

Učinci magnezija primijenjenoga epiduralno u perioperacijskom liječenju torakokirurških bolesnika

Kogler, Jana

Doctoral thesis / Disertacija

2016

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:127944>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-04-19**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Jana Kogler

**Učinci magnezija primijenjenoga epiduralno
u perioperacijskom liječenju
torakokirurških bolesnika**

DISERTACIJA

Zagreb, 2016.

Doktorska disertacija je izrađena na Odjelu za anesteziju i intenzivno liječenje Klinike za torakalnu kirurgiju, KBC Zagreb, Jordanovac, u Zagrebu.

Mentor rada: prof. dr. sc. Mladen Perić, dr. med.

ZAHVALA

Poticaj za istraživanje

Po završetku rada ugodna mi je dužnost da se najtoplije zahvalim prof. dr. sc. Mladenu Periću na korisnim savjetima i u pomoći u izboru literature.

Na kraju zahvaljujem i svima onima koji su mi na bilo koji način pomogli u izradi rada, a posebno osoblju Klinike za torakalnu kirurgiju Jordanovac u Zagrebu.

SADRŽAJ

1.	UVOD I SVRHA RADA	1
1.1.	Dosadašnja istraživanja	3
1.2.	Posebnosti zahvata u torakalnoj kirurgiji	5
1.3.	Bol	7
1.3.1.	Akutna bol	8
1.3.2.	Kronična bol	12
1.3.3.	Posttorakotomijska bol	12
1.4.	Torakalna epiduralna analgezija	14
1.5.	Neuroendokrini stresni odgovor	16
1.6.	Fiziološke i patofiziološke značajke funkcije disanja	18
1.7.	Komplikacije nakon torakotomije	19
1.7.1.	Komplikacije vezane uz dišni put	19
1.7.2.	Komplikacije vezane uz plućni parenhim	19
1.7.3.	Komplikacije vezane uz pleuru i torakalnu stijenku	20
1.7.4.	Kardiovaskularne komplikacije	21
1.8.	Magnezij	22
1.8.1.	Fiziologija magnezija	22
1.8.2.	Uloga magnezija u organizmu	24
1.8.3.	Enzimska aktivnost	24
1.8.4.	Fiziološka svojstva magnezija na razini stanice	26
1.8.5.	Klinički učinci magnezija	27
1.8.5.1.	Učinci magnezija na kardiovaskularni sustav	27
1.8.5.2.	Učinci magnezija na mišiće i neuromuskularni prijenos	28
1.8.5.3.	Učinci magnezija na središnji živčani sustav	29

1.8.5.4.	Učinak magnezija na stresni i inflamatorni odgovor	31
2.	HIPOTEZA	31
3.	CILJEVI RADA	32
4.	MATERIJALI I METODE	33
5.	REZULTATI	38
5.1.	Demografski pokazatelji	38
5.2.	Vitalni pokazatelji	39
5.3.	Primijenjeni lijekovi	50
5.4.	Intenzitet boli	56
5.5.	Kortizol	61
6.	RASPRAVA	64
6.1.	Učinak magnezija na intenzitet postoperativne boli	65
6.2.	Učinak magnezija na potrošnju anestetika	68
6.3.	Učinak magnezija na potrošnju mišićnog relaksansa	69
6.4.	Učinak magnezija na hemodinamske parametre tijekom operacijskog zahvata	70
6.5.	Učinak magnezija na učestalost postoperativne mučnine i povraćanje (PONV)	72
6.6.	Učinak magnezija na učestalost postoperativne drhtavice	73
6.7.	Učinak magnezija na razinu kortizola (stresni odgovor)	75
7.	ZAKLJUČCI	77
8.	SAŽETAK	81
9.	SUMMARY	83
10.	LITERATURA	85
11.	ŽIVOTOPIS	96

POPIS OZNAKA I KRATICA

ACTH	adrenokortikotropni hormon
ADH	antidiuretski hormon
ADP	adenozin difosfat
AMP	adenozin monofosfat
AMPA	alfa amino propionska kiselina
ATP	adenozin trifosfat
ASA	Američko udruženje anesteziologa (engl. American Society of Anesthesiologists)
BIS	bispectral indeks
CO ₂	ugljični dioksid
DNA	deoksiribonukleinska kiselina
MgCl ₂	magnezijev klorid
MgSO ₄	magnezijev sulfat
NMDA	N- metil – D –aspartat receptor
NRM	nucleus raphe magnus
PONV	postoperativna mučnina i povraćanje
SaO ₂	zasićenost arterijske krvi kisikom
TOF	slijed od četiri podražaja (Train of Four)
VAS	vizualno analogna ljestvica

1. UVOD I SVRHA RADA

Bolesnici koji se podvrgavaju resekcijskom zahvatu na plućima najčešće se klasificiraju kao status ASA (American Society of Anesthesiology) III te već preoperativno imaju oštećenu plućnu funkciju, najčešće koronarnu prateću bolest i poremećaj imunološkog statusa zbog malignih i kroničnih plućnih bolesti.

Osobitosti torakokirurških operacija su izrazito snažan bolni podražaj, refleksna aktivnost vaskularnih struktura medijastinuma koja često uzrokuje aritmije, neizbježni poremećaji ventilacije i cirkulacije, teško održavanje hemodinamske stabilnosti i zadovoljavajuće oksigenacije bolesnika te snažan stresni odgovor (1).

Neučinkovito liječena postoperativna bol dovodi do disfunkcije respiracijske muskulature posebno dijafragme, hipoventilacije, hipoksije, atelektaze, pneumonije, koronarnog stresa te povećava učestalost duboke venske tromboze i javljanje kroničnog postoperativnog bolnog sindroma (2).

Suvremeno liječenje postoperativne boli mora biti profilaktičko, odnosno preemptivno, temeljeno na operativnim zahvatom uvjetovanim mehanizmima (somatska i visceralna nocicepcijska bol, neuropatska komponenta boli, statička i dinamička bol) (3).

Torakalna epiduralna multimodalna, preventivna analgezija, integrirana u perioperativno liječenje bolesnika, primjenom lokalnog anestetika i opioda osigurava uglavnom dobru intra- i postoperativnu analgeziju uz minimum depresije centralnog živčanog i respiratornog sustava.

Dodatak opioda lokalnom anestetiku uz aditivni učinak, ovisno o dozi, može imati niz neželjenih učinaka: poremećen motilitet crijeva, mučninu, povraćanje, svrbež, smanjen refleks kašlja i respiracijsku depresiju posebno u bolesnika sa oštećenom plućnom funkcijom.

U bolesnika sa značajnom redukcijom plućne funkcije, teškom koronarnom bolesti i u bolesnika koji su hemodinamski nestabilni može izazvati značajni cirkulacijski poremećaj

tijekom operacije. U tih bolesnika neophodna je precizna titracija općeg anestetika i mišićnog relaksansa te primjena njihove najniže doze koja osigurava adekvatnu hipnozu i mišićnu relaksaciju.

Magnezij je važan, multifunkcionalan unutarstanični kation koji kao kofaktor sudjeluje u više od 300 enzimskih procesa. Djeluje kao fiziološki endogeni antagonist kalcija te svojim djelovanjem na potencijal ovisne kalcijeve kanale regulira utok kalcija na transmembranskoj i unutarstaničnoj razini (4).

Kompetitivno blokirajući ulazak iona kalcija u presinaptičke završetke magnezij smanjuje neuromuskularni prijenos električnog impulsa na presinaptičnoj i postsinaptičkoj razini muskulature (4).

Značajan perioperacijski antinocicepcijski učinak magnezija temelji se na dva mehanizma : blokadi utoka kalcija u stanicu (osnovni mehanizam djelovanja) te na nekompetitivnom antagoniziranju N- metil -D aspartat (NMDA) receptora. Magnezij antagonizira NMDA receptore u središnjem živčanom sustavu. Drugi mehanizam uključuje redukciju otpuštanja katekolamina zbog simpatičke stimulacije, čime magnezij smanjuje perifernu senzitivaciju nociceptora u stresnom odgovoru na operativni zahvat (5,6,7).

U objavljenim radovima intravenski primijenjenog magnezija u perioperativnom razdoblju navodi se niz pozitivnih učinaka na modulaciju anesteziološkog postupka (manja potrošnja anestetika, mišićnih relaksansa i analgetika) te učinkovito suzbijanje postoperativne boli (8,9,10,11,12,13,14,15,16,17) .

U radovima u kojima je magnezij primijenjen intratekalno i epiduralno, istraživani je njegov antinocicepcijski učinak na intenzitet akutne postoperativne boli te trajanje analgezije.

1.1. Dosadašnja istraživanja

Kogler J. u svome magistarskom radu istraživala je fiziološke učinke intravenski primijenjenog magnezija u perioperativnom tijeku torakokirurških bolesnika.

Rezultati istraživanja su pokazali da su bolus doze fentanila te ukupno primijenjena doza fentanila tijekom operativnog zahvata bile statistički značajno niže u skupini bolesnika koji su primali kontinuiranu infuziju magnezija te da je magnezij doveo do smanjenja postoperativne drhtavice, postoperativne mučnine i povraćanja, te je svojim sedativnim učinkom smanjio razinu anksioznosti i poboljšao kvalitetu sna (18).

2002. godine Buvenendran A. i suradnici prvi istražuju adjuvantni analgetski učinak intratekalno (spinalno) primijenjenog magnezija tijekom poroda. Rezultati istraživanja pokazali su da intratekalno primijenjen magnezij značajno produžuje trajanje spinalne opioidne analgezije (19).

Arcinoni R. i suradnici intratekalno su primijenili magnezij u 120 bolesnika podvrgnutih ortopedskom zahvatu te zaključili da je postoperativna potrošnja opioidnih analgetika u magnezij skupini bila značajno niža (20).

Shoebi G. i suradnici istražuju učinak magnezija tijekom spinalne anestezije za carski rez. Utvrdili su da je analgetski postoperativni učinak u skupini bolesnica u kojoj je uz lidokain primijenjen magnezij bio značajno produžen (21).

Bilir A. i suradnici prvi put primijenjuju magnezij u epiduralni prostor u 50 bolesnika podvrgnutih transplantaciji kuka. Skupina bolesnika u kojih je magnezij bio dodan kao adjuvantni lijek fentanilu epiduralno imala je značajno manju potrošnju fentanila postoperativno (22).

Kim SM i suradnici istražuju analgetski učinak magnezija primijenjenog epiduralno u 20 bolesnika u kojih je učinjen torakokirurški zahvat. Skupina bolesnika u kojih je uz ropivakain

primijenjen i magnezij imala je manju potrošnju ropivakaina. Povoljan učinak magnezija opažen je tek 12 sati nakon operativnog zahvata. Autori zaključuju da su neophodna dodatna istraživanja, posebno učinkovite doze magnezija (23).

Sigurnost centralne primjene magnezija vrednovana je u eksperimentalnim radovima na psima. Utvrđeno je da intratekalno primijenjen magnezij nakon eksperimentalno izazvane ishemije spinalne moždine svojim neuroprotektivnim učinkom prevenira trajnu neurološku ozljedu (24).

Goodman i suradnici opisuju nehlotičnu primjenu vrlo velikih doza magnezija intratekalno, no osim prolazne blokade motorne funkcije trajni neurološki deficit nije utvrđen (25).

Gotovo sva objavljena istraživanja epiduralne primjene magnezija provedena su u bolesnika podvrgnutih manjim kirurškim zahvatima, u kojih su hemodinamske promjene, razvoj nocicepcije te stresni odgovor perioperativno, manjeg do umjerenog intenziteta (ginekološki zahvati, zahvati iz područja ortopedije, oftalmologije i dnevne kirurgije).

U radovima u kojima je magnezij primijenjen centralno, istraživani je samo njegov antinocicepcijski učinak na intenzitet akutne postoperativne boli dok učinak na učestalost pojave kronične postoperativne boli nije istraživani.

Istraživanje kompleksnog učinka epiduralno primijenjenog magnezij na simpatički, ukupni stresni odgovor, modulaciju anestezioloških lijekova te posebno antinocicepcijski učinak ostaje stoga znanstveno vrlo aktualno područje.

1.2. Posebnosti zahvata u torakalnoj kirurgiji

Broj nekardijalnih torakalnih operativnih zahvata ubrzano raste proteklih godina te se njegov porast očekuje i u budućnosti, prvenstveno zahvaljujući boljem razumijevanju patofiziologije kardiopulmonalne funkcije, razvoju inovativnih metoda potpore tijekom operativnog zahvata te napretku u anesteziji.

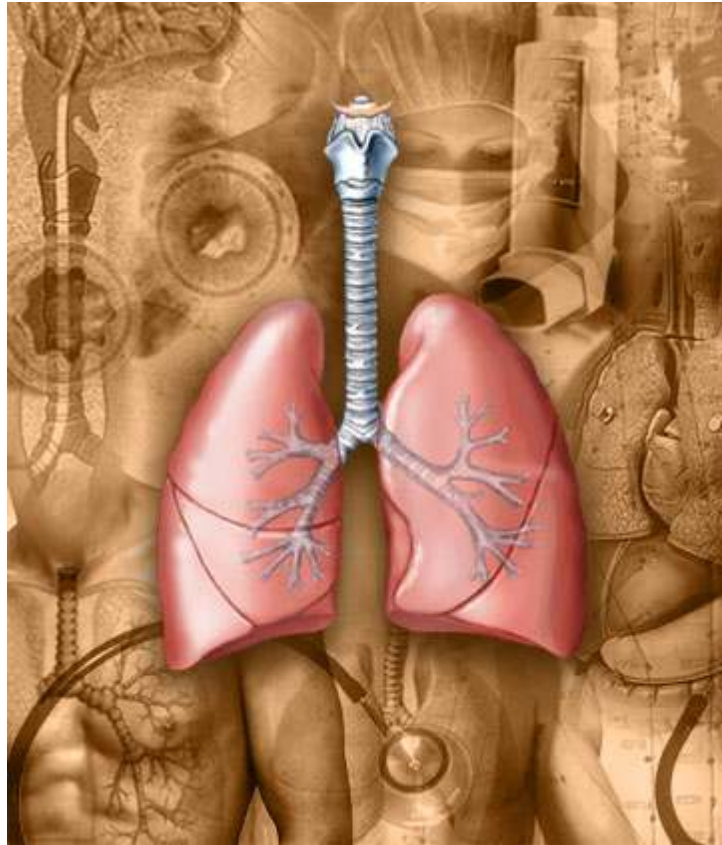
Godine 1932. pionir torakalne kirurgije Evarts A. Graham učinio je prvu pneumektomiju, čime je započela moderna era te kirurške grane.

