκαΐνης σε σύγκριση με τους ασθενείς της ομάδας μαγνησίου επιβεβαιώθηκε ως στατιστικά σημαντική ($p = 0,014$). Μετά τη χορήγηση ενός αναλγητικού, οι ασθενείς επαναξιολογήθηκαν σε κατάσταση ηρεμίας και κατά τον βήχα για την ένταση του πόνου στη βαθμολογία VAS. Μετά τη χορήγηση του αναλγητικού, δεν επιβεβαιώθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά ως προς την ένταση του πόνου μεταξύ των τριών ομάδων που αναλύθηκαν, σε κατάσταση ηρεμίας ($p = 0,46$) και κατά τον βήχα ($p = 0,29$). Σε κατάσταση ηρεμίας, η βαθμολογία VAS είχε μέση βαθμολογία $4,54 \pm 1,1$ στην ομάδα λιδοκαΐνης, $5,0 \pm 1,0$ στην ομάδα κεταμίνης και $5,0 \pm 1,4$ στην ομάδα μαγνησίου. Κατά τον βήχα, η βαθμολογία VAS είχε μέσο όρο βαθμολογίας $5,46 \pm 1,3$ στην ομάδα λιδοκαΐνης, $5,71 \pm 2,4$ στην ομάδα κεταμίνης και $6,0 \pm 1,4$ στην ομάδα μαγνησίου. Το τρίτο ερευνητικό αποτέλεσμα ήταν η μέτρηση της συνολικής ποσότητας φαιτανύλης που χορηγήθηκε κατά την διεγχειρητική περίοδο και στις τρεις ομάδες. Οι ασθενείς από την ομάδα μαγνησίου έλαβαν την υψηλότερη δόση φαιτανύλης κατά τη διάρκεια της επέμβασης ($307,50 \pm 130,4$), ακολουθούμενοι από τους ασθενείς από την ομάδα κεταμίνης ($292,50 \pm 60,5$) και οι ασθενείς από την ομάδα λιδοκαΐνης ($258,75 \pm 60,9$) έλαβαν τη χαμηλότερη δόση φαιτανύλης. Οι δόσεις φεντανύλης που έλαβαν οι ασθενείς κατά τη διάρκεια της επέμβασης και στις τρεις ομάδες δεν ήταν στατιστικά σημαντικές.

Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι οι ασθενείς στην ομάδα της λιδοκαΐνης είχαν τις υψηλότερες βαθμολογίες πόνου στη μετεγχειρητική περίοδο, στην ηρεμία και όταν βήχουν και οι ασθενείς από την ομάδα κεταμίνης είχαν τις χαμηλότερες βαθμολογίες πόνου σε όλες τις εξεταζόμενες περιόδους. Μεταξύ των ασθενών από την ομάδα μαγνησίου οι υψηλότερες βαθμολογίες πόνου καταγράφηκαν 4 ώρες μετά την επέμβαση, σε κατάσταση ηρεμίας και 8 ώρες μετά την επέμβαση όταν βήχανε. Οι ασθενείς στην ομάδα της κεταμίνης είχαν τις υψηλότερες βαθμολογίες πόνου μόνο 8 ώρες μετά την επέμβαση και σε ηρεμία.

Επιπλέον, χορηγήθηκε αναλγητικό σε 32,5 % (13 ασθενείς) της ομάδας λιδοκαΐνης, 17,5 % (7 ασθενείς) της ομάδας κεταμίνης και 10 % (4 ασθενείς) της ομάδας μαγνησίου. Αυτό σημαίνει ότι η αναλγησία διάσωσης δόθηκε περισσότερο στην ομάδα της λιδοκαΐνης και λιγότερο στην ομάδα του μαγνησίου. Οι βαθμολογίες VAS αφού οι ασθενείς έλαβαν αναλγησία διάσωσης ήταν οι υψηλότερες στην ομάδα μαγνησίου και οι χαμηλότερες στην ομάδα λιδοκαΐνης. Οι ασθενείς από την ομάδα του μαγνησίου έλαβαν την υψηλότερη δόση φεντανύλης κατά τη διάρκεια της χειρουργικής επέμβασης ($307,50 \pm 130,4$), ακολουθούμενοι από τους ασθενείς από την ομάδα της κεταμίνης ($292,50 \pm 60,5$). Οι ασθενείς από την ομάδα της λιδοκαΐνης ($258,75 \pm 60,9$) έλαβαν τη χαμηλότερη δόση φαιντανύλης κατά τη διάρκεια της επέμβασης. Ενώ οι ασθενείς από την ομάδα λιδοκαΐνης έλαβαν τις χαμηλότερες δόσεις φαιντανύλης κατά τη διάρκεια της χειρουργικής επέμβασης, είχαν τις υψηλότερες βαθμολογίες πόνου στην ηρεμία και κατά τον βήχα και τις υψηλότερες ανάγκες για αναλγησία διάσωσης στην μετεγχειρητική περίοδο, σε σύγκριση με τις άλλες δύο ομάδες. Το θειικό μαγνήσιο χορηγείται ως αρχική δόση 30 έως 50 mg/kg και ακολουθείται από δόση συντήρησης 6-12 mg/kg/ώρα ως συνεχής έγχυση μέχρι το τέλος της επέμβασης. Οι ασθενείς από όλες τις ομάδες έλαβαν διάφορες δόσεις φαιντανύλης κατά την διεγχειρητική περίοδο, αλλά αυτές εξαρτήθηκαν από την τιμή της αρτηριακής πίεσης και του καρδιακού ρυθμού.

