

اثرات تسکینی سولفات منیزیم بر درد بعد از عمل کوله سیستکتومی: مطالعه کارآزمایی بالینی دو سوکور

دکتر خسرو نقیبی^۱، دکتر مهرداد نوروزی، دکتر سید عباس طباطبایی، دکتر محمد علی صالحی، دکتر زهره ظاهر نیا

چکیده مقاله

مقدمه. درد بعد از عمل جراحی می‌تواند باعث بروز عوارض متعدد گردد. بسیاری از این عوارض را می‌توان با روش‌های ضد درد حذف کرده و یا کاهش داد. مهارکننده‌های گیرنده N - متیل - D - اسپارتات (N.M.D.A) مانند سولفات منیزیم می‌توانند در پیشگیری از درد مؤثر باشند. در این مطالعه اثرات این دارو در ایجاد بی‌دردی و در نتیجه کاهش نیاز به ضد دردهای مخدری مورد بررسی قرار گرفت.

روشها. در مطالعه کارآزمایی بالینی دو سوکور، دو گروه ۳۰ نفره از بیماران ۳۰ تا ۶۵ سال با معیار ASA کلاس ۱ و ۲ نامزد عمل جراحی کوله سیستکتومی، به ترتیب دارونما (سالین نرمال) و سولفات منیزیم را بصورت انفوزیون وریدی با دوز ۸mg/kg تا ۲۰ ساعت بعد از عمل دریافت نمودند. القا و نگهداری بیهوشی بصورت مشابه در هر دو گروه انجام شد. بعد از عمل جراحی از نظر نیاز به ضد درد مخدر و میزان درد تا ۲۴ ساعت مقایسه شدند.

نتایج. نیاز به داروی ضد درد مخدر و همچنین میزان درد بعد از عمل در ۲۴ ساعت اولیه بعد از عمل در گروهی که سولفات منیزیم دریافت کرده بودند کمتر از گروه شاهد بود ($P < 0/05$).

بحث. در مطالعات قبلی تأثیر سولفات منیزیم خوراکی بر بهبود درد سندرم اختلال قبل از قاعدگی و همچنین کاهش درد بعد از عمل‌های هیستریکتومی و آرتروسکوپی نشان داده شده است، در این پژوهش مشخص گردید که مصرف سولفات منیزیم باعث کاهش درد بعد از عمل جراحی کوله سیستکتومی و میزان مصرف ضد دردهای مخدر بعد از عمل می‌شود.

● واژه‌های کلیدی. سولفات منیزیم، کوله سیستکتومی، درد بعد از عمل، ضد دردهای مخدری، کارآزمایی بالینی.

مقدمه

درد یک احساس ناخوشایند و یک تجربه حسی است که با صدمه بافتی واقعی و یا احتمال صدمه بافتی همراه است و یا بوسیله چنین صدماتی توجیه می‌شود (۱-۳). در اعمال جراحی به خاطر برش پوستی ایجاد شده و آسیب به نسوج نرم درگیر و قطع رشته‌های عصبی و نیز به دلیل کششی که به نسج تحمیل می‌گردد، گیرنده‌های درد تحریک شده و منجر به بروز حس درد می‌شود (۲).

پاسخ‌های فیزیولوژیک به آسیب و یا استرس شامل اختلال ریوی، قلبی - عروقی، گوارشی، ادراری، تغییرات متابولیک، اندوکراین و تغییرات

خلق و خوی بوده و تعدادی از این پاسخ‌ها را می‌توان با استفاده از روش‌های ضد درد کاهش داد و یا حذف کرد (۲). درد بعد از عمل را می‌توان از راه‌های متعددی از جمله مصرف مخدرهای سیستمیک، تجویز مخدر اپیدورال و اسپینال درمان کرد (۲). با توجه به روش‌های مختلف بی‌دردی و عوارضی که هر کدام می‌تواند بدن‌بال داشته باشد، مثل تضعیف تنفسی، وابستگی فیزیکی و اعتیاد که عواقب ناگوار اجتماعی و مسائل قانونی را نیز در پی دارد، داروها و روش‌های مختلفی برای جایگزینی روش‌های مرسوم پیشنهاد شده است. از آن جمله می‌توان از منیزیم که از الکترولیت‌های طبیعی سرم واز آنتاگونیست‌های N - متیل - D - اسپارتات (NMDA) می‌باشد، یاد کرد (۱). منیزیم الکترولیتی است که موارد استفاده متعدد بالینی در پره‌اکلامپسی و اکلامپسی، برونکواسپاسم، کنترل اسپاسم عضلات در کزاز داشته و بعنوان داروی آنتی دیس ریتمی نیز بکار می‌رود (۴-۶).