Razvijene su poboljšane dijagnostičke tehnike i pristupi za evaluaciju preoperativne plućne funkcije. Dolazi i do boljeg razumijevanja složenih promjena u fiziologiji srca i pluća tijekom perioperativnog razdoblja, a paralelno s tim promjenama razvijaju se i novi pristupi u anesteziološkoj skrbi (1).

Anesteziološki postupak u bolesnika predviđenih za resekcijski zahvat na plućima mora biti vođen uz uvažavanje činjenice da bolesnici već preoperativno imaju oštećenu plućnu funkciju, najčešće koronarnu prateću bolest te poremećaj imunološkog statusa zbog malignih i kroničnih plućnih bolesti.

Uz gore navedeno anesteziološki postupak tijekom intraoperativnog razdoblja je značajno složeniji u usporedbi sa većinom drugih kirurških zahvata, jer kirurški postupak na intratorakalnim organima privremeno interferira sa kardiovaskularnom funkcijom, izmjenom plinova i dostavom volatilnih anestetika.

Prilikom anesteziološke preoperativne procjene bolesnika predviđenog za torakalni kirurški zahvat, neophodno je razumijevanje rizika vezanih uz taj tip operacije. Glavni uzrok perioperativnog morbiditeta i mortaliteta su respiratorne komplikacije, uključujući atelektazu, pneumoniju te respiratornu insuficijenciju, koje se javljaju u 15 – 20 % bolesnika te su odgovorne za većinu očekivanog mortaliteta od 3 – 4 % (2,3).



Slika 1. Prikaz pluća

1.3. Bol

Bol je kompleksna fiziološka reakcija, koja se manifestira autonomnim i psihološkim odgovorima, koji rezultiraju neugodnim, neželjenim senzornim i emocionalnim iskustvom.

Posljednjih desetak godina snažna nocicepcijska somatska i visceralna postoperativna bol smatra se najznačajnijim čimbenikom razvoja endokrinih i neurohumoralnih poremećaja u neposrednom postoperativnom razdoblju. Nove spoznaje kompleksne neurofiziologije boli te patofizioloških mehanizama uključenih u nastanak, prijenos i detekciju bolnog doživljaja, sve više pažnje usmjeravaju njegovom učinkovitom postoperativnom liječenju u cilju poboljšanja kvalitete konačnog ishoda kirurškog liječenja (2,4).

Suvremeno liječenje postoperativne boli mora biti profilaktičko, odnosno preemptivno, temeljeno na operativnim zahvatom uvjetovanim mehanizmima (somatska i visceralna nocicepcijska bol, neuropatska komponenta boli, statička i dinamička bol). Kirurgija smanjenja plućnog volumena ("lung volume reduction surgery") dobar je moderni primjer postupka na kojeg možemo primijeniti ova načela.

Djelotvorna analgezija u torakokirurškog bolesnika od vitalnog je značenja za uspjeh operativnog zahvata te također uvjetuje uredan rani postoperativni tijek.

Očekivane koristi u kontroli bolnog podražaja su:

1. smanjenje incidence plućnih komplikacija
2. ranija mobilizacija sa posljedičnom smanjenom incidencom duboke venske tromboze
3. modulacija stresnog odgovora sa smanjenim otpuštanjem katekolamina i ostalih neuropeptida te time smanjen simpatički odgovor na kiruršku ozljedu, normalizacija potrošnje kisika, minutnog volumena srca i ostalih oblika simpatičke aktivnosti, koje se teško podnose u starijih i bolesnika povišenog rizika razvoja kardijalnih komplikacija

4. poboljšanje sekundarnog metaboličkog statusa nakon ozljeda, čime se omogućavaju raniji anabolički procesi, sa posljedičnim bržim cijeljenjem rane i održavanjem imunološke funkcije (5).

Bol možemo klasificirati prema patofiziologiji (nociceptivna ili neuropatska), etiologiji (postoperativna ili maligna) ili zahvaćenom području (glavobolja).

Sljedeća podjela je na akutnu i kroničnu bol.

1.3.1. Akutna bol

Akutna bol je uzrokovana bolnim podražajem zbog ozljede, bolesti ili poremećene funkcije mišića ili unutarnjih organa. U akutnu bol ubrajamo postoperativnu, posttraumatsku, obstetričku, te bol povezanu sa akutnim zbivanjem u organizmu – infarkt miokarda, akutni pankreatitis. Akutnu bol nadalje dijelimo u somatsku i visceralnu.

Sama somatska bol može biti površinska - uzrokovana podražajima koji dolaze iz kože, potkožnog tkiva te mukoznih membrana i duboka bol - iz mišića, tetiva, zglobova i kosti.

Visceralna bol je uzrokovana bolešću ili poremećenom funkcijom unutarnjeg organa ili njegove ovojnice.

Akutna bol je gotovo uvijek nociceptivna, odnosno nastaje zbog aktivacije ili senzitacije perifernih nociceptora (26).

Fiziologija nocicepcije

Pojam nocicepcije se odnosi na otkrivanje, provođenje i prijenos bolnih podražaja. Nociceptori su slobodni živčani završeci, koji mogu biti aktivirani podražajima nastalima kao posljedica termičkog, mehaničkog ili kemijskog oštećenja tkiva.

Daljnijom klasifikacijom nociceptore dijelimo na kutane, koji primaju podražaje sa površine kože, duboke somatske te visceralne, smještene u zidu unutarnjih organa ili dubljih struktura. Razlikujemo mehanonociceptore, "tihe" koji reagiraju na prisutnost upale i polimodalne, koji su prisutni u najvećem broju, a aktiviraju ih vrlo visoke vrijednosti tlaka ili temperature te alogene supstance (bradikinin, histamin, serotonin, vodikovi i kalijevi ioni, prostanglandini). Iako su nociceptori slobodni živčani završeci, u uskoj su vezi sa malih krvnim žilama i mastocitima s kojima tvore jednu funkcionalnu cjelinu (26).

Modulacija bolnog podražaja

Modulacija boli se odvija periferno, na razini nociceptora, na razini leđne moždine ili na razini supraspinalnih struktura.

1. Periferna modulacija

Periferna modulacija nastaje ili oslobađanjem ili eliminacijom alogenih supstanci u blizini nociceptora. Ozljeda tkiva aktivira nociceptore oslobađanjem neurotransmitera – tvar P, glutamat. Ostali alogeni medijatori – kalijevi i vodikovi ioni, laktična kiselina, serotonin, histamin, bradikinin i prostanglandini - dalje senzitiviraju nociceptore te djeluju kao posrednici upalnog odgovora.

2. Spinalna modulacija

Modulacija na razini leđne moždine nastaje kao posljedica djelovanja neurotransmitera u dorzalnog rogu ili kao posljedica spinalnih refleksa, koji provode eferentne impulse natrag prema perifernom nociceptivnom području.

U regulaciji aferentnih impulsa kao ekscitatorni neurotransmiteri sudjeluju: L – glutamat i aspartat te nekoliko neuropeptida, uključujući vazoaktivni intestinalni peptid te neuropeptid Y.

Od inhibitornih neurotransmitera najvažniji su enkefalini, β -endorfini, noradrenalin, dopamin, adenzin, acetilkolin (27).

Neuroplastičnost

Neuroplastičnost predstavlja dinamičku modulaciju neuralnih impulsa te je bazirana na konceptu da neuralne veze uključuju izolirane, nepromijenjene prijenose jednog ili grupe impulsa među neuronima. Koristeći ovaj model, modulacija eferentnih bolnih podražaja može biti opisana mehanizmima "zatvorenih vrata" ("*gating*" mehanizmima), koji predstavljaju temelj neinvazivnih postupaka liječenja boli (27, 28).

Kako su periferni nociceptori senzitivirani medijatorima upale lokalnog tkiva, povećava se neuralna ekscitabilnost i izbijanje impulsa. Ta primarna hiperalgezija dozvoljava da podražaj, koji je bio ispod praga za izazivanje boli generira akcijski potencijal, koji se dalje ortodromno širi duž leđne moždine (29, 30).

Facilitacija provođenja impulsa je djelomično posredovana alogenim tvarima oslobođenima iz ozlijeđenog tkiva, a aksonalni refleksi dodatno dovode do otpuštanja tvari P sa posljedičnom vazodilatacijom i degranulacijom mastocita, oslobađanjem histamina i serotonina te širenjem receptivnog polja izvan granica ozlijeđenog područja – sekundarna hiperalgezija (30).

Povećanje frekvencije prijenosa impulsa prema dorzalnog rogu smanjuje razliku između potencijala u mirovanju i kritičnog praga potencijala neurona drugog reda. Kako raste izbijanje na razini perifernih živaca, dolazi do promjena u ekscitabilnosti u ostalim neuronima leđne moždine čime se mijenja njihov odgovor na aferentne impulse. Ta se centralna

senzitacija za aferentne impulse, koja nastaje kao posljedica funkcionalnih promjena u procesuiranju impulsa naziva neuroplastičnost (30, 31, 32).

Sinaptička plastičnost na razini leđne moždine uključuje vezanje glutamata na receptor za N-metil – D – aspartat (NMDA) kao i vezivanje tvari P i neurokinina na tahikininski receptor. Visoka frekvencija presinaptičke aktivnosti dovodi do otpuštanja glutamata i tahikinina iz presinaptičkih vezikula (33).

Vezivanje glutamata na NMDA receptore mijenja blok o magneziju - ovisnih ionskih kanala, sa posljedičnom povećanom propusnošću za ostale ione, prvenstveno ione kalcija i natrija. Glutamat također aktivira α – amino – 3 – hidroksi - 5 metil – 4 izoksazol propionsku kiselinu (AMPA), čiji receptori kontroliraju depolarizaciju putem modulacije ulaska iona natrija u stanicu (33).

3. Supraspinalna modulacija

Nekoliko supraspinalnih struktura šalje vlakna niz leđnu moždinu kako bi inhibirala bolne podražaje na razini dorzalnog roga. Važna mjesta postanka tih vlakana su periakveduktalna siva tvar, retikularna formacija te nucleus raphe magnus (NRM). Ovi putevi reguliraju svoju antinociceptivnu aktivnost putem α_2 – adrenergičkih, serotonergičkih i opijatnih (μ, δ i κ) receptorskih mehanizama.

Inhibitorni adrenergički putevi započinju prvenstveno u periakveduktalnoj sivoj tvari i retikularnoj formaciji. Noradrenalin posreduje u aktivnosti putem aktivacije pre – ili postsinaptičkih α_2 – receptora.

Serotonergička vlakna iz NRM provode inhibitorne impulse prema dorzalnog rogu putem dorzolateralnog funikulusa.

Endogeni opijadni sustav (pimarno NRM i retikularna formacija) djeluje putem metionin enkefalin, leucin enkefalin i β – endorfina (34, 35).

Akutna bol je tipično povezana s razvojem neuroendokrinog stresnog odgovora, koji je proporcionalan intenzitetu bolnog podražaja (36).

1.3.2. Kronična bol

Kroničnu bol definiramo kao bolni podražaj, koji traje duže od uobičajenog tijeka akutnog stanja ili razdoblja cijeljenja, najčešće između 1- 6 mjeseci.

S obzirom na patofiziološki mehanizam može biti nociceptivna ili neuropatska ili njihova kombinacija. Osnovna razlika u odnosu na akutnu bol je oslabljeni neuroendokrini stresni odgovor, a izražena psihološka i socijalna komponenta.

U kroničnu bol ubrajamo onu nastalu zbog poremećaja mišićnokoštanog sustava, kroničnih visceralnih poremećaja, lezija perifernih živaca, živčanih korijenova ili ganglija stražnjih korijenova (kauzalgija, fantomska bol, postherpetična neuralgija), lezija središnjeg živčanog sustava (moždani udar, oštećenje leđne moždine, multipla skleroza) te maligne bolesti sa širenjem u središnji živčani sustav (37, 38).

1.3.3. Posttorakotomijska bol

Jedna od najjačih akutnih postoperativnih boli je bol nakon torakokirurškog zahvata. Iz literature je poznato da oko 30% bolesnika unatoč primjeni suvremenih regionalnih tehnika analgezije razvija kroničnu posttorakotomijsku bol, koja može trajati mjesecima ili godinama. Istodobno, postoperativna bol doprinosi razvoju postoperativnog poremećaja plućne funkcije.

Izvori boli su brojni: mjesto kirurške incizije, oštećenje rebara i interkostalnih živaca, upala, nestabilnost torakalne stijenke, incizija i kompresija plućnog parenhima ili pleure te postavljenje torakalne drenaže (1).

Nocicepcija torakalnog zida, nastala zbog operativnog zahvata ili traume, provodi se putem interkostalnih živaca.

Proces počinje incizijom, nakon čega traumatizirano tkivo - koža, meko tkivo i mišići dovode do otpuštanja alogenih tvari (vodikovi i kalijevi ioni, acetilkolin, bradikinin, serotonin, prostanglandini). Bolni podražaj se dodatno pojačava retrakcijom rebara i interkostalnih prostora, oštećenjem kostotransverzalnih i kostovertebralnih ligamenata. Parijetalna pleura je anatomska regija od posebnog značenja za prijenos bolnog podražaja visokog intenziteta.