Κεφάλαιο 4 – Συζήτηση

Η αποτελεσματική διαχείριση του μετεγχειρητικού πόνου είναι εξαιρετικής σημασίας, καθώς στην κλινική πράξη έχει σχετιστεί με χειρότερη έκβαση κατά την διαδικασία ανάρρωσης, και μπορεί να δημιουργήσει συνθήκες που να οδηγούν στην εγκατάσταση χρόνιου πόνου [56]. Τα ευρήματα της παρούσας βιβλιογραφικής ανασκόπησης υπογραμμίζουν την ευεργετική δράση από τη χορήγηση θειικού μαγνησίου πάνω στον μετεγχειρητικό πόνο, αλλά και στην μείωση κατανάλωσης οπιοειδών και στην μείωση ανεπιθύμητων ενεργειών, όπως η ναυτία, σε ενήλικες που υποβάλλονται σε χειρουργεία κοιλίας υπό γενική αναισθησία. Στις περισσότερες μελέτες, η ομάδα ελέγχου έλαβε φυσιολογικό ορό και ένα από τα κύρια συμπεράσματα που μπορεί να εξαχθεί από αυτές είναι ότι ο χρόνος χορήγησης μετεγχειρητικής αναλγησίας παρατείνονταν σημαντικά για τις ομάδες θειικού μαγνησίου, σε σχέση με τις ομάδες ελέγχου. Παράλληλα, δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των ομάδων σε ό,τι αφορά διεγχειρητικές επιπλοκές και μετεγχειρητικές παρενέργειες, όπως είναι η υπόταση, η βραδυκαρδία, το μετεγχειρητικό ρίγος, η ναυτία και οι έμετοι.

Προηγούμενες συστηματικές ανασκοπήσεις διερεύνησαν την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια του θειικού μαγνησίου σε διάφορα χειρουργικά πεδία, όπως αυτό της ορθοπεδικής, της καρδιοχειρουργικής και της γενικής χειρουργικής [5,6,13,18,1,9]. Η συστηματική μελέτη και μετά- ανάλυση των Albrecht et al. [6] για την περιεγχειρητική ενδοφλέβια χορήγηση θειικού μαγνησίου, συμφωνεί με τα δεδομένα που απορρέουν από την παρούσα βιβλιογραφική ανασκόπηση, καταδεικνύοντας ότι η χρήση του μπορεί να μειώσει την κατανάλωση οπιοειδών μετεγχειρητικά σε σχέση με τις ομάδες ελέγχου, οδηγώντας στο συμπέρασμα ότι βοηθάει στην μείωση του μετεγχειρητικού πόνου. Ενδιαφέρον παρουσιάζει και το συμπέρασμα στο οποίο καταλήγουν οι ερευνητές, ότι ο τρόπος με τον οποίο χορηγήθηκε το θειικό μαγνήσιο (δόση φόρτισης, έγχυση) δεν είχε στατιστικά σημαντική επίδραση στα αποτελέσματα. Στην μελέτη τους καταλήγουν ότι μία δόση φόρτισης, η οποία κυμαίνεται μεταξύ 40 και 50 mg.kg⁻¹ είναι αρκετή για να μειώσει

την μετεγχειρητική κατανάλωση μορφίνης. Το αποτέλεσμα αυτό συμφωνεί τόσο με τα αποτελέσματα της παρούσας βιβλιογραφικής ανασκόπησης, όσο και με το αποτέλεσμα της τυχαιοποιημένης, ελεγχόμενης μελέτης των Tan et al. [46], που έδειξαν ότι μία μεγαλύτερη δόση φόρτισης θειικού μαγνησίου (50 mg.kg σε 20 ml φυσιολογικού ορού για 5 λεπτά, ακολουθούμενη από έγχυση 30 mg.kg σε 20 ml φυσιολογικού ορού για μία ώρα) είναι αποτελεσματικότερη τόσο για την αντιμετώπιση του πόνου, όσο και για την αιμοδυναμική σταθερότητα των ασθενών, σε σχέση με μικρότερη δόση θειικού μαγνησίου (30 mg.kg σε 20 ml φυσιολογικού ορού για 5 λεπτά, ακολουθούμενη από 15 mg.kg σε 20 ml φυσιολογικού ορού ως συνεχής έγχυση για μία ώρα).

Παρ' όλα αυτά, πρέπει να σημειωθεί ότι μεγαλύτερη δόση θειικού μαγνησίου έχει σχετιστεί με μεγαλύτερες πιθανότητες εμφάνισης βραδυκαρδίας και υπότασης [6]. Στην πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση των Ancu et al. [57], η οποία εστίασε στη δράση του θειικού μαγνησίου στα χειρουργεία κοιλίας, αναφέρεται ότι δύο εκ των μελετών που συμπεριέλαβαν, δοκίμασαν μικρότερες δόσεις. Στη μία περίπτωση συνταγογράφησαν 5 mg.kg⁻¹ και 7,5 mg.kg⁻¹ για λαπαροσκοπική χολοκυστεκτομή και στην δεύτερη περίπτωση 3 mg.kg⁻¹ MgSO₄ για ανοικτή χολοκυστεκτομή. Στα συμπεράσματα της συστηματικής ανασκόπησης αναφέρεται ότι ακόμα και σε μικρότερη δοσολογία, οι ομάδες που έλαβαν θειικό μαγνήσιο είχαν καλύτερη διαχείριση στο μετεγχειρητικό πόνο, ενώ δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στην εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών, σε σχέση με τις ομάδες ελέγχου.

