

بررسی تاثیر تجویز محلول وریدی سولفات منیزیم بر درد حاد پس از عمل در بیهوشی اسپینال

*دکتر علی دباغ^۱، دکتر هدایت اله الیاسی^۲، دکتر سید سجاد رضوی^۳، دکتر محمد فتحی^۴

تاریخ اعلام قبولی مقاله: ۸/۷/۸۷

تاریخ دریافت مقاله اصلاح شده: ۱۷/۶/۸۷

تاریخ اعلام وصول: ۳/۴/۸۷

چکیده

سابقه و هدف: محلول سولفات منیزیم یکی از شایع ترین ترکیباتی است که کاربردهای متعدد آن در رشته بیهوشی به اثبات رسیده است. هدف از انجام این مطالعه، بررسی تاثیر تجویز محلول سولفات منیزیم وریدی روی درد حاد پس از عمل جراحی ارتوپدی اندام تحتانی در آن گروه از بیمارانی است که تحت بیهوشی به روش اسپینال قرار گرفته‌اند.

مواد و روش‌ها: در یک کارآزمایی بالینی دو سو کور تصادفی با پلاسبو ۶۰ بیمار با روش نمونه‌گیری آسان انتخاب شدند و به صورت تصادفی در دو گروه تقسیم شدند. تمام بیماران تحت بیهوشی به روش اسپینال قرار گرفتند و به آن‌ها مقادیر کافی از داروی میدازولام در عرض ۱۵ دقیقه داده شد. سپس، به یک گروه سولفات منیزیم وریدی بر اساس پروتکل مشخص داده شد و به گروه دیگر با همان روش و حجم، پلاسبو تجویز گردید. برای نشان دادن نتایج، از میانگین \pm انحراف معیار استفاده شد و مقدار P value کمتر از ۰/۰۵ معنی دار تلقی گردید.

یافته‌ها: دو گروه از نظر متغیرهای زمینه‌ای با هم اختلافی نداشتند. درد پس از عمل در گروهی که به آنها سولفات منیزیم وریدی تجویز شده بود، در ساعت‌های اول، سوم، ششم و ۱۲ پس از عمل، به طور معنی داری کمتر از گروهی بود که پلاسبو دریافت کرده بودند. در ساعت‌های هجدهم و بیست و چهارم پس از عمل این اختلاف معنی دار نبود.

نتیجه‌گیری: این مطالعه پیشنهاد می‌کند تجویز سولفات منیزیم وریدی، به بیمارانی که تحت عمل جراحی ارتوپدی اندام تحتانی با بیهوشی نخاعی قرار می‌گیرند، به طور قابل توجهی باعث کاهش درد در ساعت‌های اولیه پس از عمل می‌شود.

کلمات کلیدی: سولفات منیزیم، بیهوشی عمومی، درد حاد

مقدمه

نام برد (۵-۲). اما علاوه بر همه موارد فوق، اثرهای متعددی طی سال‌های اخیر در خصوص کاربردهای یون منیزیم در رشته بیهوشی در منابع ذکر شده است، از جمله اثرهای قطعی و ثابت شده تجویز منیزیم؛ ایجاد ثبات همودینامیک بیماران در هنگام لوله‌گذاری تراشه و اثرهای منیزیم بر روی یکی از بخش‌های مهم رسپتور گابا به نام ان متیل دی آسپاراتات (NMDA: N-Methyl D-Aspartate) در کاهش درد است (۱۰-۶). یکی از بدترین دردهایی که انسان تحمل می‌کند، دردهای حاد پس

منیزیم یک کاتیون غیر آلی است و به صورت املاح مختلف، ترکیبات آن در بازار دارویی وجود دارد؛ بیشترین و شایع‌ترین ترکیب آن، سولفات منیزیم است (۱). اثرهای متعددی از منیزیم در منابع مختلف عنوان شده است، از جمله به عنوان محافظت کننده از میوکارد در طی انفارکتوس حاد، در درمان اکلامپسی و پره کلامپسی، هیپوکالمی، زایمان زودرس به عنوان داروی توکولیتیک، هیپرتانسیون پولمونر در نوزادان، اختلال‌های تنفسی و... را می‌توان