Dva preostala izvora bolnih podražaja čine mediastinalna i dijafragmalna pleura. Putevi njihova prijenosa uključuju nervus vagus i nervus phrenicus. Uobičajena slika boli iz ovog područja ("ne incizijska" bol) je duboka, neoštro lokalizirana uz širenje prema ramenu zbog iritacije dijafragme (1).

Nešto drugačiji bolni profil, koji se javlja nakon torakoskopske simpatektomije, upućuje na prijenos bolnih impulsa autonomnim živčanim sustavom .

Razumijevanje multiplih aferentnih puteva prijenosa i provođenja nociceptivnih impulsa u etiologiji posttorakotomijske boli, dovodi do spoznaje o potrebi primjene multimodalne analgezije (37).

Strategija liječenja boli treba biti razrađena i dogovorena sa bolesnikom tijekom preoperativnog anesteziološkog pregleda (38).

Razvijene su dvije strategije u liječenju akutne posttorakotomijske boli. Prva strategija ima dugu tradiciju, a usmjerena je na smanjenje aferentnog prijenosa primjenom lokalnih anestetika. Druga strategija je multimodalna, a sačinjavaju je tri komponente (primjena

lokalnih anestetika + opioidi – (za ne incizijsku bol) + nesteroidni antireumatici –NSAID (38).

S obzirom na rizičnu populaciju sa učestalim razvojem ozbiljnih komplikacija zbog dobi i ozbiljnih komorbiditeta, najčešće se primijenjuje kombinacija dviju navedenih strategija liječenja boli.

Za liječenje posttorakotomijske boli tradicionalno su korišteni sistemni opioidi, no u novije vrijeme primijenjuju se nove metode i tehnike, prvenstveno različite tehnike regionalne analgezije - neuroaksijalni blok, interkostalni / paravertebralni blok te intrapleuralna primjena lokalnih anestetika. Međutim, od svih navedenih tehnika samo se torakalna epiduralna analgezija pokazala kao superiorna i konzistentna metoda u suzbijanju posttorakotomijskih respiratornih komplikacija (39, 40).

1.4. Torakalna epiduralna analgezija

Torakalna epiduralna analgezija smatra se zlatnim standardom u liječenju postoperativne boli koja se pokazala učinkovitijom metodom u odnosu na interkostalne i intrapleuralne regionalne tehnike te u odnosu na sistemsku primjenu opioida (41, 42).

Torakalna epiduralna analgezija osim niza povoljnih učinaka na kardiorespiratorni status bolesnika zbog sinergije lokalnih anestetika sa opioidima prilikom stvaranja neuroaksijalne analgezije učinkovito suzbija i statičku i dinamičku postoperativnu bol. Epiduralno primijenjeni lokalni anestetici povećavaju bioraspoloživost opioida u cerebrospinalnoj tekućini te povećavaju i njihovo vezivanje za receptore u leđnoj moždini (43).

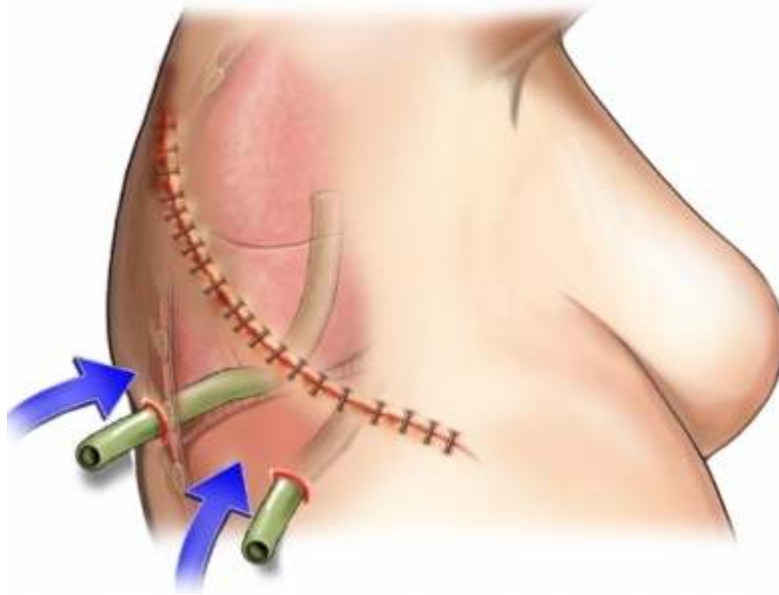
Torakalna epiduralna analgezija dilatira stenozirane koronarne arterije, povećava opskrbu miokarda kisikom, smanjuje srčanu potrošnju kisika i učestalost ishemičnih koronarnih incidenata, popravljajući plućnu oksigenaciju i ukupnu funkciju te povoljno djeluje na crijevni

motilitet. U recentnim istraživanjima dokazan je povoljni učinak epiduralne analgezije na razinu stresnog odgovora. Svi ti učinci posebno su značajni u kardiorespiratorno insuficijentnih torakokirurških bolesnika (41).

Dokazano je da samo segmentalni učinci kombinacije lokalnih anestetika i opioida primijenjeni epiduralnom tehnikom omogućavaju odgovarajuću analgeziju prilikom pokretanja dijafragme i toraksa tijekom disanja i kašljanja nakon incizije prsnog koša (42).

Učinkovitost i sigurnost primjene torakalne epiduralne analgezije optimizirana je primjenom malih doza lijekova različitog mehanizma djelovanja koristeći se njihovim sinergističkim i aditivnim učinkom. Dokazan je sinergistički učinak primjene lokalnog anestetika, snažnog opioida te alfa₂ adrenergičkog agonista (adrenalina) koji omogućuje značajno smanjenje pojedinačne doze lijeka te maksimalni učinak. Osim analgetskog učinka usporava se i sistemska apsorpcija opioida i lokalnog anestetika, što umanjuje i njihove sistemske nuspojave. Uz gore navedenu standardnu kombinaciju lijekova istražuju se i učinci novijih lijekova primijenjenih epiduralno, primjerice ketamina i magnezija (44, 45).

Mali kirurški rezovi, sa posljedičnom redukcijom traume mekog tkiva i mišića, manjom retrakcijom interkostalnih prostora, te manjom resekcijom rebara značajno doprinose kvantitativnom smanjenju nocicepcije.



Slika 2. Prikaz operativne rane nakon torakotomije

1.5. Neuroendokrini stresni odgovor

Odgovor na traumu ili operativni zahvat dovodi do razvoja sindroma adaptacije ili neuroendokrinog stresnog odgovora, koji može biti potenciran brojnim čimbenicima. Bitni čimbenici uključeni u aktivaciju stresnog hormonskog odgovora su bol, poremećaj termoregulacije u smislu hipo- ili hipertermije, poremećaji volumnog statusa (hipovolemija), poremećaji acidobaznog statusa (acidoza), zatim stanja infekcije / sepse, hipoksija, produžena imobilizacija te strah i anksioznost (46, 47).

Jačina stresnog odgovora je u direktnoj vezi sa stupnjem ozljede tkiva: kratki zahvati (dijagnostički postupci, operativni zahvati iz područja otorinolaringologije) izazivaju blaži odgovor u odnosu na velike operativne zahvate, koji uključuju otvaranje torakalne ili abdominalne šupljine.

Mehanizmi koji započinju, reguliraju i podržavaju stresni hormonski odgovor uključuju neuroendokrinu osovinu. Endokrini odgovor dovodi do porasta razine hormona – katekolamina, adrenokortikotropnog hormona (ACTH), kortizola, antidiuretskog hormona (ADH), hormona rasta, glukagona, renina te pada razine inzulina (46, 47).

Uloga katekolamina

Katekolamini igraju važnu ulogu u modulaciji stresnog odgovora te porast njihove koncentracije u plazmi direktno korelira sa jačinom traume odnosno operativnog zahvata. Važno je istaknuti da razine noadrenalina i adrenalina ostaju visoke dugo vremena nakon samog zahvata (adrenalina i do 48 h, a noradrenalina i do 10 dana). Porast razine katekolamina dovodi do niza metaboličkih promjena, kao što su pojačana glikogenoliza i glukoneogeneza u jetri te mobilizacija glukoneogeničkih prekursora iz perifernih tkiva, zatim inhibicija otpuštanja inzulina sa razvojem periferne rezistence, dok utjecajem na metabolizam masti dolazi do oslobađanja slobodnih masnih kiselina procesom lipolize.

Sve gore navedene promjene dovode do povećane potrošnje i zahtjeva za kisikom, hiperglikemije i pojačanog katabolizma (48).

Uloga glukokortikoida

Sam kirurški zahvat dovodi do trenutnog otpuštanja adrenokortikotropnog hormona (ACTH) iz prednjeg režnja hipofize sa posljedičnim povećanim izlučivanjem kortikosteroida iz kore nadbubrežne žlijezde. Kao i kod sekrecije katekolamina tako je i sekrecija ACTH i kortizola u izravnoj korelaciji sa intenzitetom kirurške ozljede te sinergistički potiče ubrzani razvoj

negativnog balansa dušika i kalija, intolerancije glukoze, retencije inzulina i iona natrija te periferne leukocitoze.

Nekontrolirani stresni odgovor dovodi do aktivacije komplementa, citokinskog sustava i kaskade arahidonske kiseline te aktivacije osovine hipotalamus – hipofiza – nadbubrežna žlijezda. Sama ozljeda tkiva je snažan podražaj za aktivaciju stresnog odgovora, no bol uzrokovana ozljedom tkiva dodatno pojačava hormonski i neurohumoralni odgovor. S obzirom na ozbiljne posljedice nekontroliranog stresnog odgovora danas je nepobitno utvrđeno da kontrola bolnog podražaja ima povoljan učinak na produženi morbiditet bolesnika te smanjuje učestalost ozbiljnih komplikacija (48, 49, 50).

1.6. Fiziološke i patofiziološke značajke funkcije disanja

Neposredno nakon samog uvoda u anesteziju i torakokirurškog zahvata, nastupaju značajne promjene u plućnoj mehanici, izmjeni plinova i kontroli disanja.

Neizbježan učinak torakokirurškog zahvata je smanjenje svih dišnih volumena i kapaciteta, posebno vitalnog i funkcionalnog rezidualnog kapaciteta što znači restriktivne promjene plućne funkcije. U tim uvjetima bolesnici dišu brzo sa malim respiratornim volumenima ograničene mogućnosti dubokog udisaja. Istodobno, ti bolesnici nisu u mogućnosti adekvatno kašljati zbog smanjenog inspiratornog kapaciteta.

Nakon lateralne torakotomije smanjenje vršnog protoka i forsiranog ekspiratornog volumena iznosi 75% u usporedbi sa preoperativnim vrijednostima.

Ukoliko se razvije veći restriktivni poremećaj ventilacije sa smanjenom plućnom popustljivošću, može doći do razvoja hipoksemije zbog preusmjeravanja plućne arterijske krvi u područja sa atelektazama te posljedičnim poremećajem odnosa ventilacija/perfuzija.

Postoje brojni razlozi razvoja postoperativnih poremećaja u izmjeni plinova.

Neposredno nakon kirurškog zahvata i anestezije dolazi do razvoja hipoksemije u trajanju od nekoliko minuta do nekoliko sati.

Smatra se da je rana hipoksemija prvenstveno posljedica anesteziološkog postupka, uzrokovana pojavom mikroatektaza u ovisnim dijelovima pluća, a manje čimbenicima plućne mehanike. Ostali mogući mehanizmi uključuju alveolarnu hipoventilaciju, poremećaj odnosa ventilacija/perfuzija te smanjenje minutnog volumena srca i povećane potrošnje kisika zbog povećanog mišićnog tonusa i razvoja postoperativne drhtavice. Bolesnici sa poremećenom izmjenom plinova razvijaju sliku hipoksemije bez hiperkarbije. Važno je istaknuti da ovi učinci nisu samo posljedica snažnog osjeta boli, već su uzrokovani i traumom pluća te njezinom poremećenom arhitekturom, lokalnim plućnim edemom, povećanim otporom u dišnim putevima te disfunkcijom dišne muskulature (1, 3).

Poremećaji kontrole disanja u neposrednom postoperativnom razdoblju vezani su uz lijekove primijenjene u svrhu održavanja intraoperativne anestezije i analgezije (51).

1.7. Komplikacije nakon torakotomije

Komplikacije nakon torakokirurškog zahvata možemo podijeliti u opće i komplikacije koje su vezane uz određenu vrstu operacije.

Također možemo ih razvrstati u one koje primarno zahvaćaju dišni put, plućni parenhim, pleuru te torakalnu stijenu i kardiovaskularni sustav.

1.7.1. Komplikacije vezane uz dišni put:

- retencija sekreta i krvi u dišnom putu
- laringealni edem
- ozljeda glasnica

1.7.2. Komplikacije vezane uz plućni parenhim:

- **Atelektaza** predstavlja vrlo čestu komplikaciju zbog samog kirurškog zahvata, inadekvatnog refleksa kašlja, hipoventilacije, retencije sekreta te pojave bronhospazma. Atelektaza dovodi do povećanog dišnog rada, što sa poremećenom izmjenom plinova može izazvati respiratornu insuficijenciju. Klinički znakovi atelektaze uključuju tahipneju, tahikardiju, aritmije i hipoksemiju. Učinkovito liječenje podrazumijeva adekvatnu kontrolu boli, incentivnu spirometriju, fizioterapiju te inhalacijsku terapiju u svrhu postizanja ponovne reekspanzije kolabiranog pluća te evakuacije retiniranog sekreta.
- **Pomak medijastinalnih struktura** se najčešće javlja nakon pulmektomije, kada zbog poremećenih odnosa tlakova u torakalnim šupljinama dolazi do ekspanzije preostalog pluća koje gura medijastinum na operiranu stranu.
- **Kolaps plućnog reznja** nastaje nakon desne gornje lobektomije, kada poremećena geometrija rezultira slikom atelektaze.
- **Torzija plućnog reznja** nastaje nakon resekcije plućnog tkiva, kada zbog ekspanzije pluća dolazi do pritiskanja krvnih žila preostalog reznja.
- **Reekspanzijski plućni edem** nastaje nakon nagle evakuacije pleuralnog izljeva ili nakon reekspanzije pneumotoraksa.
- **Plućni edem** nakon pulmektomije je oblik nekardiogenog edema praćen kliničkom slikom slikom progresivne hipoksemične respiratorne insuficijencije.