Στην μετά- ανάλυση των De Oliveira et al. [18] σημειώνεται ότι το θειικό μαγνήσιο συνέβαλε στην μείωση του μετεγχειρητικού πόνου και στην μειωμένη χρήση οπιοειδών, και στην μειωμένη συχνότητα εμφάνισης μετεγχειρητικού ρίγους, σε σχέση με τις ομάδες ελέγχου. Η συστηματική ανασκόπηση εξέτασε διάφορα είδη επεμβάσεων υπό γενική αναισθησία. Μία ακόμα συστηματική ανασκόπηση, αυτή των Guo et al. [13] επιβεβαίωσε ότι η χρήση MgSO₄ μειώνει την κατανάλωση αναλγησίας και τα μετεγχειρητικά σκορ πόνου, χωρίς να αυξάνει τις ανεπιθύμητες ενέργειες. Αξίζει να σημειωθεί, όμως, ότι παλαιότερη μελέτη, του 2007, αναφέρεται ότι το θειικό μαγνήσιο δεν είναι τόσο αποτελεσματικό [5]. Στην παρούσα ανασκόπηση, τα αποτελέσματα είναι θετικά ως προς την χρήση θειικού μαγνησίου, αλλά ενδεχομένως η διαφορά να οφείλεται στον σαφώς

μικρότερο πληθυσμό που αναλύθηκε στην παρούσα ανασκόπηση, όπως και στο γεγονός ότι συμπεριλήφθηκαν διάφοροι τύποι χειρουργικών επεμβάσεων, γεγονός που συμβάλλει στην αύξηση της ανομοιογένειας, η οποία με τη σειρά της προκαλεί δυσκολία στη γενίκευση των συμπερασμάτων. Τα θετικά αποτελέσματα, όμως, σειράς κλινικών μελετών, όπως και τα αποτελέσματα της πρόσφατης συστηματικής ανασκόπησης των Ainci et al. [57], η οποία εστίασε στα χειρουργεία κοιλίας υπό γενική αναισθησία και έχει συνολικό αριθμό πληθυσμού 1762 άτομα, από 31 κλινικές δοκιμές, συντείνουν στην επιστημονική θεμελίωση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας του θειικού μαγνησίου.

Οι Kawakami et al. [58] μελέτησαν την επίδραση του θειικού μαγνησίου πάνω στο μετεγχειρητικό ρίγος, συγκρίνοντας τα δεδομένα από 64 κλινικές δοκιμές, οι οποίες επιστρατεύσαν 4.303 ασθενείς. Το ρίγος μπορεί να επιμείνει πάρα τις προσπάθειες που καταβάλλονται για να αποφευχθεί η υποθερμία. Στην μελέτη τους αναφέρεται ότι οι αυξημένες ανάγκες για οξυγόνο, μπορεί να οδηγήσουν σε αύξηση του διοξειδίου του άνθρακα στην κυκλοφορία, γεγονός που μπορεί να οδηγήσει σε ισχαιμία του μυοκαρδίου. Εφόσον το μαγνήσιο δρα ως αναστολέας του ασβεστίου, προκαλώντας αγγειοδιαστολή και προκαλεί την παραγωγή αγγειοδιασταλτικών προσταγλανδινών, διαθέτει αντισπασμωδικές ιδιότητες και μπορεί να μειώσει την ουδό πρόκλησης ρίγους στους ασθενείς. Η μελέτη αυτή επιβεβαιώνει την θετική επίδραση του θειικού μαγνησίου στην πρόληψη της συγκεκριμένης ανεπιθύμητης ενέργειας, θέτοντας αυτόν τον μηχανισμό δράσης της στο μετεγχειρητικό πλαίσιο, ο οποίος είχε μελετηθεί και καταγραφεί από τους Wadhwa et al. [59], το 2005, εκτός χειρουργικού πλαισίου.

Τέλος, στο άρθρο *“Pain management after elective craniotomy. A systematic review with procedure-specific postoperative pain management (PROSPECT) recommendations”* υπάρχουν πληροφορίες μεταξύ άλλων και για τον ρόλο του μαγνησίου στην διαχείριση του μετεγχειρητικού πόνου στις κρανιοτομές.

Μια ανασκόπηση των τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων μελετών και των συστηματικών ανασκοπήσεων και μετα-αναλύσεων που δημοσιεύθηκαν στα αγγλικά μεταξύ Ιανουαρίου 2010 και Ιουνίου 2021 για την αξιολόγηση της αναλγησίας μετά από κρανιοτομή