۱- استادیار، تهران، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، دانشکده پزشکی و مرکز تحقیقات بیهوشی، گروه بیهوشی (*نویسنده مسئول)

۲- استاد، تهران، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، رییس مرکز تحقیقات بیهوشی، گروه بیهوشی

۳- استادیار، تهران، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، دانشکده پزشکی و مرکز تحقیقات بیهوشی، مدیر گروه بیهوشی

۴- دستیار، تهران، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، گروه بیهوشی

یکسان سازی گردد. برای تمام بیماران پایش حین بیهوشی شامل استفاده از الکترو کاردیوگرافی، پالس اکسیمتری و فشار خون شریانی غیر تهاجمی انجام شد. سپس، به بیماران، قبل از تجویز منیزیم یا پلاسبو، داروی میدازولام به مقدار ۰/۲ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن، در عرض ۱۵ دقیقه به طور وریدی داده شد، به گروه اول، محلول سولفات منیزیم وریدی بر اساس پروتکل مشخص و ثابت، برابر دوز تعیین شده در مطالعات مشابه قبلی (۹-۱۱) ۸ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن در طی هر ساعت، به عنوان دوز انفوزیون، تجویز گردید. به گروه دوم، با همان روش، محلول نرمال سالین به عنوان پلاسبو تجویز گردید. زمان و حجم تجویز منیزیم و پلاسبو کاملاً مشابه سازی شد.

برای تمام بیماران، الکتروکاردیوگرافی ۱۲ لید و سطح سرمی کراتینین قبل از عمل بررسی شد. پس از خروج بیماران از بیهوشی، درد بیماران در ساعت‌های ۱، ۳، ۶، ۱۲، ۱۸، ۲۴ پس از خروج از ریکاوری، توسط معیار ارزیابی دیداری درد (VAS: Visual Analog Scale) در مقیاس ۱۰ رتبه‌ای بررسی گردید. بیماران دو گروه در طول مطالعه، دائماً از نظر متغیرهای تحقیق بررسی شدند. برای نشان دادن نتایج، از میانگین \pm انحراف معیار استفاده شد و مقدار P value کمتر از ۰/۰۵ معنی دار تلقی گردید. از برنامه SPSS، ویرایش ۱۳ جهت آنالیز داده‌ها استفاده شد. به منظور مقایسه میانگین‌ها، در دو اندازه گیری از آزمون آماری mann-whitney u و برای مقایسه نسبت‌ها از آزمون Chi-Square استفاده گردید.

یافته‌ها

در این مطالعه، ۶۰ بیمار در مطالعه وارد شدند که ۳۰ نفر به طور تصادفی در گروه کنترل و ۳۰ نفر به طور تصادفی در گروه سولفات منیزیم وارد شدند. بر اساس یافته‌های مطالعه، دو گروه از نظر سن با یکدیگر اختلاف آماری معنی داری نداشتند (جدول ۱). همچنین، نسبت جنسی افراد در ۲ گروه با هم اختلاف معنی داری نداشته

از عمل است که پاسخ‌های همودینامیک و متابولیک نامطلوبی را برای بیماران ایجاد می‌نماید؛ دردهای پس از انجام اعمال جراحی ارتوپدی از جمله دردهای بسیار شدید پس از عمل به حساب می‌آید. هدف از انجام تحقیق، آن بود که تاثیر تجویز یون منیزیم بر روی درد حاد بعد از عمل جراحی ارتوپدی را در اندام تحتانی (در بیماران تحت بیهوشی به روش اسپینال) بررسی کرد و آن به عنوان یک داروی مفید و موث ضد درد در طی ساعت‌های اولیه پس از جراحی استفاده نمود.