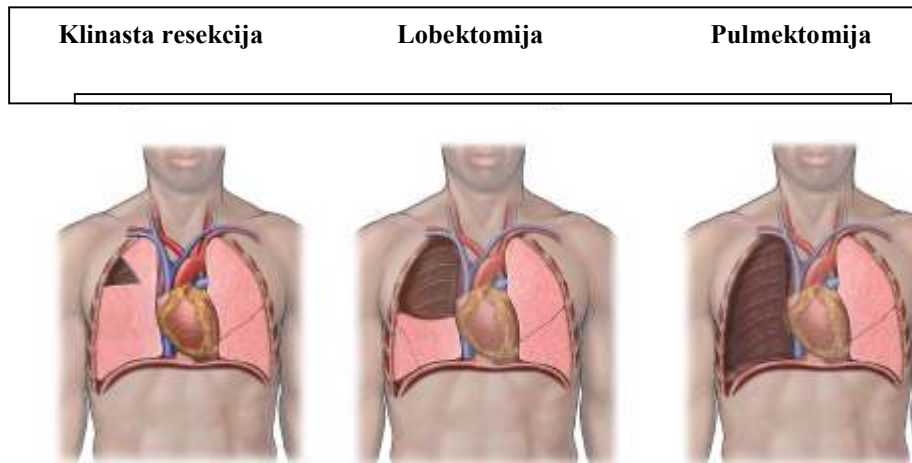
1.7.3. Komplikacije vezane uz pleuru i torakalnu stijenku:

- postoperativni gubici volumena zraka („air leaks“) su uobičajeni i očekivani te uzrokovani malim distalnim fistulama između bronhiola i pleuralne šupljine
- pneumotoraks
- medijastinalni i subkutani emfizem
- paradokсно gibanje prsnog koša

- krvarenje u traheobronhalno stablo
- gubitak krvi u pleuralnu šupljinu je očekivani, ali ne smije biti veći od 500-600ml/24 sata (gubitak od 200ml/h predstavlja indicaciju za retorakotomiju)
- perzistentna drenaža pleuralne tekućine
- empijem
- infekcija rane
- hilotoraks

1.7.4. Kardiovaskularne komplikacije:

- masivno postoperativno krvarenje
- plućna hipertenzija
- plućna embolija
- sindrom niskog minutnog volumena srca
- postoperativne aritmije – fibrilacija atrijska, koja je najčešća kardiovaskularna komplikacija sa incidencijom i do 20 % nakon učinjene lijevostrane torakotomije



Slika 3. Tipovi operativnih zahvata u resekciji pluća

1.8. Magnezij

1.8.1. Fiziologija magnezija

Magnezij je četvrta najčešća mineralna sol u ljudskom organizmu te drugi po redu intracelularni kation. Alkalični je metal sa atomskim brojem 12 i atomskom težinom od 24.31 daltona. U fiziološkim uvjetima je u divalentnom obliku.

Ukupne tjelesne zalihe iznose između 21 g i 28 g u prosječne odrasle osobe tjelesne težine 70 kg. Normalne serumske vrijednosti iznose između 1.7 - 2.5 mg/dL. Magnezij je u organizmu prvenstveno pohranjen u kostima i unutarstaničnim odjeljcima mišića i mekih tkiva; < 1% ukupnog magnezija je u cirkulaciji. Homeostaza magnezija je određena ravnotežom između intestinalne absorpcije i renalnog izlučivanja. Unutar fizioloških okvira, smanjeni unos magnezija se kompenzira njegovom povećanom absorpcijom i smanjenim izlučivanjem. Glavno mjesto absorpcije je tanko crijevo, te u manjoj mjeri debelo crijevo. U tankom crijevu absorpcija se odvija putem dva različita mehanizma: aktivnim transcelularnim i pasivnim

paracelularnim transportom. Kod niskih intraluminalnih koncentracija magnezij se primarno absorbira aktivnim transcelularnim putem, dok sa porastom njegove razine u lumenu crijeva, dominira pasivni paracelularni mehanizam. Smatra se da visoke koncentracije cinka interferiraju sa absorpcijom magnezija, kao i prisutnost vlaknate hrane te aktivnog oblika vitamina D (kalcitriola). U bubregu se, ~80% ukupnog magnezija filtrira u glomerulima, a > 95% se absorbira duž nefrona. Reabsorpcija magnezija razlikuje se u svojoj količini i kinetici ovisno o različitim segmentima nefrona; u odraslog čovjeka se reabsorbira 15-20% magnezija u proksimalnom tubulu. Zanimljivo je da nezreli bubreg novorođenčeta može absorbirati i do 70% filtriranog magnezija, u tom istom segmentu nefrona. Od ranog djetinjstva većina magnezija (~ 70%) je reabsorbirana u Henle-ovoj petlji, posebno u njegovom kortikalnom uzlaznom kraku. Transport u tom segmentu je pasivan i paracelularan, omogućen lumen-pozitivnom transepitelijalnom voltažom. U distalnom tubulu reabsorbira se samo oko 5-10% ukupno filtriranog magnezija, a upravo brzina reabsorpcije u tom segmentu određuje konačnu ekskreciju magnezija urinom (52).

Magnezij može biti primijenjen peroralnim ili intravenskim putem. Za intravensku primjenu postoje dvije otopine: $MgCl_2$ i $MgSO_4$. Deset mililitara 10% otopine $MgCl_2$ osigurava 1g magnezijevih soli (= 118mg Mg = 9mEq = 4.5mmol), dok 10mL 10% $MgSO_4$ otopine osigurava 1g magnezijevih soli (= 98mg Mg = 8.12mEq = 4.06mmol).

Kada se magnezij koristi u svrhu korekcije njegova deficita, cilj je postići normalne serumske koncentracije i to sporijom infuzijom do 10g/dan. Ukoliko koristimo njegova farmakološka svojstva, najčešće je potrebna primjena brže infuzije kako bi se postigla željena serumska koncentracija: 1-2g $MgSO_4$ kroz razdoblje od 10 minuta, nakon čega slijedi infuzija 0.5-1 g/satu odnosno 0.25 g/satu u bolesnika sa bubrežnom insuficijencijom. Prilikom primjene kontinuirane infuzije, potreban je stalni nadzor kardijalne funkcije uz mjerenje serumske koncentracije magnezija ili njegove ionizirane frakcije i to svakih šest sati.

Nuspojave, kao posljedica prebrze primjene uključuju crvenilo, bradikardiju, poremećaje srčanog ritma i kardijalni arest (53, 54).

1.8.2. Uloga magnezija u organizmu

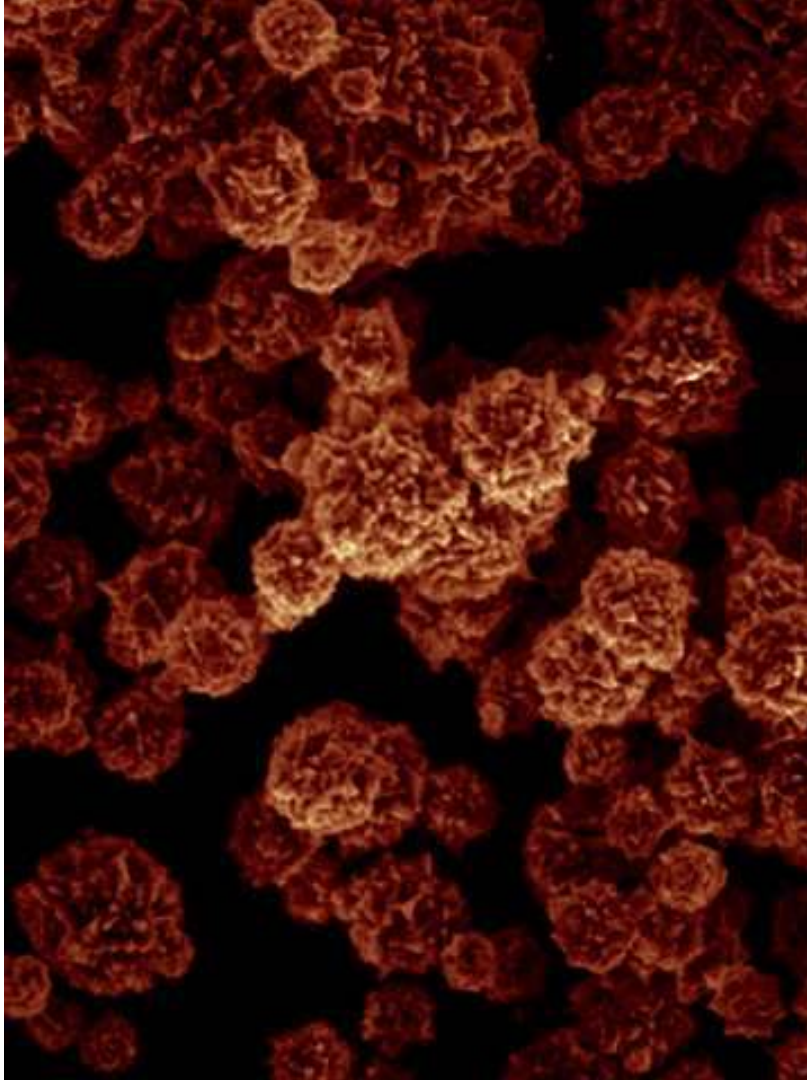
Magnezij igra važnu ulogu u strukturi i funkciji ljudskog tijela.

Potreban je za većinu velikih bioloških procesa, uključujući stvaranje stanične energije i sintezu nukleinskih kiselina i proteina, održavanje električne stabilnosti i membranskog integriteta stanice, kontrakciju mišića, živčanu provodljivost i regulaciju vaskularnog tonusa te provođenje bolnih impulsa.

1.8.3. Enzimska aktivnost

Pitanje ATPa

Unutarstanični, slobodni magnezij, kao metalo-koenzim, sudjeluje u više od 300 enzimskih procesa, koji uključuju transport fosfata. Sastavni je dio svih reakcija stvaranja i iskorištavanja adenozin trifosfata (ATP) te stoga ima kritičnu ulogu u transportu, pohrani i korištenju energetske izvora u organizmu. Anorganski fosfat i ATP unutar stanice smanjuju razinu slobodnog magnezija, dok konverzija ATP-a u adenozin difosfat (ADP) dovodi do porasta njegove koncentracije. Magnezij zapravo stupa u interakciju sa vanjske dvije fosfatne skupine ATP-a u svrhu formiranja enzimskog supstrata (55).



Slika 4. Molekularna struktura magnezija

1.8.4. Fiziološka svojstva magnezija na razini stanice

Na razini stanice magnezij utječe na karakteristike različitih staničnih membrana. Smatra se da mehanizam djelovanja obuhvaća kanale kalcija i transport iona.

Magnezij sudjeluje u aktivaciji membranske Ca ATP-aze i Na –K- ATP-aze, uključene u transmembransku izmjenu iona tijekom faza depolarizacije i repolarizacije. Deficit magnezija onemogućava aktivnost ATP-aza pumpi te dovodi do smanjenja razine intracelularnog ATP-a uz porast koncentracija natrija i kalcija, a smanjenje razine kalija unutar stanice.

Iz toga slijedi da magnezij djeluje kao stabilizator stanične membrane i unutarcitoplazmatskih organela.

Osim na razini stanične membrane, magnezij djeluje kao regulator različitih ionskih kanala. Niska unutarstanična koncentracija magnezija dozvoljava kaliju da napusti stanicu, mijenjajući na taj način vodljivost i stanični metabolizam (56).

Ca²⁺ kanali

Jedna od najznačajnijih fizioloških uloga magnezija je učinak na potencijal-ovisne Ca –kanale L tipa na staničnoj membrani i sarkoplazmatskom retikulumu. Magnezij djeluje kao kompetitivni antagonist kalcija. Ulaz kalcija u stanicu je inhibiran magnezijem iz sarkoleme, kompeticijom na vezna mjesta za aktin te putem promjena u sistemu adenilat ciklaze i cikličkom adenozin monofosfatu (AMP). Inhibicijom aktivacije kalcija, ovisne o kanalu na sarkolemi, magnezij ograničava izlaz kalcija iz sarkoplazmatskog retikuluma, glavnog mjesta pohrane intracelularnog kalcija.

Stoga je magnezij blokator kalcijских kanala i njihov aktivator.

Od ostalih fizioloških uloga magnezija u organizmu, ističemo i njegovo sudjelovanje u procesu transkripcije DNA i sinteze proteina (57, 58).

1.8.5. Klinički učinci magnezija

1.8.5.1. Učinci magnezija na kardiovaskularni sustav

Svojim djelovanjem na kanale kalcija magnezij regulira utok iona na transmembranskoj i unutarstaničnoj razini. Istodobno, magnezij posjeduje indirektni učinak na srčane mišićne stanice, inhibicijom preuzimanja kalcija na troponinu C miocita, čime utječe na kontraktilitet miokarda.

Svojim djelovanjem kao blokator kalcijevih kanala, magnezij na animalnim modelima dovodi do o dozi ovisnog negativno inotropnog djelovanja.