بعلاوه منیزیم بعنوان یک بلوک کننده طبیعی کانال‌های کلسیم شناخته شده است و بلوک کننده‌های کانال‌های کلسیم در حیوانات اثرات ضد درد داشته است. همچنین بعضی مطالعات نشان داده که می‌تواند باعث تقویت اثر مورفین در بیماران مبتلا به دردهای مزمن شود و از طرف دیگر منیزیم یک آنتاگونیست گیرنده N.M.D.A کانال‌های یونی وابسته به آن بوده و می‌تواند از ایجاد حساسیت مرکزی ناشی از تحریکات حسی محیطی جلوگیری کرده و افزایش حساسیت از قبل ایجاد شده را خاتمه دهد (۱).

موادی که بلوک کننده کانال‌های کلسیم و آنتاگونیست (N.M.D.A) هستند می‌توانند در پیشگیری از بروز درد و درمان درد مؤثر باشند. اطلاعات کمی در مورد نقش منیزیم در رفع درد در انسان در دست بوده و مطالعات معدودی که درباره اثر ضد درد منیزیم در انسان صورت گرفته باعث ارایه نتایج بحث‌انگیزی از سوی محققین مختلف شده است (۷-۱۲).

در پژوهش حاضر تأثیر تجویز سولفات منیزیم وریدی بر درد بعد از عمل جراحی و همچنین میزان ضد درد مخدر مورد نیاز بعد از عمل جراحی کوله سیستکتومی مورد بررسی قرار گرفته و نتایج حاصل با دارونما مقایسه گردیده است.

۱ - گروه بیهوشی و مراقبت‌های ویژه، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی استان اصفهان، اصفهان.

روشها

در تمام موارد ($P < 0/05$) ارزشمند تلقی گردید. میانگین سنی، توزیع فراوانی جنسی، میزان درد و میزان ضد درد مخدری دریافتی بعد از عمل در هر دو گروه تعیین شد و توسط آزمون‌های مناسب مورد مقایسه قرار گرفت. پس از اتمام تجزیه و تحلیل آماری، کد مربوط به گروه‌های دارویی باز و داروی تجویز شده در هر گروه مشخص گردید.

نتایج

بیماران دو گروه از نظر سن و جنس مشابه بودند ($P > 0/05$). میانگین میزان مخدر مصرفی در ۲۴ ساعت بعد از عمل در گروه سولفات منیزیم $5/21 \pm 1/62$ mg و در گروه شاهد $9/45 \pm 3/56$ mg بود ($P < 0/001$).

درد بعد از عمل در گروه سولفات منیزیم کمتر از گروه کنترل بود و درد طی ۶ ساعت بعد از عمل و ۱۲ ساعت بعد از عمل در گروه دریافت کننده سولفات منیزیم کمتر از گروه شاهد بود ($P < 0/05$). ولی در ۱۸ و ۲۴ ساعت بعد از عمل بین دو گروه تفاوت وجود نداشت (جدول ۱).

بررسی بیماران در بخش مربوط از نظر تعداد تنفس و آنالیز آن در ساعات‌های ۶، ۱۲، ۱۸ و ۲۴ بعد از عمل نشان داد که در تمام موارد در گروه دریافت کننده سولفات منیزیم تعداد تنفس کمتر از گروه کنترل بوده است که مبین اثرات تسکینی سولفات منیزیم می‌باشد ($P < 0/01$).

بیماران دو گروه از نظر فشار خون و ضربان قلب در قبل و بعد از القای بیهوشی تفاوت نداشتند.

از نظر میزان حجم ادرار ۲۴ ساعته و عوارض بعد از عمل جراحی همچون بیقراری، بی خوابی، سرگیجه و تغییرات فشار خون تفاوت معناداری بین دو گروه وجود نداشت.

به غیر از یک خانم ۵۰ ساله گروه سولفات منیزیم که ۶ ساعت پس از شروع مطالعه دچار کاهش رفلکس وتیری زانو و تهوع و استفراغ و درد ناحیه قفسه صدری شد که با قطع منیزیم بهبود حاصل کرد، بقیه بیماران اختلال همودینامیک یا ضعف عضلانی پیدا نکردند.