πραγματοποιήθηκε χρησιμοποιώντας βάσεις δεδομένων MEDLINE (PubMed), EMBASE και COCHRANE. Πρωταρχικό αποτέλεσμα ήταν οι βαθμολογίες έντασης πόνου. Σε αυτήν την ανασκόπηση, μια αλλαγή μεγαλύτερη από 10 mm από 100 mm στην οπτική αναλογική κλίμακα (VAS) ή μεγαλύτερη από 1 στα 10 σε μια αριθμητική βαθμολογία αξιολόγησης (NRS) θεωρήθηκε κλινικά σχετική. Αυτή η αλλαγή έχει προταθεί ως «ελάχιστη κλινικά σημαντική διαφορά» για τη διαχείριση του οξέος πόνου. Τα δευτερεύοντα αποτελέσματα αφορούσαν σωρευτικές απαιτήσεις οπιοειδών 24ώρου, άλλη συμπληρωματική χρήση αναλγητικών, ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με οπιοειδή και αποτελέσματα που σχετίζονται με τον ασθενή. Έγιναν συστάσεις σύμφωνα με τη μεθοδολογία PROSPECT. Μια αναλγητική παρέμβαση πρέπει να αποδειχθεί επωφελής σε τουλάχιστον δύο τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές που θα συνιστώνται. Επιπλέον, για να διασφαλιστεί η κλινική συνάφεια, αξιολογείται η συνάφεια με την τρέχουσα περιεγχειρητική πρακτική. Ομοίως, αξιολογείται εάν η αναλγητική παρέμβαση θα βελτιώνει την μετεγχειρητική ανακούφιση από τον πόνο όταν προστεθεί στο «βασικό αναλγητικό σχήμα» ή θα ήταν επωφελής εάν αυτό το σχήμα δεν είναι δυνατό ή αντενδείκνυται. Οι επιδράσεις της παρακεταμόλης και των ΜΣΑΦ που μειώνουν την χρήση των οπιοειδών (που ονομάζονται «βασικό αναλγητικό σχήμα») περιγράφονται καλά για ένα ευρύ φάσμα χειρουργικών επεμβάσεων. Η ομάδα PROSPECT αξιολογεί εάν η προσθήκη μιας αναλγητικής παρέμβασης θα βελτιώνει περαιτέρω την ανακούφιση από τον πόνο όταν συνδυάζεται με απλά, αποτελεσματικά, μη οπιοειδή αναλγητικά. Επιπλέον, λαμβάνεται υπόψη η ισορροπία μεταξύ της επεμβατικότητας της αναλγητικής τεχνικής και των συνεπειών του μετεγχειρητικού πόνου και η ισορροπία μεταξύ της αναλγητικής αποτελεσματικότητας και του προφίλ ανεπιθύμητων ενεργειών της αναλγητικής τεχνικής. Η ομάδα εργασίας PROSPECT εξέτασε τις προτεινόμενες συστάσεις καθώς και τα στοιχεία που περιλαμβάνονται και χρησιμοποιήθηκε μια τροποποιημένη προσέγγιση Delphi. Έγιναν πέντε ερωτήσεις στην ομάδα εργασίας για κάθε σύσταση: (1) Είναι η συνιστώμενη παρέμβαση κλινικά σχετική; (2) Προσθέτει στη «βασική αναλγητική τεχνική»; (3) Η ισορροπία μεταξύ αποτελεσματικότητας και ανεπιθύμητων ενεργειών επιτρέπει τη σύσταση; (4) Η ισορροπία μεταξύ της επεμβατικότητας της αναλγητικής παρέμβασης και του βαθμού πόνου μετά την επέμβαση επιτρέπει τη σύσταση; (5) Είναι κατάλληλοι οι λόγοι για τους οποίους δεν συνιστάται μια αναλγητική παρέμβαση;

Μια ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο κλινική δοκιμή διερεύνησε την διεγχειρητική χορήγηση θειικού μαγνησίου (MgSO_4) 50 mg/kg bolus ακολουθούμενη από συνεχή έγχυση 25 mg/kg την ώρα και έδειξε μειωμένους βαθμούς πόνου και χαμηλότερες απαιτήσεις σε οπιοειδή κατά την παραμονή στη ΜΕΘ στην πρώτη μετεγχειρητική εικοσιτετράωρη περίοδο. Ανεπιθύμητες ενέργειες δεν παρατηρήθηκαν.

Οι περιορισμοί αυτής της ανασκόπησης σχετίζονται με αυτούς των μελετών που περιλαμβάνονται. Υπήρχε σημαντική ετερογένεια μεταξύ των μελετών όσον αφορά τα δοσολογικά σχήματα, τις μεθόδους χορήγησης, τη χρήση βασικών αναλγητικών στις ομάδες ελέγχου και τα χρονικά σημεία μέτρησης του πόνου. Οι τυχαίοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές περιλάμβαναν αξιολογημένο πόνο σε διαφορετικά χρονικά διαστήματα και αναμένονταν από τους ασθενείς να κατανοήσουν και να αξιολογήσουν τον πόνο τους. Ασθενείς με έκπτωση του κεντρικού νευρικού συστήματος από επιπλοκές που σχετίζονται με την επέμβαση αντιμετωπίστηκαν με επανεγχείρηση και έτσι αποκλείστηκαν. Καθώς πολλές από τις μελέτες που συμπεριλήφθηκαν έπασχαν από μικρό μέγεθος δείγματος, είναι δύσκολο να εξαχθούν ασφαλή συμπεράσματα σχετικά με το προφίλ παρενεργειών των προτεινόμενων παρεμβάσεων. Οι περισσότερες μελέτες δεν περιλάμβαναν βασικά αναλγητικά (παρακεταμόλη και ΜΣΑΦ) καθιστώντας ασαφές εάν μια αποτελεσματική παρέμβαση θα παρέμενε αποτελεσματική εάν χορηγούνταν βασική αναλγησία. Επιπλέον, παρόλο που η πρωτοβουλία PROSPECT προωθεί πολυτροπικές, χωρίς οπιοειδή αναλγητικές στρατηγικές και σύγχρονη περιεγχειρητική φροντίδα, μόνο λίγες μελέτες εφάρμοσαν πραγματικά πολυτροπικά αναλγητικά σχήματα ή ανέφεραν την εφαρμογή πρωτοκόλλων ενισχυμένης αποκατάστασης (ERAS).