U *in vitro* studijama na izoliranoj aorti, nedostatak magnezija doveo je do potenciranog vazokonstriktivnog učinka angiotenzina i acetilkolina, dok je hipermagnezijemija inducirala relaksaciju glatke muskulature. Ovaj učinak je barem djelomično posredovan ulogom magnezija u transmembranskom kretanju kalcija i aktivaciji adenilat ciklaze, uključene u sintezu cikličkog adenozin monofosfata (AMP), koji djeluje kao vazodilatator.

Stoga je redukcija cikličkog AMP-a u hipomagnezijemiji inducirala porast vaskularnog tonusa.

Važna je i uloga magnezija u patogenezi angine i koronarnog spazma. Primjena infuzije magnezija dilatira koronarne krvne žile te dovodi do supresije acetilkolin – induciranog koronarnog spazma u bolesnika sa vazospastičnom anginom.

Brojne studije su pokazale hemodinamski periferni, dominantno arteriolarni, vazodilatatorni učinak infuzije magnezija, sa redukcijom sistoličkog arterijskog tlaka, kao posljedica smanjenja sistemske vaskularne rezistencije.

Promjene u kretanju staničnih iona inducirane dismagnezijemijom mogu utjecati na ekscitabilnost srčanih stanica sa posljedičnim poremećajima srčanog ritma. Studije na animalnim modelima pokazale su o dozi ovisno produženje PR i RR intervala te produženo trajanje QRS kompleksa (59).

1.8.5.2. Učinci magnezija na mišiće i neuromuskularni prijenos

Normalni neuromuskularni prijenos

Magnezij i kalcij posjeduju suprotan učinak na mišićnu funkciju. Hipomagnezijemija stimulira kontrakciju mišića, uzrokujući brzo, pasivno otpuštanje kalcija iz sarkoplazmatskog retikuluma kao rezultat otvaranja kalcijevih kanala. Visoke koncentracije magnezija blokiraju ovaj proces.

Neuromuskularni prijenos se mijenja i na presinaptičkoj i na postsinaptičkoj razini. Magnezij djeluje kompetitivno blokirajući ulazak iona kalcija u presinaptičke završetke. Presinaptičko otpuštanje acetilkolina je smanjeno prilikom visokih koncentracija magnezija, čime se mijenja neuromišićni prijenos impulsa. Magnezij također umanjuje učinke acetilkolina na postsinaptičkim receptorima povećavajući prag ekscitacije aksona.

Iz toga slijedi da hipomagnezijemija potiče neuromišićnu hiperpodražljivost, dok hipermagnezijemija uzrokuje neuromuskularnu slabost, uključujući i smanjenje ili čak gubitak dubokih tetivnih refleksa (52).

1.8.5.3. Učinci magnezija na središnji živčani sustav

Uloga magnezija kao antagonista N – metil- D aspartat (NMDA) receptora osnova je studija njegovog adjuvantnog učinka u perioperativnoj analgeziji. Inhibicija NMDA receptora sa posljedičnom povećanom produkcijom prostanglandina te učinkom vazodilatacije smatra se odgovornom za antikonvulzivno djelovanje magnezija.

N- metil D -aspartat (NMDA) receptori

NMDA receptori su ionotropni receptori za glutamat, čija aktivacija rezultira otvaranjem ionskog kanala neselektivnog za katione. To dovodi do ulaska iona Na^+ i manjih količina Ca^{2+} u stanicu, dok je istodobno ioni kalija napuštaju.

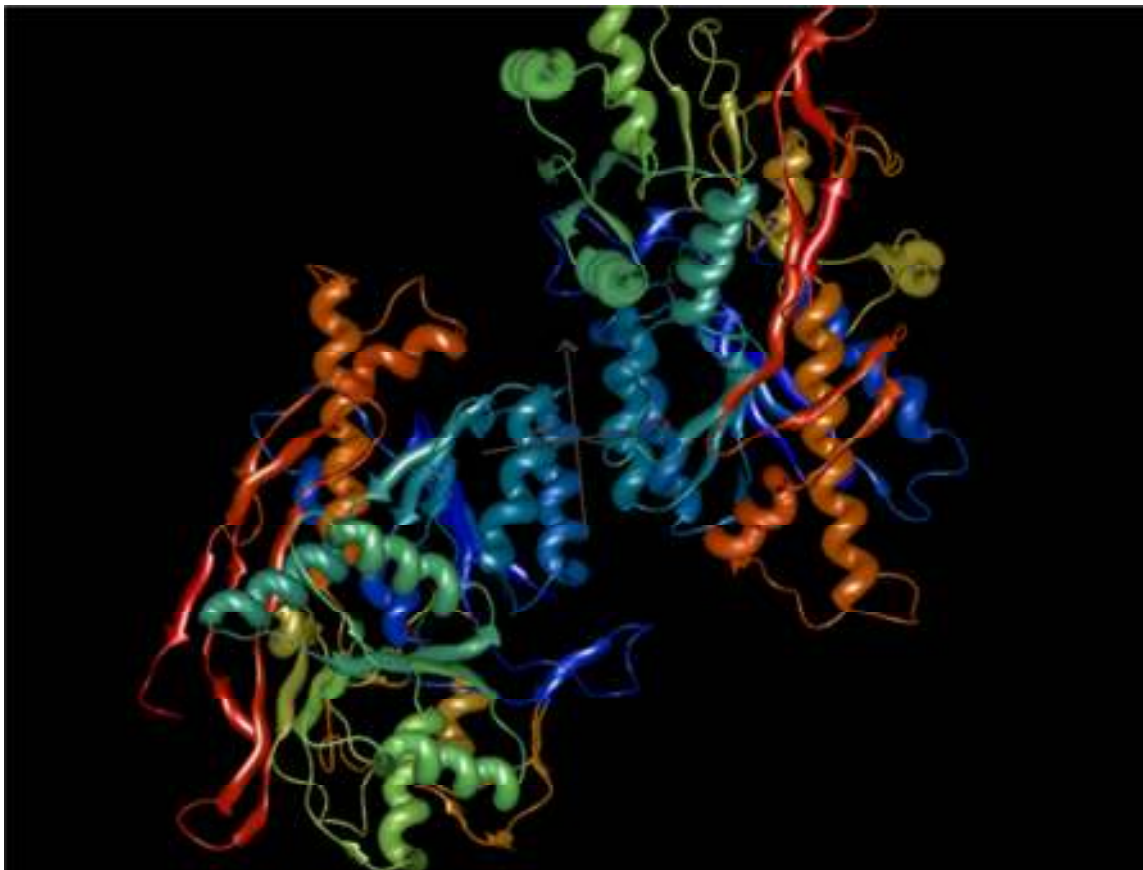
Osnova strukture NMDA receptora je hetrodimerna formacija između NR1 i NR 2 podjedinice, što objašnjava činjenicu zašto NMDA receptori sadrže dvije obavezne NR1 i dvije regionalno lokalizirane NR2 podjedinice.

Svaka podjedinica receptora ima oblik modula, a svaki strukturalni modul čini i funkcionalnu jedinicu. Ekstracelularni dio sadrži dvije strukture: modulatorno područje i područje za vezivanje liganda. NR1 podjedinica predstavlja vezno mjesto za ko-agonist glicin, a NR2 podjedinica vezno mjesto za neurotransmiter glutamat. NR1 pojedinička je konačno vezana uz područje sačinjeno od tri transmembranska segmenta, koji su odgovorni za visokoprovodljivost receptora, visoku permeabilnost za ione kalcija te za o voltaži- ovisan blok magnezija.

Aktivacija NMDA receptora zahtijeva vezanje i glutamata i glicina, što dovodi do adekvatnog otvaranja ionskog kanala u sklopu samog receptora.

Od ostalih agonista treba spomenuti D-serin, stvaran pomoću serin racemaza u astrocitima. Nedostatak D-serina može blokirati NMDA posredovanu ekscitatornu neurotransmisiju u mnogim područjima središnjeg živčanog sustava. Osim magnezija u antagoniste NMDA receptora ubrajamo amantadin, dekstrometorfan, ketamin, NO, fenciklidin.

Funkcija NMDA receptora je modulirana brojnim egzogenim i endogenim spojevima. Ioni magnezija ne djeluju samo kao blokatori NMDA receptora već i potenciraju njima inducirane odgovore na pozitivne membranske potencijale. Aktivnost NMDA receptora je također osjetljiva na promjene u koncentraciji H^+ , Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Zn^{2+} iona (36, 60).



Slika 5. Molekularna struktura N - metil D - aspartat (NMDA) receptora

1.8.5.4. Učinak magnezija na stresni i inflamatorni odgovor

Kronični deficit magnezija je praćen stvaranjem povećanog broja slobodnih radikala. Fiziološki i patološki stres također promovira stvaranje slobodnih radikala. Dodatni učinak stvaranja slobodnih radikala kod nedostatka magnezija te bilo koji oblik stresa mogu biti jedan od razloga pojačanog stresnog odgovora. Osim toga deficit magnezija doprinosi nastanku sistemnog stresnog odgovora aktivacijom neuroendokrinih puteva. Upala dovodi do pro-aterogenih promjena u metabolizmu lipoproteina, disfunkciji endotela, trombozi i hipertenziji te objašnjava značajnu ulogu nedostatka magnezija kod stvaranja metaboličkog sindroma (61).

2. HIPOTEZA

Osnovna hipoteza ovog istraživanja jest da će zbog fizioloških učinaka magnezija u skupini bolesnika u kojih će magnezij biti primijenjen epiduralno potrebne doze anestetika, mišićnog relaksansa i analgetika tijekom operacije biti manje te da će za učinkovito uklanjanje postoperativne boli u magnezij skupini potreba za analgeticima biti manja nego u kontrolnoj skupini, a učestalost razvoja kronične boli niža.

Pretpostavljamo da će objektivni pokazatelji stresnog odgovora potvrditi manji odgovor na kirurški stres u skupini sa magnezijem te da će simpatički odgovor u istoj skupini biti manji.

3. CILJEVI RADA

Opći cilj

Cilj ovog kliničkog istraživanja je utvrditi da li epiduralna primjena magnezija u vidu otopine 10% MgSO₄ tijekom torakokirurškog zahvata može modulirati potrebna doze anestetika, mišićnog relaksansa i analgetika tijekom operativnog zahvata i u prvih 48 sati postoperativno.

Specifični ciljevi

Utvrđiti da li primjena magnezija dovodi do:

1. smanjene potrebe za anestetikom, analgetikom i mišićnim relaksansom tijekom operativnog zahvata
2. smanjene potrebe za analgetikom u neposrednom postoperativnom razdoblju

Utvrđiti da li primjena magnezija utječe na:

1. učestalost hemodinamski značajnih supraventrikularnih aritmija tijekom operacije i 48 sati postoperativno
2. hemodinamsku stabilnost bolesnika
3. razinu hormona stresa (kortizola) u serumu
4. intenzitet postoperativne boli mjeren VAS i TORDA ljestvicom
5. učestalost postoperativne tresavice
6. učestalost postoperativne mučnine i povraćanja
7. razinu sedacije bolesnika

4. MATERIJALI I METODE

U prospektivnu placebo kontroliranu, randomiziranu studiju bilo je uključeno ukupno 70 bolesnika ASA statusa I- III, podvrgnutih elektivnom torakokirurškom resekcijskom zahvatu na plućima.

Iz studije su bili isključeni bolesnici s težim oštećenjem jetrene i bubrežne funkcije, bolesnici koji boluju od neuromuskularnih bolesti, AV bloka II – III stupnja, ekstremno pretili bolesnici te bolesnici koji su neposredno prije operacije bili liječeni opioidima i/ili blokatorima kalcijevih kanala.

Randomizacijom smo formirali dvije skupine po 35 bolesnika: Magnezij skupina ispitanika koja je tijekom operativnog zahvata uz anesteziološke lijekove primala 10% magnezijev sulfat ($MgSO_4$) epiduralno i kontrolna skupina koja je uz anesteziološke lijekove epiduralno primala 0.9% otopinu natrijevog klorida (NaCl) .

Postoperativno magnezij skupina je epiduralno uz lokalni anestetik i opioid primala i 10% magnezijev sulfat, dok je kontrolna skupina primala samo lokalni anestetik i opioid.

Tijekom preoperativnog pregleda bolesnici su bili upoznati sa metodama određivanja intenziteta boli – vizualnom analognom ljestvicom (VAS) i TORDA ljestvicom. Kao premedikaciju svi bolesnici 1 sat prije operacije peroralno su primili 7.5 mg midazolama.

U svih bolesnika kardiovaskularna je funkcija bila nadzirana elektrokardiogramom (Datex – Ohmeda) te invazivnim mjerenjem krvnog tlaka (Datex – Ohmeda), oksigenacija pulsnim oksimetrom (Datex-Ohmeda), ventilacija kapnografom (Datex - Ohmeda), stupanj neuromišićne blokade neurostimulatorom TOF Guard (Organon Tehnika) te dubina hipnoze određivanjem bispektralnog indeksa BIS monitorom (Datex – Ohmeda).

Bolesnicima magnezij skupine petnaest minuta prije uvoda u opću anesteziju na epiduralni kateter (Th 4 – Th 6) bilo je injicirano 0.2 μ g /kg sufentanila, 10 mg 0.5% levobupivakaina te

50 mg 10% MgSO₄. Bolesnicima kontrolne skupine petnaest minuta prije uvoda u opću anesteziju na epiduralni kateter (Th 4 – Th 6) bilo je injicirano 0.2 µg /kg sufentanila, te 10 mg 0.5% levobupivakaina. Bolesnici su u anesteziju bili uvedeni primjenom midazolama u dozi 0.03 mg/kg, sufentanila 0.3 µg/ kg te propofola u dozi od 1 mg/kg. Nakon uvoda u anesteziju magneziji skupini bolesnika nastavila se je kontinuirana infuzija 10% MgSO₄ u dozi od 10 mg/h epiduralno tijekom operacije. Kontrolnoj skupini bolesnika bio je injiciran isti volumen 0.9% NaCl epiduralno.