مواد و روش‌ها

در یک کارآزمایی بالینی دو سو کور تصادفی شده با پلاسبو (randomized double blind clinical trial with placebo control) ۶۰ بیمار ۱۸ تا ۶۵ سال که در گروه ۱ و ۲ از طبقه بندی انجمن بیهوشی آمریکا (ASA class ۱ & ۲) قرار داشتند، به طریق نمونه گیری آسان (convenient sampling)، پس از اخذ رضایت کتبی وارد مطالعه شدند. بیمارانی که شرایط ورود به مطالعه را داشتند، از طریق جدول اعداد تصادفی در دو گروه ۳۰ نفری تقسیم شدند. بیماران در صورت داشتن سابقه سوء مصرف مواد مخدر، الکل، مصرف اخیر داروهای آرام بخش، روان گردان و آنتی سایکوتیک، داروهای بلوک کننده کانال کلسیم و سابقه وجود بیماری‌های عصبی-عضلانی، اختلال‌های تیروئید، سابقه وجود هر گونه اختلال کلیوی، برادیکاردی زمینه‌ای (ضربان قلب کمتر از ۶۰ در دقیقه)، فاصله QRS طولانی (بیش از ۰/۱۲ ثانیه)، فاصله QTc طولانی (بیش از ۰/۴۴ ثانیه) از مطالعه حذف گشتند. همه بیماران، کاندید عمل جراحی الکتیو ارتوپدی اندام تحتانی، تحت بیهوشی نخاعی (Spinal) قرار گرفتند، که برای انجام بیهوشی نخاعی، از یک روش مشابه استفاده شد؛ بدین مفهوم که تلاش شد تا روش بیهوشی، شامل دوز و زمان بندی داروهای بیهوشی و نوع داروها، سایز سوزن، محل ورود، همچنین نحوه مانتورینگ بیماران و نحوه و تیتلاسیون و کنترل همودینامیک آنها

جدول ۱- توزیع فراوانی متغیر سن (سال) در دو گروه

P value	مقدار t	گروه کنترل		گروه سولفات منیزیم		سن (سال)
		انحراف معیار	میانگین	انحراف معیار	میانگین	
۰/۱۰۹	۱/۶۳	۱۵/۷۳	۴۱/۶۳	۱۴/۱۷	۳۵/۳۳	

جدول ۲- توزیع فراوانی درد پس از عمل در ساعت‌های تعیین شده*

P value	مقدار t	گروه کنترل		گروه سولفات منیزیم	
		انحراف معیار	میانگین	انحراف معیار	میانگین
۰/۰۰۰۰	۷/۰۳	۱/۰۴	۸/۴	۲/۴۳	۵
۰/۰۰۱	۳/۴	۰/۸۳	۷	۲/۶	۵/۳
۰/۰۰۰۰	۴/۲	۱/۰۵	۶/۷۳	۲/۲۴	۴/۸۳
۰/۰۰۰۰	۵/۴۸	۰/۹۵	۶/۳	۲/۱۲	۳/۹۷
۰/۲۵۴	۱/۱۵	۱/۷۳	۴/۶	۱/۶۳	۴/۱
۰/۱۴۱	۱/۴۹	۱/۴۶	۴/۰۷	۲/۲۶	۳/۳۳

* مبنای محاسبه زمان: ساعت از خروج از ریکاوری

در یک مطالعه، در بیمارانی که تحت عمل جراحی آرتروسکوپی زنان به روش بیهوشی وریدی کامل (Total Intravenous Anesthesia: TIVA) قرار گرفتند، تاثیر تجویز منیزیم در کاهش نیاز بیماران به مصرف داروهای ضد درد در طی دوره عمل جراحی مورد مقایسه قرار گرفت. و چنین نتیجه گیری شد که می توان از منیزیم وریدی به عنوان یک داروی تکمیلی جهت آنالژزی در حین عمل جراحی استفاده نمود (۶). در مطالعه دیگری، تداخل‌های اثر منیزیم با مورفین در مواردی که در داخل فضای اینتراتکال همراه با یکدیگر تزریق می‌شدند مورد بررسی قرار گرفت. در این مطالعه ثابت شد که تجویز سولفات منیزیم همراه با مورفین در فضای اینتراتکال در Rat، باعث می‌شود اثرهای آنالژزیک مورفین تشدید شود (۵). در مطالعه دیگری مشخص شد که یون کلسیم به عنوان یک یون داخل سلولی مهم نقش مهم و اساسی در انتقال درد از راه نخاع دارد و همچنین، تجویز منیزیم در فضای اینتراتکال باعث طولانی شدن آنالژزی ناشی از فنتانیل می‌گردد (۱۱). در یک مطالعه دیگر نشان داده شد که تجویز منیزیم در داخل فضای اینتراتکال در انسان باعث می‌گردد تا طول مدت آنالژزی ناشی از تجویز فنتانیل در فضای اینتراتکال افزایش یابد (۷). در یک مطالعه دیگر ثابت شد که یون کلسیم نقش مهمی هم در حساسیت‌زایی مرکزی (central sensitization) در سیستم اعصاب مرکزی ایفا می‌کند و اثرهای این یون، آنتاگونیست اثرهای منیزیم است (۱۰). در مطالعه‌ای دیگری نشان داده شد که تجویز منیزیم قبل از آغاز بیهوشی، منجر به کاهش دوز داروی استنشاقی لازم جهت بیهوشی می‌شود (۱۲). در مطالعه‌های دیگری که بر روی بیماران قلبی انجام شد مشخص