4.1 Περιορισμοί και Μελλοντικές Κατευθύνσεις

Το θειικό μαγνήσιο μπορεί να είναι ένα αποτελεσματικό συμπληρωματικό φάρμακο για την περιεγχειρητική αναλγησία, σε ενήλικους. Τα αποτελέσματα της παρούσας βιβλιογραφικής ανασκόπησης, παρ' όλα αυτά, έχουν περιορισμούς, οι οποίοι οφείλονται

στον περιορισμένο αριθμό μελετών, που συμπεριλήφθηκαν στην μελέτη, και των διαθέσιμων δεδομένων. Η ετερογένεια μεταξύ των πληθυσμών μελέτης είναι ένα ακόμα στοιχείο, που μπορεί να συμβάλλει στην δυσκολία γενίκευσης των συμπερασμάτων, η οποία οφείλεται κυρίως στο είδος των χειρουργικών επεμβάσεων που συμπεριλήφθηκαν.

Επιπλέον, η ακριβής δοσολογία που μπορεί να υποκαταστήσει μέρος οπιοειδών ή άλλων αναισθητικών και αναλγητικών φαρμάκων, δεν έχει πλήρως αποσαφηνιστεί, με συνέπεια να παρατηρείται ανομοιογένεια ανάμεσα στις μελέτες. Συγκεκριμένα, τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης αφήνουν ανοικτό το ερώτημα για την αποτελεσματική δόση, επειδή δύο έρευνες φέρνουν στο προσκήνιο την ευεργετική επίδραση του $MgSO_4$, ξεκινώντας με αντιδιαμετρικά αντίθετες στρατηγικές. Συγκεκριμένα, η μία ανέφερε ότι η υψηλότερη δοσολογία θειικού μαγνησίου έχει καλύτερα αποτελέσματα (συγκρίνοντας δύο διαφορετικές δοσολογίες $MgSO_4$) και η άλλη έδειξε ότι το επιθυμητό αποτέλεσμα μπορεί να επέλθει και με πολύ χαμηλότερη δοσολογία, από αυτή που συνηθίζεται. Αυτή η διαφορά που εντοπίστηκε στα πλαίσια της βιβλιογραφικής ανασκόπησης δεν επιτρέπει να εξαχθούν ασφαλή συμπεράσματα και προτείνεται επιπλέον έρευνα, τόσο για την δοσολογία, όσο και για τον τρόπο χορήγησης του θειικού μαγνησίου.

Κεφάλαιο 5 – Συμπεράσματα

Το ενδοφλέβιο μαγνήσιο έχει θέση στην αντιμετώπιση του οξέος μετεγχειρητικού πόνου και είναι αρκετά χρήσιμο ως συμπληρωματικό φάρμακο στα πλαίσια μιας πολυτροπικής αναλγησίας. Μπορεί να μειώσει τον πόνο και την χρήση των οπιοειδών και κατ' επέκταση και τις ανεπιθύμητες ενέργειές τους και ενισχύει την δράση άλλων αναλγητικών φαρμάκων όταν βρίσκεται σε συνδυασμό μαζί τους.

Είναι σημαντικό ότι δεν έχουν παρατηρηθεί ανεπιθύμητες δράσεις στις παραπάνω μελέτες, ακόμα και όταν σε μερικούς ασθενείς το μαγνήσιο ξεπέρασε την φυσιολογική του ποσότητα στον ορό ενώ δεν επηρεάζει και την αιμοδυναμική σταθερότητα του ασθενούς, μια χρήσιμη ιδιότητα για την αναισθησία.

Οι παραπάνω μελέτες έδειξαν επίσης ότι μια δόση πριν την έναρξη της επέμβασης και σε μερικές περιπτώσεις και μια μικρότερη δόση στην συνέχεια σε συνεχή έγχυση είναι ένας καλός τρόπος χορήγησης ενδοφλέβια του μαγνησίου ενώ υπάρχει και συμφωνία ως την προτεινόμενη δόση των 30-50 mg/kg bolus και 6-25 mg/kg/h σε συνεχή έγχυση.