U svih bolesnika primijenjen je mišićni relaksans rokuronij u dozi od 0.7 mg/kg u svrhu olakšavanja endotrahealne intubacije. Svi bolesnici bili su mehanički ventilirani smjesom kisika i zraka u omjeru 1:1.

Hipnoza je bila održavana kontinuiranom infuzijom anestetika propofola prema vrijednostima BIS-a između 40 – 60, a stupanj mišićne relaksacije TOF = 1 kontinuiranom infuzijom rokuronija. Porast srednjeg krvnog tlaka i pulsa tijekom operacije za 20% i više od ishodišnih vrijednosti definiran je kao nedovoljna analgezija. Ti bolesnici primili su bolus dozu opioida sufentanila od 0.2 µg/kg do vraćanja srednjeg tlaka i pulsa na ishodišne vrijednosti. Na kraju operacije neuromuskularna blokada bila je antagonizirana primjenom 0.01 mg/kg atropina te 0.025 mg/kg prostigmina.

Na kraju operacije zabilježena je ukupna primijenjena doza anestetika propofola, opioida sufentanila i mišićnog relaksansa rokuronija te sve eventualne komplikacije.

Bolesnici magnezij skupine primili su u jedinici intenzivnog liječenja tijekom prvih 48 sati liječenja postoperativne boli kontinuiranu infuziju opioida sufentanila 1µg /ml, lokalnog anestetika levobupivacaina u dozi 1 mg/ml i 10%MgSO₄ 1mg/ml kroz epiduralni kateter.

Bolesnici kontrolne skupine primili su tijekom prvih 48 sati kontinuiranu infuziju opioida sufentanila 1µg /ml i lokalnog anestetika levobupivacaina 1 mg/ml kroz epiduralni kateter.

Prilagodbom brzine infuzije održavana je vrijednost VAS =< 3.

Svakih 4 sata, a po potrebi i češće, određivana je vrijednosti VAS , TORDA ljestvice te razina sedacije .

Mjere ishoda

Za sve bolesnike bila je utvrđena: ukupna doza anestetika propofola , mišićnog relaksansa rokuronijuma i opioda sufentanila primijenjena tijekom operacije; ukupno primijenjena doza opioda sufentanila i lokalnog anestetika levobupivakaina tijekom 48 sati poslije operacije; razina hormona stresa, kortizola, prije početka operacije, nakon operacije te svakih 8 sati tijekom prva 24 sata postoperativno.

Za sve bolesnike utvrđeni su parametri povezani s postoperativnim tijekom: krvni tlak sistolički i dijastolički invazivno mjereni kontinuirano 48 sati, vrijednosti pulsa kontinuirano; periferna saturacija kisika SaO₂ pulsoksimetrom kontinuirano; acidobazni status bolesnika 2 puta dnevno; svakih četiri sata određivani su VAS i TORDA ljestvica; dva puta dnevno mjerena je razina sedacije. Posebno je bilježena: pojava kardiovaskularnih komplikacija; učestalost javljanja postoperativne drhtavice, mučnine i povraćanja; učestalost javljanja kronične postoperativne boli tri mjeseca nakon operacije.

Statistička obrada

Prije same statističke obrade za sve kontinuirane varijable ispitana je normalnost raspodjela Kolmogorov-Smirnovljevom testom kako bi se utvrdilo postoje li, i za koje varijable, preduvjeti za korištenje parametrijskih statističkih postupaka. Normalno raspodijeljene kontinuirane varijable bile su prikazane uz pomoć aritmetičke sredine i standardne devijacije dok su kod onih čija raspodjelja statistički značajno odstupa od normalne u tu svrhu korišteni

medijani i interkvartilni rasponi. Kategorijske varijable prikazane su kao apsolutne i relativne frekvencije.

Za usporedbu kontinuiranih varijabli između dviju skupina (ukupna doza anestetika propofola, mišićnog relaksansa rokuronijuma i opioida sufentanila primijenjena tijekom operacije; ukupno primijenjena doza opioida sufentanila i lokalnog anestetika levobupivakaina tijekom 48 sati poslije operacije) koristio se je t-test za nezavisne uzorke ili njegova neparametrijska alternativa – Mann-Whitney test (za slučaj da raspodjela značajno odstupa od normalne).

Također je bilo potrebno usporediti dvije skupine u varijablama koje su se opetovano mjerile tijekom i/ili nakon operacije (razina magnezija u plazmi; razina kortizola; parametri povezani s postoperativnim tijekom). U tu svrhu koristili smo složenu analizu varijance za ponovljena mjerenja (s po dvije nezavisne varijable – skupinom bolesnika i točkama mjerenja). Budući da ovaj postupak nema neparametrijske alternative, za slučaj da neka od raspodjela statistički značajno odstupa od normalne, normalizirali smo je jednom od uobičajenih transformacija (logaritmiranje, kubiranje) ovisno o obliku raspodjele.

Usporedbe skupina u kategorijskim varijablama (pojava kardiovaskularnih komplikacija, postoperativne drhtavice, mučnine i povraćanja proveli smo uz pomoć *hi-kvadrat* (χ^2) testa. Razina statističke značajnosti za sve postupke bila je postavljena na $p < 0.05$. Čitava obrada podataka provedena je uz pomoć statističkog računalnog paketa SPSS 17 for Windows (SPSS Inc., Chicago, IL).

Prilikom izračuna potrebne veličine uzorka odlučili smo koristiti veličinu učinka, a ne očekivanu razliku. Razlog toj odluci je u većem broju mjera ishoda te nismo htjeli izračun temeljiti samo na jednoj očekivanoj razlici. Drugi je razlog i u tome, što nije bilo prethodnih istraživanja na kojima bismo temeljili očekivane razlike. Veličinu učinka postavili smo na 0.6, što je prema Cohenu srednja veličina učinka. Za to smo se odlučili radi toga što tek takve

razlike imaju i kliničku značajnost u našem istraživanju. Malene veličine učinka, iako statistički značajne ne bi imale praktičnu, kliničku vrijednost. Da bismo ispitali razliku između dvije skupine s veličinom učinka od 0.6, a uz 80% snage i na razini značajnosti od 0.05, potrebno nam je 70 bolesnika, odnosno 35 po skupini.

5. REZULTATI

5.1. Demografski pokazatelji

U istraživanje je uključeno ukupno 70 ispitanika podijeljenih u dvije jednake skupine, kako je opisano ranije. Trideset i pet ispitanika primilo je magnezijev sulfat ($MgSO_4$) epiduralno u perioperativnom tijeku (magnezij skupina), dok je preostalih 35 ispitanika uključeno kao kontrolna skupina, tj. nisu primali magnezij (kontrolna skupina).

Error! Reference source not found. prikazuje raspodjelu ispitanika po spolu.

Ukupno je uključeno znatno više muškaraca nego žena (46 muškaraca naprema 24 žene), ali razlike između skupina nisu bile statistički značajne ($p=0,615$, hi-kvadrat test).

Tablica 1 – Raspodjela ispitanika po spolu				
skupina		M	Ž	Ukupno
Mg	N	24	11	35
	%	68,57%	31,43%	
K	N	22	13	35
	%	62,86%	37,14%	
Ukupno		46	24	70

Tablica 2.prikazuje deskriptivne pokazatelje dobi ispitanika.

Prosječna dob za sve ispitanike uključene u istraživanje iznosila je 59,5 godina, s najmlađim uključenim ispitanikom u dobi od 29 godina, dok je najstariji ispitanik u trenutku provođenja istraživanja imao 77 godina. Ispitanici u magnezij skupini su s prosječnom dobi od 58,7 godina bili nešto mlađi od ispitanika u kontrolnoj skupini (srednja dob od 60,3 godina), ali razlike nisu bile statistički značajne ($p=0,553$, Studentov t-test).

Također, žene su u prosjeku bile nešto mlađe od muškaraca (58,6 naprema 60,0 godina), ali razlike ponovo nisu bile statistički značajne ($p=0,631$, Studentov t-test).

Tablica 2 – Deskriptivne vrijednosti dobi ispitanika										
skupina	Sr.*	N	Min	Maks	SD	-95% IP	+95% IP	DK	Medijan	GK
Mg	58,7	35	29	75	10,89	54,9	62,4	54	61	67
K	60,3	35	29	77	12,34	56,1	64,6	52	62	72
Ukupno	59,5	70	29	77	11,58	56,8	62,3	52	61	69

- Sr. = srednja vrijednost; N = broj ispitanika; Min/Maks = najniža i najviša vrijednost; SD = standardna devijacija; -95%/+95% IP = 95-postotni intervali pouzdanosti; DK = donji kvartil; GK = gornji kvartil

Ispitivane skupine nisu se statistički značajno razlikovale u odnosu na tjelesnu težinu (Mg: $80,9 \pm 15,8$ kg; Ko: $78,3 \pm 13,4$ kg; $t=0,715$; $P=0,477$) i trajanje operativnog zahvata (Mg: 138 ± 17 min; Ko: 142 ± 20)

5.2. Vitalni pokazatelji

U ovom dijelu teksta biti će prikazani parametri vitalnih pokazatelja koji su praćeni u ispitanika : sistolički i dijastolički krvni tlak, puls, saturacija kisikom i razina CO₂ na kraju izdisaja. Osim posljednjeg parametra, svi ostali pokazatelji bilježeni su ukupno 5 puta:

- prije uvođenja epiduralnog katetera (1. mjerenje),
- prije uvođenja u opću anesteziju (2. mjerenje),

- nakon 45 minuta od uvođenja u opću anesteziju (3. mjerenje),
- prije ekstubacije (4. mjerenje)
- postoperativno (5. mjerenje).

Za vrijednosti CO₂ na kraju izdisaja raspoloživa su mjerenja 2, 3 i 4.

Tablica 3 i tablica 4 kao i pripadajući grafikon 1 prikazuju kretanja vrijednosti sistoličkog i dijastoličkog krvnog tlaka tijekom promatranog razdoblja. Zanimljivo je primijetiti da su izmjerene vrijednosti tlaka usporedive između dvije promatrane skupine u svim mjerenjima osim u mjerenju broj 3. Srednji tlak na tom mjerenju bio je statistički značajno viši u magnezij skupine (121,7/73,6 mm Hg) u usporedbi s kontrolnom skupinom kod koje je srednji tlak iznosio 114,6/68,9 mm Hg. Razlike su bile statistički značajne i za sistolički ($p=0,031$, Studentov t-test) i za dijastolički krvni tlak ($p=0,015$, Studentov t-test). Napominjemo da su razlike izmjerenih tlakova u rasponu urednih vrijednosti te da nisu klinički značajne.

Tablica 3 – Sistolički tlak [mm Hg]											
skupina	Sr.	N	Min	Maks	SD	-95% IP	+95% IP	DK	Medijan	GK	P
1.											
Mg	138,3	35	115,0	180,0	15,4	133,0	143,6	126,0	135,0	145,0	0,809
K	137,4	35	100,0	168,0	15,3	132,2	142,7	128,0	139,0	145,0	
2.											
Mg	132,6	35	111,0	160,0	11,6	128,6	136,6	125,0	130,0	140,0	0,605
K	131,1	35	100,0	155,0	12,8	126,7	135,5	122,0	132,0	142,0	
3.											
Mg	121,7	35	90,0	145,0	13,4	117,1	126,3	115,0	123,0	130,0	0,031
K	114,6	35	90,0	135,0	13,5	110,0	119,3	100,0	118,0	125,0	
4.											
Mg	142,6	35	115,0	180,0	15,3	137,3	147,8	130,0	145,0	155,0	0,890

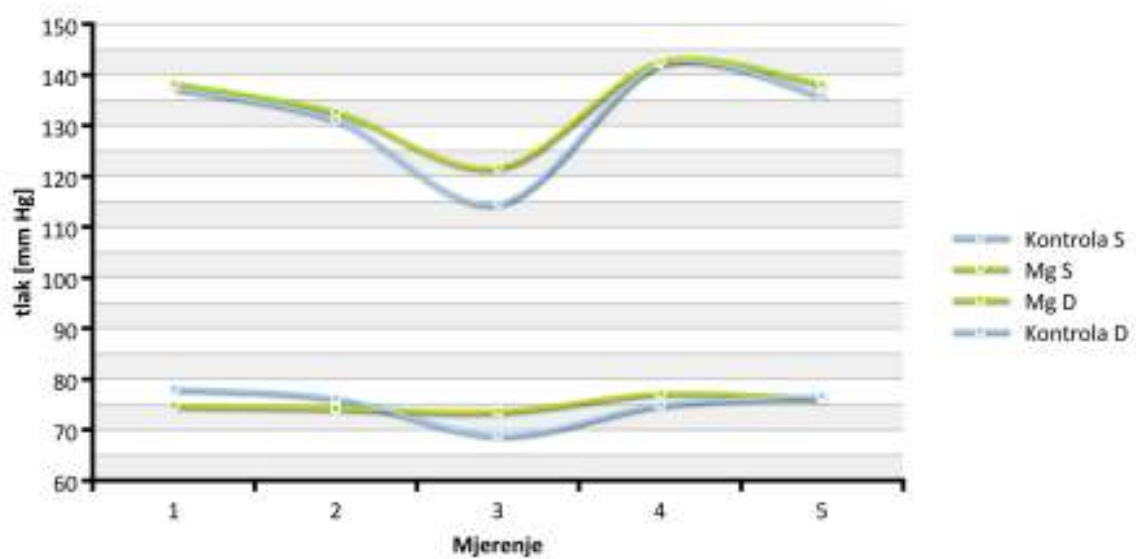
K	142,1	35	120,0	176,0	14,0	137,3	146,9	132,0	140,0	150,0	
5.											
Mg	138,1	35	120,0	156,0	7,9	135,4	140,9	132,0	138,0	145,0	0,212
K	135,9	35	120,0	150,0	6,9	133,6	138,3	130,0	136,0	140,0	