است. ($P \text{ value} = ۰/۳۸۶, \text{Chi}^2 = ۰/۷۷۱$). بررسی نمرات درد پس از عمل جراحی در دو گروه نشان داد که درد در گروهی که سولفات منیزیم وریدی دریافت کرده بودند، در ساعت‌های اول، سوم، ششم و دوازدهم پس از عمل، به صورت معنی داری کمتر از گروه کنترل بود (جدول ۲). اما در ساعت هیجدهم و بیست و چهارم پس از عمل، نمرات درد پس از عمل جراحی در دو گروه اختلاف معنی داری نداشت.

بحث و نتیجه‌گیری

نتایج این مطالعه نشان داد که تجویز سولفات منیزیم در گروه مورد منجر به کاهش نمرات درد تا ۱۲ ساعت پس از خروج از ریکاوری می‌گردد. در واقع به نظرمی رسد با توجه به این که دو گروه از نظر همه شرایط، نوع جراحی، روش‌های بیهوشی و داروهای تجویز شده مشابه بودند و فقط از نظر تجویز سولفات منیزیم و یا پلاسبو با هم تفاوت داشتند، بنابراین احتمالاً کاهش درد پس از عمل جراحی در گروه منیزیم، ناشی از همین اقدام یعنی تجویز دوز انفوزیون سولفات منیزیم پس از القای بیهوشی نخاعی بوده است. یون سولفات، یک آنتاگونیست غیر رقابتی برای بخش NMDA از رسپتور گابا است که وقتی به صورت وریدی تجویز شود، نمی‌تواند از سد خونی مغزی به طور موثر و کارآمد عبور نماید. البته تا حدی از این سد عبور می‌کند (۷). یک مطالعه دیگر نیز چنین نتیجه‌گیری نمود که تجویز سولفات منیزیم به صورت وریدی در قالب پیش‌داروی بیهوشی باعث می‌گردد پاسخ‌های همودینامیک با واسطه کاتکولامین‌ها به دنبال لوله‌گذاری تراشه تخفیف پیدا کند (۸).

منیزیم، درد حاد را فقط طی چند ساعت پس از عمل سرکوب می‌کند. شاید یکی از دلایل این موضوع، دفع سریع یون منیزیم از طریق کلیه باشد. ممکن است جهت استمرار بی‌دردی پس از عمل، لازم باشد تاثیر انفوزیون وریدی دوزهای کم منیزیم پس از عمل جراحی در مطالعه دیگری بررسی گردد تا مشخص شود آیا اثرهای بی‌دردی سولفات منیزیم را می‌توان با استمرار تجویز دارو پس از عمل به دست آورد یا این اثر فقط در ساعتهای اولیه پس از عمل وجود دارد؟ به هر حال این موضوع نیازمند مطالعه‌های بیشتر است.

نکته دیگر این‌که در این مطالعه، روش وریدی و در حین بیهوشی برای تجویز سولفات منیزیم انتخاب گردید. شاید در مطالعات دیگر بتوان از فرآورده‌های خوراکی منیزیم، به عنوان بی‌دردی بعد از عمل استفاده نمود. این امر کمک می‌کند تا ضمن تجویز روش‌های آسانتر، از تجویز مخدرها که با عوارض خاص خود همراه هستند پیشگیری کرد.