Βιβλιογραφία

- [1]. Shin HJ, Na HS, Do SH. Magnesium and Pain. *Nutrients*. 2020;12(8):2184. Published 2020 Jul 23. doi:10.3390/nu12082184
- [2]. Banerjee S., Jones S. *Magnesium as an Alternative or Adjunct to Opioids for Migraine and Chronic Pain: A Review of the Clinical Effectiveness and Guidelines*. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; Ottawa, ON, Canada: 2017
- [3]. Woolf C.J., Thompson S.W. The induction and maintenance of central sensitization is dependent on N-methyl-D-aspartic acid receptor activation; implications for the treatment of post-injury pain hypersensitivity states. *Pain*. 1991;44:293–299. doi: 10.1016/0304-3959(91)90100-C.
- [4]. Paoletti P., Neyton J. NMDA receptor subunits: Function and pharmacology. *Curr. Opin. Pharmacol.* 2007;7:39–47. doi: 10.1016/j.coph.2006.08.011
- [5]. Lysakowski C, Dumont L, Czarnetzki C, Tramèr MR. Magnesium as an adjuvant to postoperative analgesia: a systematic review of randomized trials. *Anesth Analg.* 2007;104(6):. doi:10.1213/01.ane.0000261250.59984.cd
- [6]. 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
- [7]. Beckham T. Perioperative Use of Intravenous Magnesium Sulfate to Decrease Postoperative Pain. *J Anesth Intensive Care Med*, 2020;10: (3)
- [8]. Cavalcanti IL, de Lima FLT, da Silva MJS, et al. Use Profile of Magnesium Sulfate in Anesthesia in Brazil. *Front Pharmacol.* 2019;10:429. Available at: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphar.2019.00429>. Access date September 29, 2023.
- [9]. Aytuluk H, Gultekin A, Saracoglu K. Comparison of intraarticular bupivacaine-dexmedetomidine and bupivacaine-magnesium sulfate for postoperative

- analgesia in arthroscopic meniscectomy: a randomized controlled clinical trial. *Hippokratia*. 2019;23:51–7
- [10]. Oh TK, Chung SH, Park J, et al. Effects of perioperative magnesium sulfate administration on postoperative chronic knee pain in patients undergoing total knee arthroplasty: a retrospective evaluation. *J Clin Med*. 2019;8:2231.
- [11]. Soleimanpour H, Aghamohammadi D, Ghaffarzad A, et al. Novel treatment in refractory tic douloureux. *J Clin Anesth*. 2014;26:495–6.
- [12]. Soleimanpour H, Imani F, Dolati S, et al. Management of pain using Magnesium Sulphate: a narrative review. *Postgrad Med*. 2022;134:260–6.
- [13]. Guo BL, Lin Y, Hu W, et al. Effects of systemic magnesium on post-operative analgesia: is the current evidence strong enough? *Pain Physician*. 2015;18:405–18.
- [14]. Latremoliere A., Woolf C.J. Central sensitization: A generator of pain hypersensitivity by central neural plasticity. *J. Pain*. 2009;10:895–926. doi: 10.1016/j.jpain.2009.06.012.
- [15]. Hansen K.B., Yi F., Perszyk R.E., Menniti F.S., Traynelis S.F. NMDA Receptors in the Central Nervous System. *Methods Mol. Biol*. 2017;1677:1–80. doi: 10.1007/978-1-4939-7321-7_1.
- [16]. Yaksh T.L. Calcium channels as therapeutic targets in neuropathic pain. *J. Pain*. 2006;7:S13–S30. doi: 10.1016/j.jpain.2005.09.007
- [17]. 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
- [18]. de Oliveira, Gildasio S. JR; Castro-Alves, Lucas J.; Khan, Jamil H.; McCarthy, Robert J.. Perioperative Systemic Magnesium to Minimize Postoperative Pain: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Survey of Anesthesiology* 2016;60(4): 166-167, | DOI: 10.1097/01.sa.0000484830.86596.0d

- [19]. Do S.H. Magnesium: A versatile drug for anesthesiologists. *Korean J. Anesthesiol.* 2013;65:4–8. doi: 10.4097/kjae.2013.65.1.4
- [20]. Shafi S., Collinsworth A.W., Copeland L.A., Ogola G.O., Qiu T., Kouznetsova M., Liao I.-C., Mears N., Pham A.T., Wan G.J., et al. Association of Opioid-Related Adverse Drug Events With Clinical and Cost Outcomes Among Surgical Patients in a Large Integrated Health Care Delivery System. *JAMA Surg.* 2018;153:757–763. doi: 10.1001/jamasurg.2018.1039
- [21]. Hauser W., Schug S., Furlan A.D. The opioid epidemic and national guidelines for opioid therapy for chronic noncancer pain: A perspective from different continents. *Pain Rep.* 2017;2:e599. doi: 10.1097/PR9.0000000000000599
- [22]. Mir H.R., Miller A.N., Obremskey W.T., Jahangir A.A., Hsu J.R. Confronting the Opioid Crisis: Practical Pain Management and Strategies: AOA 2018 Critical Issues Symposium. *J. Bone Jt. Surg. Am.* 2019;101:e126. doi: 10.2106/JBJS.19.00285
- [23]. Humphreys K. Avoiding globalisation of the prescription opioid epidemic. *Lancet.* 2017;390:437–439. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31918-9.
- [24]. Quinlan J., Rann S., Bastable R., Levy N. Perioperative opioid use and misuse. *Clin. Med.* 2019;19:441–445. doi: 10.7861/clinmed.2019.0227
- [25]. Glare P., Aubrey K.R., Myles P.S. Transition from acute to chronic pain after surgery. *Lancet.* 2019;393:1537–1546. doi: 10.1016/S0140-6736(19)30352-6
- [26]. Chen C., Tao R. The Impact of Magnesium Sulfate on Pain Control after Laparoscopic Cholecystectomy: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Studies. *Surg. Laparosc. Endosc. Percutaneous Tech.* 2018;28:349–353. doi: 10.1097/SLE.0000000000000571
- [27]. Peng Y.N., Sung F.C., Huang M.L., Lin C.L., Kao C.H. The use of intravenous magnesium sulfate on postoperative analgesia in orthopedic surgery: A systematic review of randomized controlled trials. *Medicine.* 2018;97:e13583. doi: 10.1097/MD.00000000000013583