- Sr. = srednja vrijednost; N = broj ispitanika; Min/Maks = najniža i najviša vrijednost; SD = standardna devijacija; -95%/+95% IP = 95-postotni intervali pouzdanosti; DK = donji kvartil; GK = gornji kvartil

Tablica 4 – Dijastolički tlak [mm Hg]											
skupina	Sr.	N	Min	Maks	SD	-95% IP	+95% IP	DK	Medijan	GK	P
1.											
Mg	74,7	35	65,0	90,0	6,1	72,6	76,8	70,0	75,0	80,0	0,074
K	78,1	35	60,0	95,0	9,3	74,9	81,2	70,0	80,0	86,0	
2.											
Mg	74,2	35	60,0	90,0	8,1	71,4	77,0	68,0	75,0	80,0	0,302
K	76,2	35	60,0	90,0	8,2	73,4	79,0	70,0	75,0	85,0	
3.											
Mg	73,6	35	60,0	90,0	8,7	70,6	76,6	65,0	70,0	80,0	0,015
K	68,9	35	60,0	85,0	6,9	66,6	71,3	65,0	70,0	75,0	
4.											
Mg	77,1	35	60,0	90,0	8,4	74,2	80,0	70,0	78,0	85,0	0,296
K	74,9	35	60,0	95,0	9,1	71,8	78,0	70,0	70,0	80,0	
5.											
Mg	76,2	35	65,0	95,0	7,6	73,6	78,8	70,0	75,0	80,0	0,845
K	76,6	35	60,0	90,0	7,1	74,1	79,0	70,0	76,0	80,0	

- Sr. = srednja vrijednost; N = broj ispitanika; Min/Maks = najniža i najviša vrijednost; SD = standardna devijacija; -95%/+95% IP = 95-postotni intervali pouzdanosti; DK = donji kvartil; GK = gornji kvartil

Grafikon 1. Prikaz sistoličkog i dijastoličkog tlaka u perioperativnom razdoblju

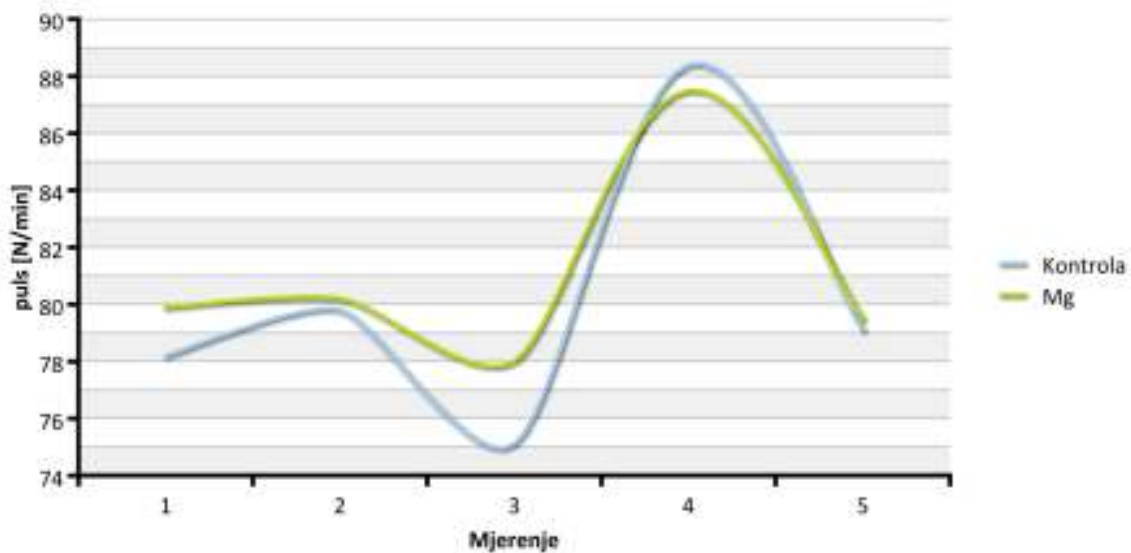


Tablica 5.prikazuje vrijednosti pulsa tijekom promatranog razdoblja. Iz tablice i pripadnog grafikona 2 uočljiva su kolebanja vrijednosti pulsa koja su usporediva između dvije promatrane skupine ispitanika. Iznimka od toga je ponovo treće mjerenje gdje je puls u magnezij skupini statistički značajno ($p=0,044$, Studentov t-test) viši od pulsa u kontrolnoj skupini.

Tablica 5– Puls [N/min]											
skupina	Sr.	N	Min	Maks	SD	-95% IP	+95% IP	DK	Medijan	GK	P
1.											
Mg	79,9	35	65,0	90,0	5,8	77,9	81,9	77,0	80,0	85,0	0,284
K	78,2	35	60,0	90,0	7,0	75,8	80,6	75,0	78,0	84,0	
2.											
Mg	80,2	35	70,0	93,0	5,9	78,2	82,3	77,0	80,0	85,0	0,738
K	79,8	35	68,0	90,0	5,5	77,9	81,7	76,0	79,0	85,0	
3.											
Mg	78,0	35	65,0	90,0	5,8	76,0	80,0	75,0	77,0	82,0	0,044
K	75,1	35	60,0	86,0	6,1	72,9	77,2	70,0	75,0	80,0	
4.											
Mg	87,5	35	79,0	98,0	4,9	85,8	89,1	85,0	88,0	90,0	0,483
K	88,4	35	70,0	99,0	6,2	86,3	90,5	86,0	89,0	93,0	
5.											
Mg	79,5	35	70,0	89,0	4,0	78,1	80,9	77,0	80,0	82,0	0,744
K	79,1	35	70,0	89,0	5,4	77,3	81,0	75,0	78,0	83,0	

- Sr. = srednja vrijednost; N = broj ispitanika; Min/Maks = najniža i najviša vrijednost; SD = standardna devijacija; -95%/+95% IP = 95-postotni intervali pouzdanosti; DK = donji kvartil; GK = gornji kvartil

Grafikon 2. prikazuje vrijednosti pulsa u perioperativnom razdoblju



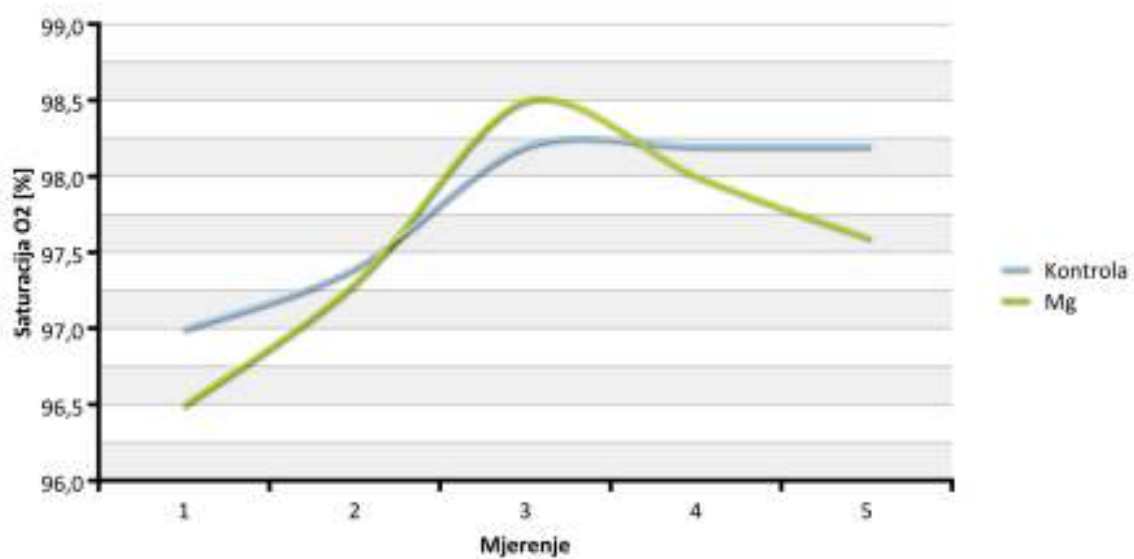
Donekle slično prije promatranim parametrima (sistolički i dijastolički krvni tlak te puls) i vrijednosti saturacije O_2 (Tablica 6) prikazuju statistički značajne razlike među skupinama na trećem mjerenju ($p=0,022$, Studentov t-test). U slučaju saturacije O_2 statistički značajne razlike uočene su i već pri prvom mjerenju, kao i pri posljednjem, petom mjerenju. Dok su na početku i na kraju promatranog razdoblja srednje vrijednosti saturacije O_2 u magnezij skupini bile niže od vrijednosti u kontrolnoj skupini (96,5% naprema 97,0% na 1. mjerenju odnosno 97,6% naprema 98,2% na zadnjem mjerenju), na trećem mjerenju vrijednosti u magnezij

skupini bile su više od onih u kontrolnoj skupini (98,5% naprema 98,2%). Napominjemo da su sve izmjerene vrijednosti u granicama normalnih te da nisu klinički značajne.

Tablica 6 – Saturacija O ₂ [%]											
skupina	Sr.	N	Min	Maks	SD	-95% IP	+95% IP	DK	Medijan	GK	P
1.											
Mg	96,5	35	95,0	98,0	0,9	96,2	96,9	96,0	97,0	97,0	0,015
K	97,0	35	96,0	98,0	0,7	96,8	97,3	97,0	97,0	98,0	
2.											
Mg	97,3	35	96,0	98,0	0,7	97,1	97,5	97,0	97,0	98,0	0,558
K	97,4	35	96,0	98,0	0,5	97,2	97,6	97,0	97,0	98,0	
3.											
Mg	98,5	35	98,0	99,0	0,5	98,3	98,7	98,0	98,0	99,0	0,022
K	98,2	35	97,0	99,0	0,6	98,0	98,4	98,0	98,0	99,0	
4.											
Mg	98,0	35	97,0	99,0	0,7	97,8	98,3	98,0	98,0	99,0	0,205
K	98,2	35	97,0	99,0	0,6	98,0	98,4	98,0	98,0	99,0	
5.											
Mg	97,6	35	96,0	99,0	1,0	97,2	97,9	97,0	97,0	98,0	0,003
K	98,2	35	97,0	99,0	0,7	98,0	98,4	98,0	98,0	99,0	

- Sr. = srednja vrijednost; N = broj ispitanika; Min/Maks = najniža i najviša vrijednost; SD = standardna devijacija; -95%/+95% IP = 95-postotni intervali pouzdanosti; DK = donji kvartil; GK = gornji kvartil

Grafikon 3. prikazuje vrijednosti SaO₂ u perioperativnom razdoblju

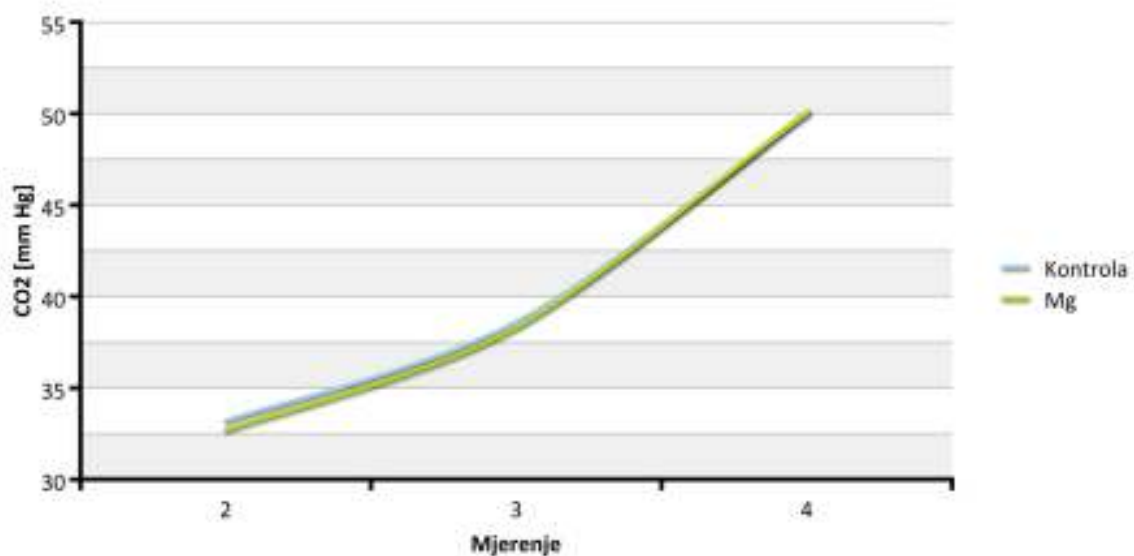


Razina CO₂ na kraju izdisaja, praćena tijekom ukupno tri mjerenja (Tablica 7) nije pokazale statistički značajne razlike među promatranim skupinama.

Tablica 7– Razina CO ₂ [mm Hg]											
skupina	Sr.	N	Min	Maks	SD	-95% IP	+95% IP	DK	Medijan	GK	P
2.											
Mg	32,7	35	30,0	35,0	1,6	32,1	33,2	32,0	32,0	34,0	0,164
K	33,2	35	30,0	36,0	1,7	32,7	33,8	32,0	33,0	35,0	
3.											
Mg	38,3	35	35,0	42,0	2,1	37,6	39,0	37,0	38,0	40,0	0,467
K	38,6	35	36,0	41,0	1,4	38,1	39,1	38,0	38,0	40,0	
4.											
Mg	50,1	35	45,0	58,0	3,7	48,8	51,3	48,0	49,0	53,0	0,898
K	50,0	35	43,0	59,0	3,7	48,7	51,3	47,0	50,0	52,0	

- Sr. = srednja vrijednost; N = broj ispitanika; Min/Maks = najniža i najviša vrijednost; SD = standardna devijacija; -95%/+95% IP = 95-postotni intervali pouzdanosti; DK = donji kvartil; GK = gornji kvartil

Grafikon 4. prikazuje vrijednosti CO₂ na kraju izdisaja u perioperativnom razdoblju



Zaključak: Ispitanici koji su primali magnezijev sulfat imali su niže vrijednosti sistoličkog i dijastoličkog krvnog tlaka te više vrijednosti pulsa na 3. mjerenju. Vrijednosti saturacije O₂ pokazivale su razlike na 1., 3. i 5. mjerenju dok razlike u razinama CO₂ nisu bile značajno

različite između skupina. Sve uočene razlike nisu bile klinički značajne, a sve izmjerene vrijednosti bile su u granicama urednih vrijednosti.

