Uloga magnezijum-sulfata u terapiji akutnog postoperativnog bola

**Sonja Vučković^{1*}, Katarina Savić Vujović¹, Dragana Srebro¹,
Lepa Jovanović², Milica Prostran¹**

¹Univerzitet u Beogradu – Medicinski fakultet, Institut za farmakologiju, kliničku farmakologiju i toksikologiju, dr Subotića-Starijeg 1, 11129 Beograd, Srbija

²Gradski zavod za gerontologiju i palijativno zbrinjavanje,
Kralja Milutina 52, 11000 Beograd, Srbija

*Autor za korespondenciju: Prof. dr Sonja Vučković, e-mail: vuckovicsonja1@gmail.com

Kratak sadržaj

Ko-analgetici se često kombinuju sa opioidima kako bi se smanjila prevalenca neželjenih dejstava opioida uz isti ili čak poboljšan kvalitet analgezije. Magnezijum je esencijalni mineral koji moduliše nocicepciju dejstvom na N-metil-D-aspartatne receptore, kalcijumske, kalijumske, natrijumske i kanale za prolazne receptorske potencijale, sintazu azotnog oksida (NO) i ima druge mehanizme dejstva. Postoje dokazi da magnezijum pojačava efekte opioida, opštih i lokalnih anestetika. Kod ljudi, perioperativno intravenski primenjen magnezijum-sulfat (MS) pokazao se efikasnim u smanjenju postoperativnog bola i postoperativne potrošnje analgetika. Primenjen kao dodatak lokalnim anestheticima u neuraksijalnoj anesteziji može biti još efikasniji nego nakon sistemske primene. Takođe, u kombinaciji sa lokalnim anestheticima, može da produži nervni blok, regionalnu intravensku i infiltracionu anesteziju. MS kad se primeni lokalno, kao monoterapija, značajno smanjuje postoperativnu gušobolju. Međutim, nisu sve studije pokazale postoperativnu analgetičku efikasnost sistemski ili lokalno primenjenog MS. Primenu MS-a prati malo neželjenih efekata. Međutim, rizik od neuroloških komplikacija kod neuraksijalne primene MS još uvek nije detaljno istražen. Za sada, mali broj ispitanika i heterogenost metodologije u ispitivanjima (različite doze, način i dužina primene, različiti parametri efikasnosti) ograničavaju mogućnost donošenja konačnih zaključaka o ulozi perioperativne primene MS u lečenju postoperativnog bola.

Ključne reči: magnezijum-sulfat, postoperativni bol, ko-analgetik

Uvod

Akutni postoperativni bol javlja se neposredno nakon hirurške intervencije i predstavlja fiziološki odgovor organizma na traumu tkiva. Prisutan je kod 80% operisanih; od toga u 88% slučajeva je umeren do ekstremno jak (1). Nedovoljno kontrolisan bol nepovoljno utiče na fizičko i psihičko zdravlje pacijenta (2). Izaziva aktivaciju osovine hipotalamus-hipofiza-nadbubreg i povećano lučenje kortizola, što smanjuje imuni odgovor, otežava zarastanje rana, pospešuje katabolizam, smanjuje mišićnu masu i izaziva slabost mišića. Aktivacija simpatičkog nervnog sistema nastala usled bola negativno utiče na funkcionisanje kardiovaskularnog (npr. hipertenzija), gastrointestinalnog (npr. smanjen motilitet creva, ileus), respiratornog sistema (npr. ubrzana respiracija) i bubrega (npr. retencija soli i vode). Smanjena pokretljivost pacijenta zbog bola povećava rizik od tromboze dubokih vena, embolije i upale pluća. Takođe, nelečen bol smanjuje motivaciju, narušava odnose sa porodicom i prijateljima, dovodi do depresije i anksioznosti, poremećaja spavanja, smanjuje kvalitet života, produžava hospitalizaciju i troškove lečenja (2, 3). Nelečeni akutni bol može da pređe u hronični zbog trajnih promena u neuronima u putevima bola. Dobra postoperativna analgezija obezbeđuje brz oporavak pacijenta, ranu mobilizaciju i skraćuje trajanje hospitalizacije.

Poslednjih godina, zbog opioidne epidemije u Sjedinjenim Američkim Državama, poraslo je interesovanje za neopioide alternativne ili pomoćne lekove za kontrolu postoperativnog bola, kao što su pregabalin, ketamin, deksmedetomidin i drugi. U okviru multimodalnog pristupa terapiji bola, ovi lekovi treba da smanje neželjena dejstva opioida (npr. depresija disanja, mučnina, povraćanje, opstipacija, sedacija, sindrom zavisnosti) i obezbede bolji oporavak nakon hirurške intervencije (Enhanced Recovery After Surgery-ERAS) (4).

Pomoćni analgetici su lekovi koji nisu primarno indikovani za terapiju bola, ali se mogu koristiti kod određenih bolnih stanja, kada tradicionalni analgetici ne pokazuju zadovoljavajuću efikasnost, ili se ne mogu primeniti. Najčešće se kombinuju sa klasičnim analgeticima ili drugim nemedikamentnim postupcima za otklanjanje bola, a u nekim slučajevima primenjuju se samostalno kao monoterapija (5). Racionalna osnova za kombinovanu primenu lekova zasnovana je na činjenici da farmakodinamske ili farmakokinetičke interakcije između lekova mogu da unaprede efikasnost, smanje neželjena dejstva, produže dejstvo i ispolje druge povoljne efekte. Pri kombinovanoj primeni analgetika treba voditi računa da lekovi primenjeni u kombinaciji imaju različite profile neželjenih dejstava.

Fiziologija magnezijuma

Magnezijum je hemijski element iz IIa grupe periodnog sistema (zemno-alkalni metali) sa oksidacionim brojem +2. Četvrti je po zastupljenosti jon u ljudskom organizmu, a drugi po zastupljenosti intracelularni katjon. Zbog svojih fizičko-

hemijskih osobina, magnezijum se vezuje za jedro, ribosome, ćelijske membrane ili makromolekule u citosolu. Kreće se kroz ćelijske membrane pod uticajem metaboličkih i hormonskih stimulusa (6). Njegova uloga je svestrana i učestvuje u praktično svakom većem metaboličkom i biohemijskom procesu unutar ćelije (7).

Magnezijum značajno utiče na ćelijske funkcije kroz regulaciju enzima, jonskih kanala, transportera, pumpi, kao i signalnih puteva (6-8). Kofaktor je značajnog broja enzima. Neophodan je za skladištenje, metabolizam i korišćenje energije, sintezu proteina, stabilnost nukleinskih kiselina, funkcionisanje nervnog i mišićnog tkiva, održavanje stabilnosti ćelijske membrane i drugo (8). Nalazi se u sastavu adenzin 5-trifosfataze (ATP-aze) i endogeni je regulator transmembranskog prolaska nekoliko elektrolita (9). Magnezijum funkcioniše kao prirodni antagonist kalcijuma. Takmiči se sa kalcijumom za mesta vezivanja na membranama i proteinima, blokira kalcijumske kanale N-tipa, P-tipa i L-tipa i stimuliše odlaganje kalcijuma u sarkoplazmatski retikulum (6, 10-11). Zahvaljujući ovom dejstvu magnezijum može da inhibiše kontrakciju mišića/stimuliše relaksaciju, inhibiše oslobađanje neurotransmitera i inhibiše sprovođenje akcionog potencijala u nodalnom tkivu srca (7). Takođe, ispoljava modulatorno dejstvo na natrijumske i kalijumske struje (12-13), a time i na membranski potencijal. Moduliše i holinergičke muskarinske M_3 , nikotinske i adrenergičke β_2 receptore. U nervnom tkivu magnezijum ispoljava depresivno dejstvo delujući kao antagonist NMDA glutamatnog receptora (14). Inhibiše oslobađanja kateholamina iz srži nadbubrežne žlezde (15). Zbog svih ovih dejstava, magnezijum je od izuzetne važnosti za regulaciju mnogih ključnih fizioloških funkcija, kao što su održavanje srčanog ritma, tonusa krvnih sudova, funkcije nerava, kontrakcije i relaksacije mišića, formiranje kostiju, metabolizma glukoze i insulina i drugo (16).