- [28]. Bujalska-Zadrozny M., Tatarkiewicz J., Kulik K., Filip M., Naruszewicz M. Magnesium enhances opioid-induced analgesia—What we have learnt in the past decades? *Eur. J. Pharm. Sci.* 2017;99:113–127. doi: 10.1016/j.ejps.2016.11.020
- [29]. El Mourad M.B., Arafa S.K. Effect of intravenous versus intraperitoneal magnesium sulfate on hemodynamic parameters and postoperative analgesia during laparoscopic sleeve gastrectomy-A prospective randomized study. *J. Anaesthesiol. Clin. Pharmacol.* 2019;35:242–247. doi: 10.4103/joacp.JOACP_208_18
- [30]. Jabbour H., Jabbour K., Abi Lutfallah A., Abou Zeid H., Nasser-Ayoub E., Abou Haidar M., Naccache N. Magnesium and Ketamine Reduce Early Morphine Consumption After Open Bariatric Surgery: A Prospective Randomized Double-Blind Study. *Obes. Surg.* 2019;30:1452–1458. doi: 10.1007/s11695-019-04317-1
- [31]. Kizilcik N., Koner O. Magnesium Sulfate Reduced Opioid Consumption in Obese Patients Undergoing Sleeve Gastrectomy: A Prospective, Randomized Clinical Trial. *Obes. Surg.* 2018;28:2783–2788. doi: 10.1007/s11695-018-3243-7
- [32]. Puch Oernskov M, Gaspar Santos S, Sohail Asghar M, Wildgaard K. Is intravenous magnesium sulphate a suitable adjuvant in postoperative pain management? - A critical and systematic review of methodology in randomized controlled trials. *Scand J Pain.* 2022;23(2):251-267. Published 2022 Dec 7. doi:10.1515/sjpain-2022-0048
- [33]. Murphy JD, Paskaradevan J, Eisler LL, et al. Analgesic efficacy of continuous intravenous magnesium infusion as an adjuvant to morphine for postoperative analgesia: a systematic review and meta-analysis. *Middle East J Anaesthesiol.* 2013;22(1):11-20.
- [34]. Ryu J.H., Sohn I.S., Do S.H. Controlled hypotension for middle ear surgery: A comparison between remifentanyl and magnesium sulphate. *Br. J. Anaesth.* 2009;103:490–495. doi: 10.1093/bja/aep229

- [35]. Song J.W., Lee Y.W., Yoon K.B., Park S.J., Shim Y.H. Magnesium sulfate prevents remifentanyl-induced postoperative hyperalgesia in patients undergoing thyroidectomy. *Anesth. Analg.* 2011;113:390–397. doi: 10.1213/ANE.0b013e31821d72bc
- [36]. Hwang J.Y., Na H.S., Jeon Y.T., Ro Y.J., Kim C.S., Do S.H. I.V. infusion of magnesium sulphate during spinal anaesthesia improves postoperative analgesia. *Br. J. Anaesth.* 2010;104:89–93. doi: 10.1093/bja/aep334
- [37]. Arcioni R., Palmisani S., Tigano S., Santorsola C., Sauli V., Romano S., Mercieri M., Masciangelo R., De Blasi R.A., Pinto G. Combined intrathecal and epidural magnesium sulfate supplementation of spinal anesthesia to reduce post-operative analgesic requirements: A prospective, randomized, double-blind, controlled trial in patients undergoing major orthopedic surgery. *Acta Anaesthesiol. Scand.* 2007;51:482–489. doi: 10.1111/j.1399-6576.2007.01263.x
- [38]. Kathuria B., Luthra N., Gupta A., Grewal A., Sood D. Comparative efficacy of two different dosages of intrathecal magnesium sulphate supplementation in subarachnoid block. *J. Clin. Diagn. Res.* 2014;8:GC01–GC05. doi: 10.7860/JCDR/2014/8295.4510
- [39]. Turan A., Memis D., Karamanlioglu B., Guler T., Pamukcu Z. Intravenous regional anesthesia using lidocaine and magnesium. *Anesth. Analg.* 2005;100:1189–1192
- [40]. Jerkovic D., Tadin A., Gavic L., Vladislavic N.Z., Grgic N., Macan D. Effect of orally administered magnesium on postoperative pain level and trismus after surgical removal of the lower third molars: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin. Oral. Investig.* 2020 doi: 10.1007/s00784-020-03335-z
- [41]. Borazan H., Kececioglu A., Okesli S., Otelcioglu S. Oral magnesium lozenge reduces postoperative sore throat: A randomized, prospective, placebo-controlled study. *Anesthesiology.* 2012;117:512–518. doi: 10.1097/ALN.0b013e3182639d5f