یکی دیگر از سوالاتی که مطرح می‌گردد، واکنش التهابی بیماران است که لازم است در مطالعه‌های بعدی با بررسی سطح مدیاتورهای التهابی مشخص نمود که آیا تجویز سولفات منیزیم می‌تواند منجر به کاهش سطح مدیاتورهای التهابی پس از عمل جراحی، در بیمارانی که سولفات منیزیم دریافت کرده‌اند شود یا خیر. به هر حال یکی از مکانیزم‌های احتمالی کاهش درد پس از عمل توسط منیزیم، می‌تواند کاهش سطح مدیاتورهای التهابی باشد.

نتیجه‌گیری: این مطالعه نشان داد که تجویز سولفات منیزیم وریدی به‌صورت انفوزیون تا انتهای عمل در بیمارانی که تحت اعمال جراحی ارتوپدی اندام تحتانی قرار گرفتند، می‌تواند باعث کاهش درد پس از عمل آنها گردد و این یافته‌ای است که می‌تواند در بیماران انتخاب شده و دارای معیارهای لازم در این حیطه کمک‌کننده باشد.

شد که منیزیم می‌تواند میزان وقوع آریتمی‌ها را در این بیماران کاهش دهد (۱۳، ۱۴).

پیش از این اثرهای متعددی از یون منیزیم به عنوان یک کاتیون داخل سلولی در مطالعات مختلف ذکر شده است، از جمله: اثر درمانی در محافظت از میوکارد، درمان پره اکلامپسی و اکلامپسی، درمان هیپوکالمی، تشنج‌های ناشی از پورفیری، زایمان زودرس، هیپرتانسیون پولمونرو آسم و نارسایی تنفسی (۱ تا ۶). همچنین تاثیرهای مثبت هنگام لارنگوسکوپ و لوله‌گذاری، پیش از این به اثبات رسیده است. در مطالعه دیگری مشخص شد که منیزیم با آنتاگونیسم کردن یون کلسیم، باعث طولانی شدن آنالژزی بدست آمده از فنتانیل می‌گردد (۱۱). مطالعات دیگری هم به این موضوع پرداخته‌اند که سولفات منیزیم می‌تواند با مکانیزم‌های مختلفی منجر به کاهش درد شود (۸، ۹، ۱۲، ۱۳، ۱۴).

آقای wilder و همکارانش میزان تاثیر داروهای آنتاگونیست NMDA شامل دو داروی کتامین و سولفات منیزیم را، از لحاظ اثرها بر روی تغییرهای حسی بیمار در دوره حاد پس از جراحی (مثل سیستم اعصاب مرکزی و یا تحریک نخاعی) در بیماران تحت بیهوشی عمومی، پس از هیستریکتومی شکمی، مورد مقایسه قرار دادند؛ در این مطالعه، این نتیجه به دست آمد که مهار عمومی سیستم اعصاب مرکزی، به درجات مختلف، در اثر تجویز این داروها ایجاد شد و این مهار عمومی، در دوره پس از عمل جراحی، در همه بیماران دیده شده و تا چند روز پس از عمل جراحی ادامه یافته بود. علاوه بر این، در همه بیماران، تحریک نخاعی ناشی از درد پس از عمل، در دوره پس از عمل جراحی سرکوب شده بود (۹).

به هر حال به نظر می‌رسد تجویز این یون در قالب محلول سولفات منیزیم وریدی می‌تواند منجر به کاهش درد پس از عمل جراحی ارتوپدی گردد و این همان چیزی است که در این مطالعه به بررسی آن پرداخته شده است و نتایج مطالعه، این موضوع را تایید می‌کند. اما در این مطالعه نشان داده شد که تجویز دوز مورد نظر سولفات

References

- 1- Sweetman SC. Martindale: the complete drug reference. 34th ed. London, UK: Pharmaceutical Press; 2005.
- 2- Buvanendran A, et al. Potentiation of labor analgesia with addition of magnesium sulfate to fentanyl: a prospective randomized study. *Anesthesiology* 2001;95: p. 1049-54.
- 3- Terui K, et al. The effect of magnesium on coagulation in parturients with preterm labor. *Anesthesiology* 2002;96: p. 1065-7.