Normalna koncentracija magnezijuma u plazmi iznosi 0,7-1,1 mmol/L (1,44-2,2 mEq/L). Hipomagnezijemija se često javlja, posebno nakon abdominalnih, ortopedskih i kardiohirurških operacija, kod hronično obolelih osoba, kao posledica niskog unosa magnezijuma putem ishrane, loše resorpcije iz creva, dijareje, alkoholizma, dijabetes melitusa ili primene brojnih lekova (npr. inhibitori protonske pumpe, furosemid i dr.) (8, 16). Hipermagnezijemija se retko javlja u kliničkoj praksi, osim ako funkcija bubrega nije ugrožena. Može nastati kao posledica prekomernog intravenskog, a izuzetno retko oralnog unosa magnezijuma. Ako koncentracija magnezijuma u plazmi dostigne 4-5 mmol/L, mogu se javiti znaci toksičnosti kao što je gubitak dubokih tetivnih refleksa. U većim koncentracijama može doći do depresije disanja (> 6 mmol/L) ili zastoja rada srca (> 8 mmol/L) (8, 17).

Farmakologija magnezijuma

Magnezijum je u eksperimentalnim studijama pokazao povoljna dejstva kod različitih oboljenja, ali su rezultati kliničkih studija često kontraverzni. Klinička korist od magnezijuma je nesporna kada su u pitanju preeklampsija/eklampsija ili *torsades de*

pointes aritmija (16). Takođe, korist od magnezijuma moguća je i u prevenciji/lečenju prekomorskih i komorskih aritmija (18) i astme (19), hipertenzije (20), dijabetesa, dispepsije, opstipacije, kao i mnogih drugih oboljenja (16). Pored toga, magnezijum može da ispolji analgetičko, anestetičko, kao i neuroprotektivno dejstvo (21, 22, 23, 24, 25). Velika raznolikost kliničkih efekata može se objasniti značajnom ulogom magnezijuma u fiziologiji različitih organa i sistema. Mehanizmi modulatornog dejstva magnezijuma na bol prikazani su u Tabeli I.

Tabela I Mehanizmi modulatornog dejstva magnezijuma na bol

Table I The mechanisms of the modulatory effects of magnesium on pain

1.	Magnezijum je fiziološki blokator jonskog kanala NMDA receptora. Magnezijumovi joni blokiraju jonski kanal NMDA receptora na voltažno-zavisani način i sprečavaju ulazak jona kalcijuma u neuron i centralnu senzitivizaciju koja je udružena sa spontanom bolom i povećanom reaktivnošću na periferne stimuluse (6, 25).
2.	Magnezijum pojačava analgetičko dejstvo opioda i prevenira hiperalgeziju izazvanu opiodima tako što sprečava fosforilaciju NMDA receptora (26, 27, 28, 29, 30). Pokazano je da je NMDA receptor udružen postsinaptički sa μ receptorom. Kada morfin aktivira μ receptor, dolazi do fosforilacije rezidue NMDA receptora što izaziva disocijaciju oba receptora i desenzitivizaciju μ receptora (28). Magnezijum može da prevenira fosforilaciju NMDA receptora i opiodima izazvanu hiperalgeziju (29, 30).
3.	Magnezijum blokira kalcijumske kanale. Takmiči se sa kalcijumom na voltažno-zavisnim kalcijumskim kanalima i deluje kao antagonist kalcijumskih kanala N-, P- i L-tipa (10).
4.	Nakon lokalne primene magnezijumovi joni na periferiji modulišu aktivnost kanala za prolazne receptorske potencijale (TRPV1, TRPV4 i TRPA1) (31, 32).
5.	Moduliše natrijumske i kalijumske struje i utiče na membranski potencijal (10, 13).
6.	Aktivira enzime neuralnu i inducibilnu NO sintazu i stimuliše stvaranje NO (33, 34, 35).
7.	U kombinaciji sa ketaminom ostvaruje antinociceptivno dejstvo, bar jednim delom, aktivacijom serotonergičkog, noradrenergičkog i gabergetičkog sistema (36).

Nedavno je jedna prospektivna deskriptivna studija preseka pokazala da je u Brazilu magnezijum-sulfat jedan od 5 najčešće korišćenih pomoćnih lekova u anesteziji, pored klonidina, ketamina, lidokaina i deksmedetomidina (9). Primenjen perioperativno, magnezijum-sulfat može da smanji potrebe za opštim anestetikom (37, 38, 39, 26, 27, 28), poboljša postoperativnu analgeziju (40, 41), smanji potrebu za opiodnim

analgetikom (41), ublaži kardiovaskularne efekte kod laringoskopije, intubacije, kao i kod stvaranja pneumoperitoneuma pre videolaparoskopije (42, 43), obezbedi bolju hemodinamsku kontrolu pri resekciji feohromocitoma (44), spreči pojavu vazospazma (45), produži dejstvo miorelaksansa i smanji potrebu za miorelaksansom (9, 46), kao i smanji postoperativnu drhtavicu (47, 48, 49). Pri svemu tome, magnezijum-sulfat ima visok terapijski indeks, malo neželjenih efekata i mogao bi da ima povoljan odnos cene i efikasnosti (17).

Magnezijum-sulfat u terapiji postoperativnog bola

Studije na životinjama

U terapiji akutnog bola, magnezijum je manje primarno analgetik, a više je pomoćno sredstvo koje može da pojača analgetičko dejstvo dobro poznatih analgetika (50). Primenjen kao monoterapija, sistemski ili centralno, u manjim dozama nije pokazao antinociceptivno dejstvo u animalnim modelima akutnog bola izazvanih termičkim, mehaničkim ili hemijskim stimulusima (26, 51, 52, 53, 54, 55). Međutim, veće doze magnezijuma mogu da smanje akutni bol kod eksperimentalnih životinja (56), što može biti praćeno neželjenim dejstvima kao što su slabost mišića i paraliza, posebno ako se primeni intratekalno (57). U animalnim modelima akutnog bola takođe je pokazano da sistemski primenjen magnezijum povećava efikasnost ketamina (54, 55) i opioda (26, 29, 58, 59), ali ne i nesteroidnih antiinflamatornih lekova (58). U modelu akutnog incizionog bola kod pacova, intratekalno primenjen magnezijum kao monoterapija ne smanjuje incizioni bol (60), ali u kombinaciji sa morfinom pojačava antinociceptivni efekat morfina (61).