- [42]. Teymourian H., Mohajerani S.A., Farahbod A. Magnesium and Ketamine Gargle and Postoperative Sore Throat. *Anesth. Pain Med.* 2015;5:e22367. doi: 10.5812/aapm.5(3)2015.22367
- [43]. Chattopadhyay S., Das A., Nandy S., RoyBasunia S., Mitra T., Halder P.S., Chhaule S., Mandal S.K. Postoperative Sore Throat Prevention in Ambulatory Surgery: A Comparison between Preoperative Aspirin and Magnesium Sulfate Gargle—A Prospective, Randomized, Double-blind Study. *Anesth. Essays Res.* 2017;11:94–100. doi: 10.4103/0259-1162.186602
- [44]. Yadav M., Chalumuru N., Gopinath R. Effect of magnesium sulfate nebulization on the incidence of postoperative sore throat. *J. Anaesthesiol. Clin. Pharmacol.* 2016;32:168–171. doi: 10.4103/0970-9185.173367
- [45]. Rajan S., Malayil G.J., Varghese R., Kumar L. Comparison of Usefulness of Ketamine and Magnesium Sulfate Nebulizations for Attenuating Postoperative Sore Throat, Hoarseness of Voice, and Cough. *Anesth. Essays Res.* 2017;11:287–293. doi: 10.4103/0259-1162.181427
- [46]. Tan W, Qian DC, Zheng MM, Lu X, Han Y, Qi DY. Effects of different doses of magnesium sulfate on pneumoperitoneum-related hemodynamic changes in patients undergoing gastrointestinal laparoscopy: a randomized, double-blind, controlled trial. *BMC Anesthesiol.* 2019;19(1):237. Published 2019 Dec 20. doi:10.1186/s12871-019-0886-4
- [47]. Farouk I, Hassan MM, Fetouh AM, Elgayed AEA, Eldin MH, Abdelhamid BM. Analgesic and hemodynamic effects of intravenous infusion of magnesium sulphate versus dexmedetomidine in patients undergoing bilateral inguinal hernial surgeries under spinal anesthesia: a randomized controlled study. *Braz J Anesthesiol.* 2021;71(5):489-497. doi:10.1016/j.bjane.2021.02.004
- [48]. Toleska M, Dimitrovski A, Shosholcheva M, Kartalov A, Kuzmanovska B, Dimitrovska NT. Pain and Multimodal Analgesia in Laparoscopic

- Cholecystectomy. *Pril (Makedon Akad Nauk Umet Odd Med Nauki)*. 2022;43(2):41-49. Published 2022 Jul 13. doi:10.2478/prilozi-2022-0017
- [49]. Hatice Akbudak I, Yilmaz S, Ilhan S, Yuksel Tanriverdi S, Erdem E. The effect of preemptive magnesium sulfate on postoperative pain in patients undergoing mastectomy: a clinical trial. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2023;27(17):7907-7913. doi:10.26355/eurrev_202309_33549
- [50]. Gao PF, Lin JY, Wang S, et al. Antinociceptive effects of magnesium sulfate for monitored anesthesia care during hysteroscopy: a randomized controlled study. *BMC Anesthesiol*. 2020;20(1):240. Published 2020 Sep 21. doi:10.1186/s12871-020-01158-9
- [51]. Hassan ME, Mahran E. Effect of magnesium sulfate with ketamine infusions on intraoperative and postoperative analgesia in cancer breast surgeries: a randomized double-blind trial. *Braz J Anesthesiol*. 2023;73(2):165-170. doi:10.1016/j.bjane.2021.07.015
- [52]. 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
- [53]. Park JY, Hong JH, Kim DH, Yu J, Hwang JH, Kim YK. Magnesium and Bladder Discomfort after Transurethral Resection of Bladder Tumor: A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study. *Anesthesiology*. 2020;133(1):64-77. doi:10.1097/ALN.0000000000003309
- [54]. 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
- [55]. Xu H, Hao C, Wang X, Du J, Zhang T, Zhang X. Effect of *Intraoperative infusion* Magnesium Sulfate Infusion on Postoperative Quality of Recovery in Patients Undergoing Total Knee Arthroplasty: A Prospective, Double-Blind,

- Randomized Controlled Trial. *Drug Des Devel Ther.* 2024;18:919-929. Published 2024 Mar 25. doi:10.2147/DDDT.S444896
- [56]. Mazda, Y., Jadin, S., Kahn, James. Postoperative Pain Management. *Canadian Journal of General Internal Medicine.* 2021; 16: 5-17. 10.22374/cjgim.v16iSP1.529.
- [57]. Avci Y, Rajarathinam M, Kalsekar N, Tawfic Q, Krause S, Nguyen D, Liu E, Nagappa M, Subramani Y. Unravelling the Analgesic Effects of Perioperative Magnesium in General Abdominal Surgery: a Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Brazilian Journal of Anesthesiology* 2024; 74-(4) :844524 <https://doi.org/10.1016/j.bjane.2024.844524>
- [58]. Kawakami H, Nakajima D, Mihara T, Sato H, Goto T. Effectiveness of Magnesium in Preventing Shivering in Surgical Patients: A Systematic Review and Meta-analysis. *Anesth Analg.* 2019;129(3):689-700. doi:10.1213/ANE.0000000000004024
- [59]. Wadhwa A, Sengupta P, Durrani J, et al. Magnesium sulphate only slightly reduces the shivering threshold in humans. *Br J Anaesth.* 2005;94(6):756-762. doi:10.1093/bja/aei105
- [60]. Mestdagh FP, Lavand'homme PM, Pirard G, et al. Pain management after elective craniotomy: A systematic review with procedure-specific postoperative pain management (PROSPECT) recommendations. *Eur J Anaesthesiol.* 2023;40(10):747-757. doi:10.1097/EJA.0000000000001877