- 4- Alina MG, et al. Neuro-protection by high dose magnesium in CABG patients: preliminary data. *Anesthesiology* 2001;95: p. 331-50.
- 5- Mudge GH, Weiner IM. Agents affecting volume and composition of body fluids; in Goodman AG, et al. *The pharmacological basis of therapeutics*. 10th ed. New York. Maxwell McMillan co; 2002.
- 6- Ozcan PE, Tugrul S, Senturk NM, et al. Role of magnesium sulfate in postoperative pain management for patients undergoing thoracotomy. *J of Cardiothorac Vasc Anesthesia* 2007;21 (6): p. 827-31.
- 7- Buvanendran A, et al. Intrathecal magnesium prolongs fentanyl analgesia: a prospective, randomized controlled trial. *Anesth Analg* 2002;96 (5): p. 1533-6.
- 8- James MF, Beer RE, Esser JD. Intravenous magnesium sulfate inhibits catecholamine release associated with tracheal intubation. *Anesth analg* 1989;68 (6): p. 772-6.
- 9- Wilder OH, et al. Sensory changes and pain after abdominal hysterectomy: a Comparison of anesthetic supplementation with fentanyl versus magnesium or ketamine. *Anesth Analg* 1998;86 (1): p. 95-101.
- 10- Koining H, et al. Magnesium sulfate reduces intra- and post-operative analgesic requirements. *Anesth Analg* 1998;87 (1): p. 206-10.
- 11- Zarauza R, et al. A comparative study with oral nifedipine and magnesium sulfate in postoperative. *Analgesia. Anesth Analg* 2000;91 (4): p. 938-43.
- 12- Durmus M, But AK, Erdem TB, Ozpolat Z, Ersoy MO. The effects of magnesium sulphate on sevoflurane minimum alveolar concentrations and haemodynamic responses. *Eur J Anaesthesiol* 2006;23 (1): p. 54-9.
- 13- Beattie WS, Elliot RF. Magnesium supplementation reduces the risk of arrhythmia after cardiac surgery. *Evid Based Cardiovasc Med* 2005;9 (1): p. 82-5.
- 14- Hornestam B. Adding magnesium sulfate to usual care may improve rate and rhythm control for people with rapid atrial fibrillation. *Evid Based Cardiovasc Med* 2005;9 (3): p. 168-71.

Archive of SID

Archive of SID

Study of Prescription Intravenous Magnesium Sulfate Solution on Acute Post Surgical Pain in Spinal Anesthesia

*Dabagh.A; MD¹, Elyasi.H; MD², Razavi.S.S; MD³, Fathi.M; MD⁴

Received: 23 Jul 2008

Accepted: 29 Sep 2008

Abstract

Introduction: Magnesium is an inorganic ion. There are several products containing magnesium and it has a number of therapeutic properties. Magnesium-sulfate is a very common product and its usefulness has been proven in field of anesthesiology. This study looks at the effect of prescribing intravenous magnesium-sulfate on acute pain following orthopedic surgery of the lower extremities in patients anesthetized with spinal anesthesia method.

Method and Materials: In this double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial, 60 patients were selected and were randomly divided to 2 groups. Efforts were made to place both groups under the same method of anesthesia and other variable were kept constant to the best of our ability. One group received intravenous magnesium sulfate under a given protocol and the second group received the same volume of placebo intravenously. To present the results Mean (+/-SD) was used and the P value of less than 0.05 was accepted.

Results: There was no difference between the 2 groups under basic variables. Pain reported by the first group who received magnesium sulfate was significantly less at the 1st, 3rd, 6th, and 12th hours after the operation in comparison to the group who received placebo. At the 18th and 24th hour post operation, there was no significant difference between the 2 groups.

Conclusion: Receiving intravenous magnesium sulfate following lower extremities orthopedic surgery significantly reduced pain in the first few hours after the surgery.

Keywords: magnesium sulfate, general anesthesia, acute pain.

1- (*Corresponding author) Assistant professor, Iran, Tehran, Beheshty university of medical sciences, dept of anesthesia

2- Professor, Iran, Tehran, Beheshty university of medical sciences, dept of anesthesia

3- Assistant professor, Iran, Tehran, Beheshty university of medical sciences, manager of anesthesia dept

4- Resident, Iran, Tehran, Beheshty university of medical sciences, dept of anesthesia