Intravenska primena magnezijum-sulfata kod ljudi

Analgetički efekat intravenskog magnezijum-sulfata prvi put je pokazan kod ljudi 1996. godine kada je magnezijum-sulfat primenjen intravenski u perioperativnom periodu (62). Od tada, značajan broj studija istražuje analgetičku efikasnost perioperativno primenjenog magnezijuma, ali su rezultati često nekonzistentni (63, 64). Jedno od mogućih objašnjenja za varijabilnost u analgetičkoj efikasnosti intravenskog magnezijuma je ograničen prolaz ovog jona kroz krvno-moždanu barijeru, što se pokazalo kod indukovane sistemske hiperkalemije (65). Njegova efikasnost kod intravenske regionalne anestezije (66) pokazuje da centralni nervni sistem nije jedino mesto dejstva magnezijum-sulfata.

Obično se tokom indukcije anestezije magnezijum-sulfat daje intravenski kao udarna doza od 30-50 mg/kg, a zatim se održava kontinuiranom infuzijom u dozi 6-20 mg/kg/h do kraja operacije, ili 4 sata nakon inicijalnog bolusa (67, 68). Međutim, udarna doza magnezijuma bez infuzije pokazala se takođe efikasnom u postoperativnoj analgeziji u nekim ranijim studijama (17, 25). Nađena je korelacija između koncentracije magnezijuma u serumu i postoperativne analgezije (69). Međutim,

koncentraciju treba pažljivo pratiti kako bi se sprečila hipermagnezijemija koja može da izazove neželjena dejstva, uključujući sedaciju, dijareju, pojačanu neuromišićnu blokadu, srčane aritmije, depresiju disanja i drugo (8).

Meta-analiza koja je obuhvatila 27 randomizovanih placebo-kontrolisanih studija sa ukupno 1504 odrasla pacijenta pokazala je da perioperativna intravenska primena magnezijum-sulfata kod operacija u opštoj anesteziji značajno smanjuje ukupni bol u miru, a pri pokretu tokom 24h posle operacije (69). Takođe, smanjuje potrošnju opioidnih analgetika kod pacijenata sa urogenitalnim, ortopedskim i kardiovaskularnim operacijama, dok su rezultati neuverljivi kod pacijenata podvrgnutih gastrointestinalnim operacijama. Pri tome, magnezijum ne povećava incidenciju neželjenih događaja. Štaviše, pokazao je povoljno dejstvo na intraoperativnu hemodinamiku (srednji arterijski pritisak i srčanu frekvencu) i skratio vreme do ekstubacije kod pacijenata sa kardiovaskularnim operacijama.

Magnezijum-sulfat se pokazao efikasnim i u smanjenju intenziteta bola posle laparoskopske holecistektomije, i to u ranoj fazi (2 i 8 h), ali ne i 24 h posle operacije (70). Takođe je pokazano da smanjuje potrošnju analgetika nakon operacije.

Postoje dokazi, mada ograničeni, da perioperativno primenjen paracetamol, nesteroidni antiinflamatorni lekovi, deksametazon, ketamin, klonidin i deksmedetomidin mogu umanjiti postoperativni bol i potrošnju opioida u nekim populacijama pedijatrijskih hirurških bolesnika (71). Nedavno je sprovedena meta-analiza deset randomizovanih kontrolisanih studija (sa ukupno 665 učesnika) koje su ispitivale uticaj intravenski primenjenog magnezijum-sulfata na postoperativne komplikacije kod dece koja su podvrgnuta tonzilektomiji (72). Za razliku od odraslih, kod dece nije nađen statistički značajan analgetički efekat perioperativne upotrebe ovog leka u postoperativnoj kontroli bola. Ipak, čini se da ima koristi od primene magnezijuma u smanjenju potrošnje analgetika, učestalosti agitacije i laringospazma, a pri svemu tome nije zabeležena veća incidencija ozbiljnih neželjenih efekata. Zanimljivo je da je u studijama sa lokalnom postoperativnom primenom magnezijum-sulfata utvrđen niži stepen bola prvih nekoliko sati u odnosu na kontrolnu grupu, ali bez statističke značajnosti. Autori ove meta-analize zaključuju da je potrebno ispitati efekte većih doza magnezijum-sulfata i utvrditi odnos doze i analgetičkog efekta kod dece (72). Benzon i sar. predlažu da se nakon udarne doze, intraoperativna infuzija produži po mogućstvu i na postoperativni period (73).

McKeown i sar. (74) su sprovedli sistematski pregled sedam randomizovanih kliničkih studija (ukupno 530 pacijenata, od kojih je 260 primilo preoperativno intravenski magnezijum-sulfat) koje su poredile analgetički efekat preoperativno primenjenog intravenskog magnezijum-sulfata sa placebo kod pacijentkinja sa carskim rezom. Dve studije su obuhvatile pacijentkinje sa preeklampsijom. U četiri studije primenjivana je opšta anestezija, dok su tri koristile neuraksijalnu anesteziju. U svih sedam studija placebo ili intravenski magnezijum davani su preoperativno kao

udarna doza. Ipak, tri studije su primenjivale infuziju magnezijuma i tokom 24 h posle operacije. Udarana doza iznosila je 25 do 50 mg/kg, a infuzija 1 ili 2 ili 10 mg/kg/h tokom 24h postoperativno. U tri od pet studija registrovano je značajno produženje vremena do prve primene analgetika. Pet od sedam ispitivanja pokazalo je smanjenu potrošnju analgetika postoperativno tokom 24h, a četiri od sedam imalo je niže skorove na vizuelnoj analognoj skali bola u odnosu na kontrolu. Postoji mogućnost da je kod pacijenata kod kojih je korišćena epiduralna analgezija kontrolisana od strane pacijenta, superiorna analgetička efikasnost epiduralne analgezije prikrila analgetički efekat magnezijuma u studiji (75). U jednoj studiji magnezijum-sulfat (udarna doza od 30 mg/kg) je poređen sa ketaminom u dozi 0,3 mg/kg i pokazano je da ketamin više produžava vreme do prve primene analgetika, više smanjuje intenzitet bola i više smanjuje ukupnu potrošnju analgetika tokom 24h u odnosu na magnezijum (76). Ni u jednoj od studija obuhvaćenih meta-analizom primena magnezijum-sulfata nije dovela do toksičnosti, dok je incidencija postoperativne mučnine i povraćanja ili drhtavice bila slična kao u kontrolnim grupama.

Hipotenzivna anestezija tokom operacije srednjeg uha može se postići primenom magnezijum-sulfata ili remifentanila u kombinaciji sa sevofluranom (77). Međutim, pacijenti koji primaju magnezijum imaju ugodniji postoperativni tok sa boljom analgezijom, i manjom postoperativnom mučninom i povraćanjem, u odnosu na grupu sa remifentanilom, što bi moglo biti posledica manje potrošnje sevoflurana. Takođe, primenu magnezijuma prati i manja postoperativna drhtavica u odnosu na remifentanil (77).