بحث

مطالعه حاضر مبین نقش سولفات منیزیم و کنترل درد بعد از عمل می‌باشد. در مطالعه‌ای در سال ۱۹۹۶ اعلام گردید که تجویز خوراکی ترکیبات منیزیم در کاهش درد، بهبود تغییرات خلقی و رفع افسردگی مؤثرتر از دارونما بوده است (۱). همچنین در مطالعه‌ای دیگر اعلام شد که تجویز سولفات منیزیم باعث کاهش درد و کاهش نیاز به مخدر شده است (۱). در مطالعه‌ای مشخص گردید که تجویز قبل از عمل 50 mg/kg سولفات منیزیم و ادامه آن با 8 mg/kg در ساعت طی عمل جراحی آرتروسکوپی باعث کاهش نیاز به ضد درد مخدر در طی عمل و بعد از عمل می‌شود (۴).

در مطالعه با مقایسه تأثیر منیزیم و پروکلوپرازین وریدی برای درمان سردرد این نتیجه حاصل شد که پروکلوپرازین در درمان سردرد بسیار مؤثرتر از سولفات منیزیم می‌باشد (۵). همچنین عنوان شده است که تجویز

مطالعه به صورت کارآزمایی بالینی دو سو کور انجام شد. تعداد ۶۰ بیمار ۳۰ تا ۶۵ ساله کاندید عمل جراحی کوله سیستکتومی یا نمونه گیری آسان انتخاب شدند. بیماران واجد شرایط از نظر معاینه فیزیکی و وضعیت قلبی عروقی و تنفسی یا کاملاً طبیعی بودند و یا بیماری خفیف سیستمیک داشته که هیچگونه محدودیتی برای آنها ایجاد نکرده بود (ASA I و II).

بیماران به ترتیب مراجعه و به صورت متوالی به دو گروه ۳۰ نفری مداخله و شاهد به ترتیب زیر تقسیم شدند. آماده سازی بیماران در هر دو گروه یکسان بود.

گروه مداخله یا سولفات منیزیم، قبل از القای بیهوشی طی ۲۰ دقیقه 50 mg/kg و حداکثر سه گرم سولفات منیزیم 20% (15 ml) بصورت انفوزیون دریافت کرده و سپس بمدت ۲۰ ساعت بعد از عمل هر ساعت ۸ میلیگرم به ازای وزن بدن و حداکثر 500 mg ($2/5$ ml/h) سولفات منیزیم بصورت انفوزیون وریدی دریافت نمودند. در گروه شاهد به جای سولفات منیزیم از نرمال سالین به عنوان دوز بارگیری و ادامه استفاده شد.

القای بیهوشی بیماران در هر دو گروه به صورت یکسان و با پره اکسیژنه کردن بیمار، تجویز 5 mg/kg تیوپنتال سدیم و $1/5$ mg/kg ساکسی نیل کولین و 5 mg/kg آتراکوریم و همچنین 1 mg/kg مورفین بود. نگهداری بیهوشی در هر دو گروه یکسان و با تجویز N_2O و اکسیژن به مقدار مساوی (۳ لیتر در دقیقه) و هالوتان به میزان یک MAC و کنترل تنفس انجام شد. بعد از انتقال بیمار از ریکاوری به بخش مربوط، درد بعد از عمل بمدت ۲۴ ساعت بر اساس معیار سنجش بینایی (VAS) با استفاده از یک خط کش که از صفر تا ۱۰۰ در دو انتهای آن نوشته شده و بیمار قبل از عمل با آن آشنایی پیدا کرده بود ثبت می‌شد. عدد صفر مبین عدم وجود درد و عدد ۱۰۰ مبین شدیدترین درد مورد تصور بود و بیمار میزان درد خود را بین این دو عدد مشخص می‌کرد.

برای کنترل عملکرد کلیه، میزان دفع ادرار حین عمل و پس از آن در بخش، هر ۲ ساعت تا پایان مطالعه کنترل و تغییرات تنفسی با کنترل تعداد تنفس هر ۱۲ ساعت پس از عمل کنترل و ثبت شد.