Bezbednost intravenske primene magnezijuma u poređenju sa placebom utvrđena je na osnovu rezultata kliničkih studija. Pokazano je da, u poređenju sa placebom, magnezijum-sulfat nema ozbiljnih neželjenih efekata u dozama do 28 grama primenjenih tokom 24 časa (78). Cochrane-ski pregled upotrebe magnezijuma u preeklampsiji podržava bezbednost primene magnezijum-sulfata u dozama do 1 g/h (79). Slične doze magnezijum-sulfata preporučuje Svetske zdravstvena organizacija kod sve prevremeno rođene dece (pre 32 nedelje gestacije) u cilju prevencije cerebralne paralize (80).

Lokalna primena magnezijum-sulfata kod ljudi

Neuroaksijalna anestezija

NMDA receptori u dorzalnim rogovima kičmene moždine odgovorni su za centralnu hiperalgeziju, a magnezijum blokira ove receptore (81). Neuraksijalna primena magnezijuma smatra se efikasnijom od sistemske primene jer magnezijum slabo prolazi krvno-moždanu barijeru (65). Takođe, lokalnom primenom magnezijuma mogu se izbeći neželjena sistemska dejstva kao što je produžena relaksacija skeletnih mišića.

Magnezijum-sulfat je prvi put intratekalno primenjen kod ljudi 1906. godine. Haubold i Meltzer su davali 1000-2000 mg kod različitih hirurških zahvata i izazivali duboki motorni i senzorni blok sa kompletnim oporavkom. Buvanendran i sar. (82) sprovedi su prvu prospektivnu, randomizovanu kontrolisanu studiju kako bi utvrdili da li bi intratekalni magnezijum i fentanil bez lokalnog anestetika, u poređenju sa fiziološkim rastvorom i fentanilom, mogu produžiti spinalnu anesteziju tokom porođaja. Trajanje spinalne anestezije značajno je produženo u grupi sa magnezijumom, bez uticaja na motorni, senzorni blok ili incidenciju pruritusa (82). Međutim, rezultati narednih studija bili su kontradiktorni (83).

Morrison i sar. (2013) u svom sistematskom pregledu izveštavaju da kod raznih vrsta hirurških intervencija intratekalna primena magnezijum-sulfata značajno produžava vreme do prvog zahteva za analgetikom, ali samo kada se primeni zajedno sa opioidima, sa ili bez lokalnog anestetika (83). Međutim, Shruthi i sar. (2016) pokazali su da epiduralni magnezijum pojačava senzorni blok epiduralno administriranog bupivakaina (84).

Kvantitativni sistematski pregled osamnaest kliničkih studija koje su ispitivale analgetičku efikasnost i bezbednost neuraksijalno primenjenog magnezijum-sulfata kod odraslih osoba sa različitim hirurškim intervencijama i poredile sa placebo pokazao je da je vreme do prvog zahteva za analgetikom produženo za 11,1% nakon intratekalne primene (srednja razlika: 39,6 min; 95% CI 16,3-63,0 min; $p = 0,0009$), i 72,2% nakon epiduralne primene (srednja razlika: 109,5 min; 95% CI 19,6-199,3 min; $p = 0,02$) sa dozama između 50 i 100 mg magnezijum-sulfata (78). Četiri studije pratile su neurološke komplikacije: od 140 uključenih pacijenata zabeležena je samo jedna komplikacija, 4-dnevna uporna glavobolja. Nije nađen povećan rizik od hipotenzije, bradikardije ili sedacije.

Meta-analiza koja je obuhvatila devet randomizovanih kontrolisanih kliničkih studija sa ukupno 827 žena koje su podvrgnute carskom rezu pokazala je da neuraksijalno dodat magnezijum-sulfat izaziva duže trajanje anestezije, duže trajanje senzornog bloka, manji postoperativni bol u mirovanju, pri kretanju, kao i manju konzumaciju analgetika u odnosu na placebo (85). Grupa sa magnezijum-sulfatom je bila više zadovoljna anestezijom od kontrolne grupe. Nije nađena razlika u učestalosti neželjenih efekata (mučnina i povraćanje, pruritus i hipotenzija) između grupa.

Iako su mnogi lekovi ispitivani kao pomoćni analgetici kod kaudalne anestezije (niski periduralni - *kaudalni* (sakralni) blok), nijedan se do danas nije pokazao idealnim. Kaudalno primenjen morfin je efikasan, ali izaziva odloženu depresiju disanja (86). Neostigmin povećava rizik od postoperativne mučnine i povraćanja (87). Deksmetomidin je efikasan i bezbedan (88), ali magnezijum je značajno jeftiniji od deksmedetomidina. Meta-analiza šest randomizovanih kontrolisanih ispitivanja (247 pacijenata) pokazala je da u kaudalnoj anesteziji kod pedijatrijskih pacijenata dodavanje 50 mg magnezijuma ropivakainu značajno produžava trajanje anestezije i smanjuje

potrebu za analgeticima (paracetamol), bez povećanja neželjenih efekata (89). Budući da pacijentima nije davan opioid intraoperativno, ili intravenski ili kaudalno, opioidi nisu uključeni u analgetski efekat kaudalno primenjenog magnezijuma. Imajući u vidu da je doza magnezijum-sulfata od 50 mg ispoljila efikasnost kod odraslih pacijenata, možda bi manja doza mogla biti dovoljna za postoperativni bol kod dece. Manje pacijenata doživelo je postoperativno drhtanje u magnezijumovoj nego u kontrolnoj grupi. Iako su pacijenti u svih šest studija prospektivno praćeni zbog neželjenih događaja, i magnezijum nije bio povezan sa većim brojem neželjenih događaja, ukupan broj pacijenata koji su primili kaudalni magnezijum bio je samo 179, pa se ne može isključiti mogućnost retkih, ali ozbiljnih neželjenih događaja. Kaudalni magnezijum može biti koristan za smanjenje potrebe za dodatnim analgeticima nakon operacije, ali kvalitet dokaza u literaturi je vrlo nizak, a kaudalno davanje magnezijuma još uvek se smatra eksperimentalnim. Nove dobro osmišljene studije su neophodne za donošenje definitivnih zaključaka (89).

Bezbednost neuraksijalne primene magnezijuma ispitivana je na životinjama. Potencijalne opasnosti od neuraksijalne primene magnezijum-sulfata kod kunića su: bol na mestu ubrizgavanja, dozno-zavisne neurološke komplikacije, kao i histološke promene (90). Kod pacova, intratekalna primena magnezijuma nije izazivala promene ponašanja, ali pri visokim dozama pokazana je dozno-zavisna vakuolizacija ćelija spinalnog gangliona (91). Uprkos obećavajućem perioperativnom analgetičkom efektu, rizik od neuroloških komplikacija nastalih kao posledica neuraksijalne primene magnezijuma još uvek nije dovoljno ispitan (78).

Blokada perifernih nerava

Magnezijum-sulfat se pokazao kao koristan dodatak lokalnim anestheticima u blokadi perifernih nerava (30, 92, 93). Meta-analiza Li i sar. (2016) pokazala je da kombinacija magnezijum-sulfata i lokalnih anestetika u nervnim blokovima produžava postoperativnu analgeziju, produžava senzorni i motorni blok (94). Pored toga, upotreba magnezijum-sulfata u nervnim blokovima povezana je sa značajno bržim nastankom motornog bloka. Za vreme senzornog bloka, broj pacijenata koji su zahtevali dodatne analgetike i učestalost postoperativne mučnine i povraćanja, između grupe sa magnezijumom i placebo grupe nisu se statistički razlikovali (94).

Ostali oblici lokalne primene

U značajnom broju studija magnezijum-sulfat primenjivan je u okviru intravenske regionalne anestezije (66), infiltracione anestezije (95, 97) ili topikalno (97, 98). Međutim, nisu sva ispitivanja pokazala postoperativnu analgetičku efikasnost lokalno primenjenog magnezijuma (26).

U intravenskoj regionalnoj anesteziji, magnezijum-sulfat pomešan sa lokalnim anestetikom, pokazao se korisnim u pogledu smanjenja intenziteta bola i vremena do

prvog zahteva za analgetikom, ali oporavak od anestezije je bio produžen, što nije nađeno u studijama nakon sistemske intravenske primene (67).

Profilaktička lokalna upotreba magnezijum-sulfata u obliku rastvora za grgoljenje, pastila ili nebulizatora 15–30 min pre operacije u opštoj anesteziji pokazala se kao efikasna mera za smanjenje postoperativne gušobolje koja je uobičajen neželjeni efekt intubacije traheje. Incidencija postoperativne gušobolje tokom 24 sata bila je značajno niža u grupi sa magnezijumom u poređenju sa aktivnim (ketamin, aspirin) i neaktivnom komparatorom. Dalja istraživanja treba da procene uticaj magnezijum-sulfata na oporavak pacijenta i odnos cene i efikasnosti (98).

Zaključak

U terapiji postoperativnog bola, pomoćni analgetici imaju za cilj da poboljšaju analgeziju i smanje neželjene efekte opioda. Rezultati kliničkih studija pokazuju da perioperativno primenjen magnezijum-sulfat može da smanji postoperativni bol i ukupnu postoperativnu potrošnju opioda. Primena magnezijum-sulfata praćena je sa malo neželjenih efekata. Međutim, rizik od neuroloških komplikacija nastalih kao posledica neuraksijalne primene magnezijum-sulfata još uvek nije dovoljno ispitan. Za sada mali broj ispitanika i heterogenost metodologije u ispitivanjima (različite doze, način i dužina primene, različiti parametri efikasnosti) ograničavaju mogućnost donošenja definitivnih zaključaka o ulozi perioperativne primene magnezijum-sulfata u terapiji postoperativnog bola.

Zahvalnica

Ovaj rad je finansiran od strane Ministarstva prosvete, nauke i tehnološkog razvoja Republike Srbije (grant br. 175023).

Literatura

1. Gan TJ. Poorly controlled postoperative pain: prevalence, consequences, and prevention. *J Pain Res.* 2017;10:2287-2298. doi: 10.2147/JPR.S144066.
2. Taylor RS, Ullrich K, Regan S, Broussard C, Schwenkglens M, Taylor RJ, Gordon DB, Zaslansky R, Meissner W, Rothaug J, Langford R; PAIN-OUT investigators. The impact of early postoperative pain on health-related quality of life. *Pain Pract.* 2013;13(7):515-23. doi: 10.1111/papr.12026.
3. Calati R, Laglaoui Bakhiyi C, Artero S, Ilgen M, Courtet P. The impact of physical pain on suicidal thoughts and behaviors: Meta-analyses. *J Psychiatr Res.* 2015;71:16-32. doi: 10.1016/j.jpsychires.2015.09.004.

4. Wick EC, Grant MC, Wu CL. Postoperative Multimodal Analgesia Pain Management With Nonopioid Analgesics and Techniques: A Review. *JAMA Surg.* 2017;152(7):691-697. doi: 10.1001/jamasurg.2017.0898.
5. Bair MJ, Sanderson TR. Coanalgesics for chronic pain therapy: a narrative review. *Postgrad Med.* 2011;123(6):140-50. doi: 10.3810/pgm.2011.11.2504.
6. Romani AM. Cellular magnesium homeostasis. *Arch Biochem Biophys.* 2011;512(1):1-23.
7. Jahnke-Dechent W, Ketteler M. Magnesium basics. *Clin Kidney J.* 2012;5(Suppl 1):i3-i14. doi: 10.1093/ndtplus/sfr163.
8. Herroeder S, Schönherr ME, De Hert SG, Hollmann MW. Magnesium--essentials for anesthesiologists. *Anesthesiology.* 2011;114(4):971-93.
9. Cavalcanti IL, de Lima FLT, da Silva MJS, da Cruz Filho RA, Braga ELC, Verçosa N. Use Profile of Magnesium Sulfate in Anesthesia in Brazil. *Front Pharmacol.* 2019;10:429. Published 2019 Apr 26. doi:10.3389/fphar.2019.00429
10. Guiet-Bara A, Durlach J, Bara M. Magnesium ions and ionic channels: activation, inhibition or block--a hypothesis. *Magnes Res.* 2007;20(2):100-6.
11. Fawcett WJ, Haxby EJ, Male DA. Magnesium: physiology and pharmacology. *Br J Anaesth.* 1999;83(2):302-20.
12. Horie M, Irisawa H, Noma A. Voltage-dependent magnesium block of adenosine-triphosphate-sensitive potassium channel in guinea-pig ventricular cells. *J Physiol.* 1987;387:251-72.
13. Bara M, Guiet-Bara A, Durlach J. Regulation of sodium and potassium pathways by magnesium in cell membranes. *Magnes Res.* 1993;6(2):167-77.
14. Monyer H, Sprengel R, Schoepfer R, Herb A, Higuchi M, Lomeli H, Burnashev N, Sakmann B, Seeburg PH. Heteromeric NMDA receptors: molecular and functional distinction of subtypes. *Science.* 1992;256(5060):1217-21.
15. Komaki F, Akiyama T, Yamazaki T, Kitagawa H, Nosaka S, Shirai M. Effects of intravenous magnesium infusion on in vivo release of acetylcholine and catecholamine in rat adrenal medulla. *Auton Neurosci.* 2013;177(2):123-8. doi:10.1016/j.autneu.2013.03.004.
16. Guerrero MP, Volpe SL, Mao JJ. Therapeutic uses of magnesium. *Am Fam Physician.* 2009;80(2):157-62.
17. Do SH. Magnesium: a versatile drug for anesthesiologists. *Korean J Anesthesiol.* 2013;65(1):4-8. doi: 10.4097/kjae.2013.65.1.4.
18. Salaminia S, Sayehmiri F, Angha P, Sayehmiri K, Motedayen M. Evaluating the effect of magnesium supplementation and cardiac arrhythmias after acute coronary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cardiovasc Disord.* 2018;18(1):129. doi: 10.1186/s12872-018-0857-6.
19. Su Z, Li R, Gai Z. Intravenous and Nebulized Magnesium Sulfate for Treating Acute Asthma in Children: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Pediatr Emerg Care.* 2018;34(6):390-395. doi: 10.1097/PEC.0000000000000909.
20. Houston M. The role of magnesium in hypertension and cardiovascular disease. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2011;13(11):843-7. doi: 10.1111/j.1751-7176.2011.00538.x.