در کلیه بیماران برای کنترل سطح سرمی منیزیم، رفلکس زانویی هر ۶ ساعت کنترل و ثبت می‌گردید. سطح سرمی منیزیم بطور تصادفی در چهار بیمار اندازه گیری شد که در محدوده نرمال ($1/2-2/3$ mEq/lit) گزارش شد. میزان داروی مخدر مصرفی در ۲۴ ساعت اول بعد از عمل نیز ثبت می‌شد. برای بی دردی فقط از مرفین عضلانی و با دوز 1 mg/kg به محض درخواست بیمار و تا اظهار رضایتمندی وی استفاده شد و اجازه تجویز هیچگونه داروی مسکن و یا آرامبخش دیگری داده نشد.

اطلاعات بدست آمده در فرم‌های جمع آوری اطلاعات شامل درد، میزان مخدر و همچنین تغییرات علائم حیاتی بیمار نسبت به قبل از عمل شامل فشار خون، ضربان قلب، تعداد تنفس و اطلاعات دموگرافیک بیماران ثبت شد و با استفاده از نرم افزار SPSS مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

سپس ادامه آن بعد از عمل با دوز 8mg/kg در ساعت سبب کاهش درد بعد از عمل و همچنین کاهش نیاز به ضد درد مخدري بعد از عمل جراحی کوله سیستکتومی می‌گردد.

به نظر می‌رسد علت تفاوت موجود بین نتایج این پژوهش و برخی پژوهش‌های دیگر و اساساً بحث‌انگیز بودن نتایج در مطالعات قبلی ناشی از عدم رعایت دوز مناسب سولفات منیزیم، عدم انتخاب مناسب نمونه و یا اختلاف در روش تجویز باشد. آزمون فرضیه کارایی سولفات منیزیم در کاهش درد و نیاز به مطالعات وسیعتر کنترل شده دیگر دارد.

سولفات منیزیم از راه اینتراتکال تأثیر ضد درد چشمگیری در مدل‌های درد حاد در خرگوش‌ها ندارد (۶).

از طرف دیگر در مطالعه‌ای خاطر نشان شده است که سولفات منیزیم اثر ضد درد مرفین را در صورت تجویز همزمان اینتراتکال تقویت می‌کند (۷). در مطالعه‌ای که نشان داده شد که تجویز یک بار در هفته منیزیم در درمان دردهای نوروپاتیکی مؤثر و ایمن است (۸). این نتیجه در مطالعه دیگری نیز تأیید شده است (۹). تجویز سولفات منیزیم با دوز حداکثر سه گرم قبل از القای بیهوشی و

مراجع

- 1- Tramer MR, Shnider J. Role of magnesium sulfate in postoperative Analgesia. *Anesthesiology* 1996; 84(2): 340-346.
- 2- Ready LB. Acute postoperative pain. *Miller textbook of Anesthesia. Philadelphia, Churchill livingston* 2000: 2323-34.
- ۳- قیامت، م. روش ارزیابی درد. مجله آنستزیولوژی و مراقبت‌های ویژه سال پانزدهم، ۱۳۷۴؛ ۲(۳): ۱۷-۱۴.
- 4- Cunnigham M. Common complication on pregnancy. in: *Williams Textbook of obstetrics. New york, Simmones Schuster* 1993: 792-863.
- 5- Taylor Rw. Life threatening bronchospasm in the asthma. in: *Civeta M. Critical Care Medicine. Philadelphia, Lange Ltd.* 1994: 1939-44.
- 6- Attygalle D, Rodrigo N. Magnesium sulfate for control of spasm in severe tetanus. *Anesthesia* 1997; 52: 956-62.
- 7- Koining H. Magnesium sulfate reduces intra-and post operative analgesic requirements. *Anesth Analg* 1998; 87(1): 206-10.
- 8- Ginder S, Oatman B, Pollack M. A prospective study of i.v. magnesium and i.v. prochlorperazine in the treatment of headaches. *J Emerg Med* 2000; 18(3): 311-5.
- 9- Ishizaki K. The effect of intrathecal magnesium sulphate on nociception in Rat acute pain models. *Anaesthesia* 1999; 54(3): 241-6.
- 10- Kroin JS. Magnesium sulfate potentiates morphine antinociception at the spinal level. *Anesth Analg* 2000; 90(4): 913-7.
- 11- Tanaka M. Relief of neuropathic pain with intravenous magnesium. *Masai* 1998; 47(9): 1109-13.
- 12- Crosby V. The safety and efficacy of a single dose (500 mg or 1 g) of intravenous magnesium sulfate in neuropathic pain poorly responsive to strong opioid analgesics in patients with cancer. *J Pain Symptom Manage* 2000; 19(1): 35-9.