21. Schmid-Elsaesser R, Kunz M, Zausinger S, Prueckner S, Briegel J, Steiger HJ. Intravenous magnesium versus nimodipine in the treatment of patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a randomized study. *Neurosurgery*. 2006;58(6):1054-65.
22. Kirkland AE, Sarlo GL, Holton KF. The Role of Magnesium in Neurological Disorders. *Nutrients*. 2018;10(6). pii: E730. doi: 10.3390/nu10060730.
23. 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 [Internet]. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2017 Apr 20. Available from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK475794/>
24. Chollat C, Sentilhes L, Marret S. Fetal Neuroprotection by Magnesium Sulfate: From Translational Research to Clinical Application. *Front Neurol*. 2018;9:247. doi: 10.3389/fneur.2018.00247.
25. Na HS, Ryu JH, Do SH. The role of magnesium in pain. In: Vink R, Nechifor M, editors. *Magnesium in the Central Nervous System* [Internet]. Adelaide (AU): University of Adelaide Press; 2011. Available from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507245/>
26. Vučković SM, Savić Vujović KR, Srebro DP, Medić BM, Stojanović RM, Vučetić CS, Divac N, Prostran MS. The antinociceptive efficacy of morphine-ketamine-magnesium combination is influenced by the order of medication administration. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2015;19(17):3286-94.
27. Srebro D, Vučković S, Milovanović A, Savić Vujović K, Prostran M. Evaluation of Prophylactic and Therapeutic Effects of Tramadol and Tramadol Plus Magnesium Sulfate in an Acute Inflammatory Model of Pain and Edema in Rats. *Front Pharmacol*. 2018;9:1326. doi: 10.3389/fphar.2018.01326
28. Rodríguez-Muñoz M, Sánchez-Blázquez P, Vicente-Sánchez A, Berrocso E, Garzón J. The mu-opioid receptor and the NMDA receptor associate in PAG neurons: implications in pain control. *Neuropsychopharmacology*. 2012;37(2):338-49. doi: 10.1038/npp.2011.155.
29. 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 Mar 1;99:113-127. doi: 10.1016/j.ejps.2016.11.020.
30. Sun J, Lin H, He G, Lin W, Yang J. Magnesium sulphate attenuate remifentanyl-induced postoperative hyperalgesia via regulating tyrosine phosphorylation of the NR2B subunit of the NMDA receptor in the spinal cord. *BMC Anesthesiol*. 2017;17(1):30.
31. Srebro D, Vučković S, Prostran M. Participation of peripheral TRPV1, TRPV4, TRPA1 and ASIC in a magnesium sulfate-induced local pain model in rat. *Neuroscience*. 2016;339:1-11
32. Srebro DP, Vučković SM, Savić Vujović KR, Prostran MŠ. TRPA1, NMDA receptors and nitric oxide mediate mechanical hyperalgesia induced by local injection of magnesium sulfate into the rat hind paw. *Physiol Behav*. 2015;139:267-73
33. Srebro DP, Vučković S, Vujović KS, Prostran M. Anti-hyperalgesic effect of systemic magnesium sulfate in carrageenan-induced inflammatory pain in rats: influence of the nitric oxide pathway. *Magnes Res*. 2014;27(2):77-85.

34. Vučković S, Srebro D, Savić Vujović K, Prostran M. The antinociceptive effects of magnesium sulfate and MK-801 in visceral inflammatory pain model: The role of NO/cGMP/K(+)ATP pathway. *Pharm Biol.* 2015;53(11):1621-7.
35. Srebro D, Vučković S, Prostran M. Inhibition of neuronal and inducible nitric oxide synthase does not affect the analgesic effects of NMDA antagonists in visceral inflammatory pain. *Acta Neurobiol Exp (Wars).* 2016;76(2):110-16.
36. Savić Vujović K, Vučković S, Stojanović R, Divac N, Medic, Srebro D, Kadija M, Prostran M. Involvement of serotonergic, noradrenergic and GABAergic systems in the antinociceptive effect of a ketamine-magnesium sulfate combination in acute pain. *ACTA VETERINARIA-BEOGRAD* 2018; 68 (1)108-118.
37. Ryu JH, Kang MH, Park KS, Do SH. Effects of magnesium sulphate on intraoperative anaesthetic requirements and postoperative analgesia in gynaecology patients receiving total intravenous anaesthesia. *Br J Anaesth.* 2008;100(3):397-403. doi: 10.1093/bja/aem407. PubMed PMID: 18276652.
38. Rodríguez-Rubio L, Nava E, Del Pozo JSG, Jordán J. Influence of the perioperative administration of magnesium sulfate on the total dose of anesthetics during general anesthesia. A systematic review and meta-analysis. *J Clin Anesth.* 2017;39:129-138. doi: 10.1016/j.jclinane.2017.03.038.
39. Hwang JY, Na HS, Jeon YT, Ro YJ, Kim CS, Do SH. I.V. infusion of magnesium sulphate during spinal anaesthesia improves postoperative analgesia. *Br J Anaesth.* 2010;104(1):89-93. doi: 10.1093/bja/aep334.
40. Dabbagh A, Elyasi H, Razavi SS, Fathi M, Rajaei S. Intravenous magnesium sulfate for postoperative pain in patients undergoing lower limb orthopedic surgery. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2009;53(8):1088-91. doi: 10.1111/j.1399-6576.2009.02025.x.
41. Koinig H, Wallner T, Marhofer P, Andel H, Hörauf K, Mayer N. Magnesium sulfate reduces intra- and postoperative analgesic requirements. *Anesth Analg.* 1998;87(1):206-10.
42. Zhang J, Wang Y, Xu H, Yang J. Influence of magnesium sulfate on hemodynamic responses during laparoscopic cholecystectomy: A meta-analysis of randomized controlled studies. *Medicine (Baltimore).* 2018;97(45):e12747. doi: 10.1097/MD.00000000000012747.
43. Menten O, Harlak A, Yigit T, Balkan A, Balkan M, Cosar A, Savaser A, Kozak O, Tufan T. Effect of intraoperative magnesium sulphate infusion on pain relief after laparoscopic cholecystectomy. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2008;52(10):1353-9. doi: 10.1111/j.1399-6576.2008.01816.x. PubMed PMID: 19025527.
44. James, M. F., and Cronjé, L. (2004). Pheochromocytoma crisis: the use of magnesium sulfate. *Anesth. Analg.* 99, 680–686. doi: 10.1213/01.ANE.0000133136.01381.52
45. Wong GK, Chan MT, Boet R, Poon WS, Gin T. Intravenous magnesium sulfate after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a prospective randomized pilot study. *J Neurosurg Anesthesiol.* 2006;18(2):142-8.
46. Rotava P, Cavalcanti IL, Barrucand L, Vane LA, Verçosa N. Effects of magnesium sulphate on the pharmacodynamics of rocuronium in patients aged 60 years and older: A randomised trial. *Eur J Anaesthesiol.* 2013 Oct;30(10):599-604. doi: 10.1097/EJA.0b013e328361d342.

47. 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.
48. Vučković SM, Savić Vujović KR, Srebro DP, Medić BM, Vučetić CS, Prostran MŠ, Prostran MŠ. Synergistic interaction between ketamine and magnesium in lowering body temperature in rats. *Physiol Behav*. 2014;127:45-53.
49. Vujović KS, Vučković S, Đurović A, Knežević NN, Prostran M. Inhibition of neuronal nitric oxide synthase attenuate the hypothermic effect of ketamine-magnesium sulfate combination in rats. *J Therm Biol*. 2018 May;74:1-5.
50. Srebro D, Vučković S, Milovanović A, Košutić J, Vujović KS, Prostran M. Magnesium in pain research: state of the art. *Curr Med Chem*. 2017;24(4):424–34.
51. Ishizaki K, Sasaki M, Karasawa S, Obata H, Nara T, Goto F. The effect of intrathecal magnesium sulphate on nociception in rat acute pain models. *Anaesthesia*. 1999;54(3):241-6.
52. Takano Y, Sato E, Kaneko T, Sato I. Antihyperalgesic effects of intrathecally administered magnesium sulfate in rats. *Pain*. 2000;84(2-3):175-9.
53. Cheng JK, Lai YJ, Chen CC, Cheng CR, Chiou LC. Magnesium chloride and ruthenium red attenuate the antiallodynic effect of intrathecal gabapentin in a rat model of postoperative pain. *Anesthesiology*. 2003;98(6):1472-9.
54. Jahangiri L, Kesmati M, Najafzadeh H. Evaluation of analgesic and anti-inflammatory effect of nanoparticles of magnesium oxide in mice with and without ketamine. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2013;17(20):2706-10.
55. Savić Vujović KR, Vučković S, Srebro D, Medić B, Stojanovic R, Vučetić C, Prostran M. A synergistic interaction between magnesium sulphate and ketamine on the inhibition of acute nociception in rats. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2015;19(13):2503-9.
56. Tamba BI, Leon MM, Petreus T. Common trace elements alleviate pain in an experimental mouse model. *J Neurosci Res*. 2013;91(4):554-61.
57. Karasawa S, Ishizaki K, Goto F. The effect of intrathecal administration of magnesium sulphate in rats. *Anaesthesia*. 1998;53(9):879-86.
58. Assi AA. The influence of divalent cations on the analgesic effect of opioid and non-opioid drugs. *Pharmacol Res*. 2001;43(6):521-9.
59. Begon S, Pickering G, Eschaliere A, Dubray C. Magnesium increases morphine analgesic effect in different experimental models of pain. *Anesthesiology*. 2002;96(3):627-32.
60. Prado WA, Machado Filho EB. Antinociceptive potency of aminoglycoside antibiotics and magnesium chloride: a comparative study on models of phasic and incisional pain in rats. *Braz J Med Biol Res*. 2002;35(3):395-403.
61. Kroin JS, McCarthy RJ, Von Roenn N, Schwab B, Tuman KJ, Ivankovich AD. Magnesium sulfate potentiates morphine antinociception at the spinal level. *Anesth Analg*. 2000;90(4):913-7.
62. Tramèr MR, Schneider J, Marti RA, Rifat K. Role of magnesium sulfate in postoperative analgesia. *Anesthesiology* 1996; 84: 340–7.
63. Tramèr MR, Glynn CJ. An evaluation of a single dose of magnesium to supplement analgesia after ambulatory surgery: randomized controlled trial. *Anesth Analg*. 2007;104(6):1374-9.

64. Martin DP, Samora WP 3rd, Beebe AC, Klamar J, Gill L, Bhalla T, Veneziano G, Thung A, Tumin D, Barry N, Rice J, Tobias JD. Analgesic effects of methadone and magnesium following posterior spinal fusion for idiopathic scoliosis in adolescents: a randomized controlled trial. *J Anesth.* 2018;32(5):702-708. doi: 10.1007/s00540-018-2541-5.
65. Thurnau GR, Kemp DB, Jarvis A. Cerebrospinal fluid levels of magnesium in patients with preeclampsia after treatment with intravenous magnesium sulfate: a preliminary report. *Am J Obstet Gynecol.* 1987;157(6):1435-8.
66. Turan A, Memis D, Karamanlioglu B, Guler T, Pamukcu Z. Intravenous regional anesthesia using lidocaine and magnesium. *Anesth Analg.* 2005;100:1189–92.
67. Koinig H, Wallner T, Marhofer P, Andel H, Hörauf K, Mayer N. Magnesium sulfate reduces intra- and postoperative analgesic requirements. *Anesth Analg.* 1998 Jul;87(1):206-10.
68. Wilder-Smith CH, Knöpfli R, Wilder-Smith OH. Perioperative magnesium infusion and postoperative pain. *Acta Anaesthesiol Scand.* 1997;41(8):1023-7.
69. Guo BL, Lin Y, Hu W, Zhen CX, Bao-Cheng Z, Wu HH, Kaye AD, Duan JH, Qu Y. Effects of Systemic Magnesium on Post-operative Analgesia: Is the Current Evidence Strong Enough? *Pain Physician.* 2015;18(5):405-18.
70. 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 Percutan Tech.* 2018 Dec;28(6):349-353. doi: 10.1097/SLE.0000000000000571.
71. Zhu A, Benzon HA, Anderson TA. Evidence for the Efficacy of Systemic Opioid-Sparing Analgesics in Pediatric Surgical Populations: A Systematic Review. *Anesth Analg.* 2017;125(5):1569-1587. doi: 10.1213/ANE.0000000000002434.
72. Xie M, Li XK, Peng Y. Magnesium sulfate for postoperative complications in children undergoing tonsillectomies: a systematic review and meta-analysis. *J Evid Based Med.* 2017;10(1):16-25. doi: 10.1111/jebm.12230.
73. Benzon HA, Shah RD, Hansen J, Hajduk J, Billings KR, De Oliveira GS Jr, Suresh S. The Effect of Systemic Magnesium on Postsurgical Pain in Children Undergoing Tonsillectomies: A Double-Blinded, Randomized, Placebo-Controlled Trial. *Anesth Analg.* 2015;121(6):1627-31. doi: 10.1213/ANE.0000000000001028.
74. McKeown A, Seppi V, Hodgson R. Intravenous Magnesium Sulphate for Analgesia after Caesarean Section: A Systematic Review. *Anesthesiol Res Pract.* 2017;2017:9186374. doi: 10.1155/2017/9186374.
75. Paech MJ, Magann EF, Doherty DA, Verity LJ, Newnham JP. Does magnesium sulfate reduce the short- and long-term requirements for pain relief after caesarean delivery? A double-blind placebo-controlled trial. *Am J Obstet Gynecol.* 2006;194(6):1596-602;
76. Heydari SM, Hashemi SJ, Pourali S. The Comparison of Preventive Analgesic Effects of Ketamine, Paracetamol and Magnesium Sulfate on Postoperative Pain Control in Patients Undergoing Lower Limb Surgery: A Randomized Clinical Trial. *Adv Biomed Res.* 2017;6:134. Published 2017 Oct 25. doi:10.4103/2277-9175.217217
77. Ryu JH, Sohn IS, Do SH. Controlled hypotension for middle ear surgery: a comparison between remifentanyl and magnesium sulphate. *Br J Anaesth.* 2009;103(4):490-5. doi: 10.1093/bja/aep229.

78. Albrecht E, Kirkham KR, Liu SS, Brull R. The analgesic efficacy and safety of neuraxial magnesium sulphate: a quantitative review. *Anaesthesia*. 2013; 68: 190±202. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2044.2012.07337.x> PMID: 23121635
79. Duley L, Gülmezoglu AM, Henderson-Smart DJ, Chou D. Magnesium sulphate and other anticonvulsants for women with pre-eclampsia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010 Nov 10;(11):CD000025. doi: 10.1002/14651858.CD000025.pub2.
80. Chollat C, Sentilhes L, Marret S. Fetal Neuroprotection by Magnesium Sulfate: From Translational Research to Clinical Application. *Front Neurol*. 2018;9:247. doi: 10.3389/fneur.2018.00247.
81. Rondón LJ, Privat AM, Daulhac L, et al. Magnesium attenuates chronic hypersensitivity and spinal cord NMDA receptor phosphorylation in a rat model of diabetic neuropathic pain. *J Physiol*. 2010;588(Pt 21):4205–4215. doi:10.1113/jphysiol.2010.197004
82. Buvanendran A, McCarthy RJ, Kroin JS, Leong W, Perry P, Tuman KJ. Intrathecal magnesium prolongs fentanyl analgesia: a prospective, randomized, controlled trial. *Anesth Analg* 2002; 95: 661–6
83. Morrison AP, Hunter JM, Halpern SH, Banerjee A. Effect of intrathecal magnesium in the presence or absence of local anaesthetic with and without lipophilic opioids: a systematic review and meta-analysis. *Br J Anaesth*. 2013; 110: 702±712. <https://doi.org/10.1093/bja/aet064> PMID: 23533255
84. Shruthi AH, Sudheesh K, Nethra SS, Raghavendra Rao RS, Devika Rani D. The effect of a single dose of magnesium sulphate as an adjuvant to epidural bupivacaine for infraumbilical surgeries: a prospective double-blind, randomized control trial. *Middle East J Anaesthesiol*. 2016;23(4):449-55.
85. Wang SC, Pan PT, Chiu HY, Huang CJ. Neuraxial magnesium sulfate improves postoperative analgesia in Cesarean section delivery women: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Asian J Anesthesiol*. 2017;55(3):56-67. doi:10.1016/j.aja.2017.06.005.
86. Karl HW, Tyler DC, Krane EJ. Respiratory depression after low-dose caudal morphine. *Can J Anaesth*. 1996; 43: 1065±7. <https://doi.org/10.1007/BF03011911> PMID: 8896861
87. Engelman E, Marsala C. Bayesian enhanced meta-analysis of post-operative analgesic efficacy of additives for caudal analgesia in children. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2012; 56: 817±32. <https://doi.org/10.1111/j.1399-6576.2012.02651.x> PMID: 22313028
88. Tong Y, Ren H, Ding X, Jin S, Chen Z, Li Q. Analgesic effect and adverse events of dexmedetomidine as additive for pediatric caudal anesthesia: a meta-analysis. *Paediatr Anaesth*. France; 2014; 24:1224±30. <https://doi.org/10.1111/pan>.
89. 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.
90. Saeki H, Matsumoto M, Kaneko S, Tsuruta S, Cui YJ, Ohtake K, Ishida K, Sakabe T. Is intrathecal magnesium sulfate safe and protective against ischemic spinal cord injury in rabbits? *Anesth Analg*. 2004;99(6):1805-12.
91. Chanimov M, Cohen ML, Grinspun Y, et al. Neurotoxicity after spinal anaesthesia induced by serial intrathecal injections of magnesium sulphate. An experimental study in a rat model. *Anaesthesia* 1997; 52:223–8.

92. Jebali C, Kahloul M, Hassine N, Jaouadi MA, Ferhi F, Naija W, Chebili N. Magnesium Sulfate as Adjuvant in Prehospital Femoral Nerve Block for a Patient with Diaphysial Femoral Fracture: A Randomized Controlled Trial. *Pain Res Manag.* 2018 Dec 3;2018:2926404. doi: 10.1155/2018/2926404.
93. Mousavi SA, Sadaghiani L, Shahnaseri S, Zandian A, Farnell DJ, Vianna ME. Effect of magnesium sulphate added to lidocaine on inferior alveolar nerve block success in patients with symptoms of irreversible pulpitis: a prospective, randomized clinical trial. *Int Endod J.* 2019 Jul 15. doi: 10.1111/iej.13186. [Epub ahead of print].
94. Li M, Jin S, Zhao X, Xu Z, Ni X, Zhang L, Liu Z. Does Magnesium Sulfate as an Adjuvant of Local Anesthetics Facilitate Better Effect of Perineural Nerve Blocks?: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Clin J Pain.* 2016;32(12):1053-1061.
95. Chen Y, Zhang Y, Zhu YL, Fu PL. Efficacy and safety of an intra-operative intra-articular magnesium/ropivacaine injection for pain control following total knee arthroplasty. *J Int Med Res.* 2012;40(5):2032-40.
96. Razavi SS, Peyvandi H, Badrkhani Jam AR, Safari F, Teymourian H, Mohajerani SA. Magnesium Versus Bupivacaine Infiltration in Controlling Postoperative Pain in Inguinal Hernia Repair. *Anesth Pain Med.* 2015 Dec 5;5(6):e30643. doi: 10.5812/aapm.30643.
97. Kuriyama A, Maeda H, Sun R. Topical application of magnesium to prevent intubation-related sore throat in adult surgical patients: a systematic review and meta-analysis. *Can J Anaesth.* 2019;66(9):1082-1094. doi: 10.1007/s12630-019-01396-7.
98. Singh NP, Makkar JK, Wourms V, Zorrilla-Vaca A, Cappellani RB, Singh PM. Role of topical magnesium in post-operative sore throat: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Indian J Anaesth.* 2019;63(7):520–529.

Role of magnesium sulfate in the treatment of acute postoperative pain

**Sonja Vučković^{1*}, Katarina Savić Vujović¹, Dragana Srebro¹,
Lepa Jovanović², Milica Prostran¹**

¹ University of Belgrade - Faculty of Medicine, Department of Pharmacology, Clinical Pharmacology and Toxicology, dr Subotića-Starijeg 1, 11000 Belgrade, Serbia

² Institute for Gerontology and Palliative Care,
Kralja Milutina 52, 11000 Belgrade, Serbia

*Corresponding author: Prof. dr Sonja Vučković, e-mail: vuckovicsonja1@gmail.com

Summary

Co-analgesics are often combined with opioids to reduce the prevalence of opioid adverse effects while maintaining or even improve the quality of analgesia. Magnesium is an essential mineral which modulates nociceptive processing by action on NMDA receptors, calcium, potassium, and TRP ion channels, nitric oxide synthases, and has other mechanisms of action. Several lines of evidence indicate that magnesium enhances the effects of opioids, general and local anesthetics. In humans, perioperative intravenous magnesium sulfate (MS) was demonstrated to be effective in reducing postoperative pain and postoperative consumption of analgesics. MS given as an adjuvant of local anesthetics in neuraxial anesthesia might be more effective than after systemic administration. Also, in combination with local anesthetics, MS may prolong nerve block, regional intravenous and infiltration anesthesia. Applied topically, as a sole drug, MS significantly reduces the postoperative sore throat. However, not all trials showed postoperative analgesic efficacy of systemically or locally applied MS. The use of MS is accompanied by few side effects. However, the risk of neurological complications resulting from neuraxial administration of MS has not yet been investigated in detail. For the time being, the small number of subjects and the heterogeneity of the methodology in the trials (different doses, route and length of administration, different efficacy parameters) limit the ability to draw definitive conclusions about the role of perioperative MS in the treatment of postoperative pain.

Key words: magnesium sulfate, postoperative pain, co-analgesic