Razina hipnoze tijekom operacije praćena je bilježenjem vrijednosti bispektralnog indeksa (BIS).

Iz tablice 8 vidljiva je dinamika BIS-a u različitim točkama mjerenja (nakon indukcije, 45 minuta nakon početka operacije, prije ekstubacije), Uočene razlike nisu bile statistički značajne.

Tablica 8 – BIS											
skupina	Sr.	N	Min	Maks	SD	-95% IP	+95% IP	DK	Medijan	GK	P
1.											
Mg	43,6	35	35,0	47,0	2,4	42,8	44,4	43,0	44,0	45,0	0,264
K	43,1	35	39,0	47,0	2,1	42,4	43,9	42,0	43,0	45,0	
2.											
Mg	46,6	35	42,0	50,0	2,0	45,9	47,3	45,0	46,0	48,0	0,094
K	45,9	35	43,0	50,0	1,6	45,4	46,5	45,0	46,0	47,0	
3.											
Mg	86,1	35	79,0	92,0	3,9	84,8	87,5	85,0	87,0	89,0	0,995
K	86,2	35	79,0	92,0	3,9	84,9	87,6	85,0	87,0	89,0	

- Sr. = srednja vrijednost; N = broj ispitanika; Min/Maks = najniža i najviša vrijednost; SD = standardna devijacija; -95%/+95% IP = 95-postotni intervali pouzdanosti; DK = donji kvartil; GK = gornji kvartil

5.3. Primijenjeni lijekovi

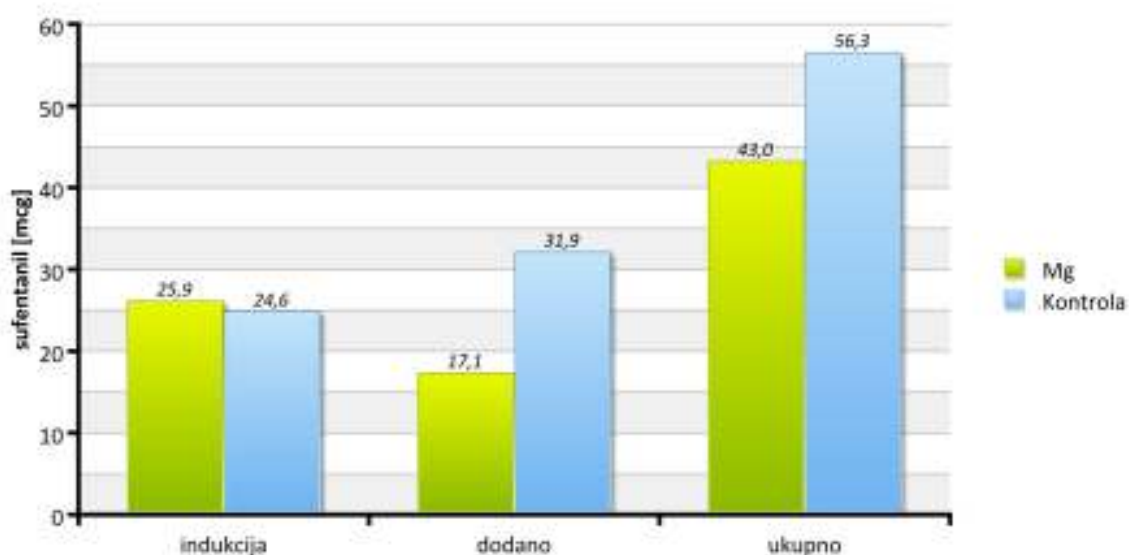
U ovom dijelu teksta prikazat će se vrsta i količina lijekova koji su korišteni u indukciji te u održavanju anestezije, te će količina svakog upotrijebljenog lijeka biti uspoređena između dvije promatrane skupine ispitanika (magnezij i kontrolne skupine).

Tablica 9 prikazuje količinu analgetika sufentanila upotrijebljenu u svakoj od dvije promatrane skupine. Stupac „p“ (sasvim desno) prikazuje statističku značajnost razlika među skupinama. Rezultati prikazani u tablici pokazuju da je u indukciji količina sufentanila bila usporediva između dvije promatrane skupine ($p=0.28$, Mann-Whitney U test). Ipak, količina sufentanila koja je kasnije dodana bila je statistički značajno manja ($p<0,001$, Mann-Whitney U test) u magnezij skupini u usporedbi s kontrolnom skupinom. Tako su ispitanici u skupini koja je primila magnezijev sulfat u prosjeku dodatno primili $17.1 \mu\text{g}$ sufentanila, u usporedbi s $31.9 \mu\text{g}$ u kontrolnoj skupini. Potonje se odrazilo i na znatno manju ukupnu količinu sufentanila potrebnu u ispitanika u magnezij skupini u usporedbi s kontrolnom skupinom.

Tablica 9– Sufentanil [µg]											
skupina	Sr.	N	Min	Maks	SD	-95% IP	+95% IP	DK	Medijan	GK	P
Indukcija											
Mg	25,9	35	20,0	40,0	5,6	23,9	27,8	20,0	30,0	30,0	0,228
K	24,6	35	20,0	45,0	6,8	22,2	26,9	20,0	20,0	30,0	
Dodano											
Mg	17,1	35	0,0	30,0	6,4	14,9	19,4	15,0	20,0	20,0	<0,001
K	31,9	35	10,0	60,0	11,8	27,8	35,9	20,0	30,0	40,0	
Ukupno											
Mg	43,0	35	30,0	60,0	6,9	40,6	45,4	40,0	40,0	50,0	<0,001
K	56,3	35	30,0	80,0	11,4	52,4	60,2	50,0	55,0	60,0	

- Sr. = srednja vrijednost; N = broj ispitanika; Min/Maks = najniža i najviša vrijednost; SD = standardna devijacija; -95%/+95% IP = 95-postotni intervali pouzdanosti; DK = donji kvartil; GK = gornji kvartil

Grafikon 5. prikazuje količinu analgetika sufentanila primijenjenog u svakoj od dvije promatrane skupine tijekom operacije



Tablica 10 i pripadni grafikon 6 prikazuju količinu primijenjenog mišićnog relaksansa rokuronija. Analogno prije prikazanim rezultatima za analgetik sufentanil, prikazane su vrijednosti korištene za indukciju, količina kasnije dodanog lijeka i ukupno potrošena količina po skupini.

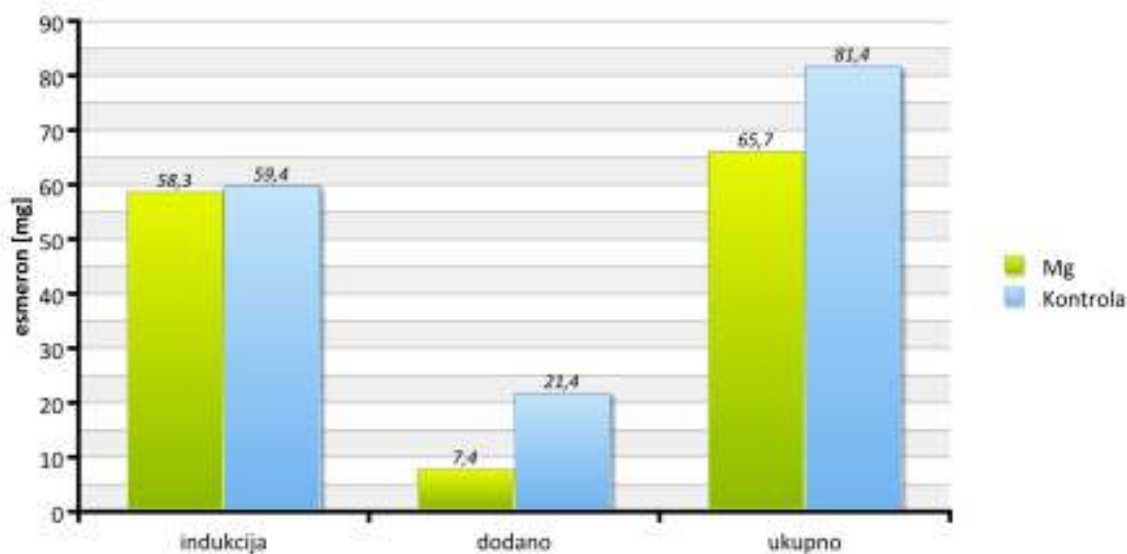
Slično rezultatima opisanima za sufentanil i količina rokuronija upotrijebljenog u indukciji bila je usporediva između dvije promatrane skupine (58.3 naprema 59.4 mg, $p=0.565$, Mann-Whitney U test), dok je količina kasnije potrebnog (dodanog) lijeka bila statistički značajno manja u magnezij skupini (7.4 naprema 21.4 mg, $p<0,001$, Mann-Whitney U test).

Posljedično je i ukupna količina upotrijebljenog mišićnog relaksansa značajno manja u magnezij skupini .

Tablica 10 – Rokuronij [mg]											
skupina	Sr.	N	Min	Maks	SD	-95% IP	+95% IP	DK	Medijan	GK	P
Indukcija											
Mg	58,3	35	40,0	70,0	6,6	56,0	60,6	50,0	60,0	60,0	0,565
K	59,4	35	50,0	70,0	5,4	57,6	61,3	60,0	60,0	60,0	
Dodano											
Mg	7,4	35	0,0	30,0	7,8	4,7	10,1	0,0	10,0	10,0	<0,001
K	21,4	35	10,0	40,0	9,7	18,1	24,8	10,0	20,0	30,0	
Ukupno											
Mg	65,7	35	50,0	90,0	10,1	62,3	69,2	60,0	60,0	70,0	<0,001
K	81,4	35	60,0	120,0	13,1	76,9	85,9	70,0	80,0	90,0	

- Sr. = srednja vrijednost; N = broj ispitanika; Min/Maks = najniža i najviša vrijednost; SD = standardna devijacija; -95%/+95% IP = 95-postotni intervali pouzdanosti; DK = donji kvartil; GK = gornji kvartil

Grafikon 6. prikazuju količinu primijenjenog mišićnog relaksansa rokuronija u svakoj promatranoj skupini tijekom operacije



Tablice 11. i 12. prikazuju deskriptivne vrijednosti i statističku značajnost razlika za primijenjeni anestetik propofol.

Količina propofola primijenjenog u indukciji u anesteziju bila je usporediva između dvaju skupina s prosječno upotrijebljenih 61.7 mg u ispitanika u magnezij skupini odnosno prosječno 59.7 mg u kontrolnoj skupini ($p=0,391$, Studentov t-test).

Prema količini ukupno primijenjenog propofola, vrijednosti u magnezij skupini su vidljivo niže od vrijednosti u kontrolnoj skupini (859.1 naprema 982.9 mg). Razlike među skupinama su statistički granično značajne ($p=0,060$).

Tablica 11 – Propofol u indukciji [mg]

skupina	Sr.	N	Min	Maks	SD	-95% IP	+95% IP	DK	Medijan	GK	P
Mg	61,7	35	40,0	80,0	11,0	57,9	65,5	50,0	60,0	70,0	0,391

K	59,7	35	50,0	80,0	8,2	56,9	62,5	50,0	60,0	70,0
----------	------	----	------	------	-----	------	------	------	------	------

Tablica 12 – Ukupni propofol [mg]											
skupina	Sr.	N	Min	Maks	SD	-95% IP	+95% IP	DK	Medijan	GK	P
Mg	859,1	35	500,0	1500,0	274,5	764,9	953,4	600,0	850,0	1000,0	0,060
K	982,9	35	450,0	1650,0	268,7	890,6	1075,1	860,0	980,0	1100,0	

- Sr. = srednja vrijednost; N = broj ispitanika; Min/Maks = najniža i najviša vrijednost; SD = standardna devijacija; -95%/+95% IP = 95-postotni intervali pouzdanosti; DK = donji kvartil; GK = gornji kvartil

Tablica 13. prikazuje količine lokalnog anestetika levobupivakaina upotrijebljenog u obje skupine. Količine potrebne u magenzij skupini bile su u prosjeku nešto niže od onih u kontrolnoj skupini (8.20 naprema 8.97 ml), ali razlika među skupinama nije bila statistički značajna (p=0.173, Studentov t-test).

Tablica 13 – Levobupivakain [ml]											
skupina	Sr.	N	Min	Maks	SD	-95% IP	+95% IP	DK	Medijan	GK	P
Mg	8,20	35	4,30	13,20	2,38	7,38	9,02	6,10	8,00	10,00	0,173
K	8,97	35	5,70	15,80	2,25	8,19	9,74	7,40	8,80	10,10	

-
- Sr. = srednja vrijednost; N = broj ispitanika; Min/Maks = najniža i najviša vrijednost; SD = standardna devijacija; -95%/+95% IP = 95-postotni intervali pouzdanosti; DK = donji kvartil; GK = gornji kvartil

Zaključak: U skupini ispitanika koja je primala magnezijev sulfat potrošeno je statistički značajno manje , analgetika sufentanila i mišićnog relaksansa rokuronija, dok razlike za potrošnju anestetika propofola i epiduralno primijenjenog lokalnog anestetika levobupivakaina nisu bile statistički značajne.

5.4. Intenzitet boli

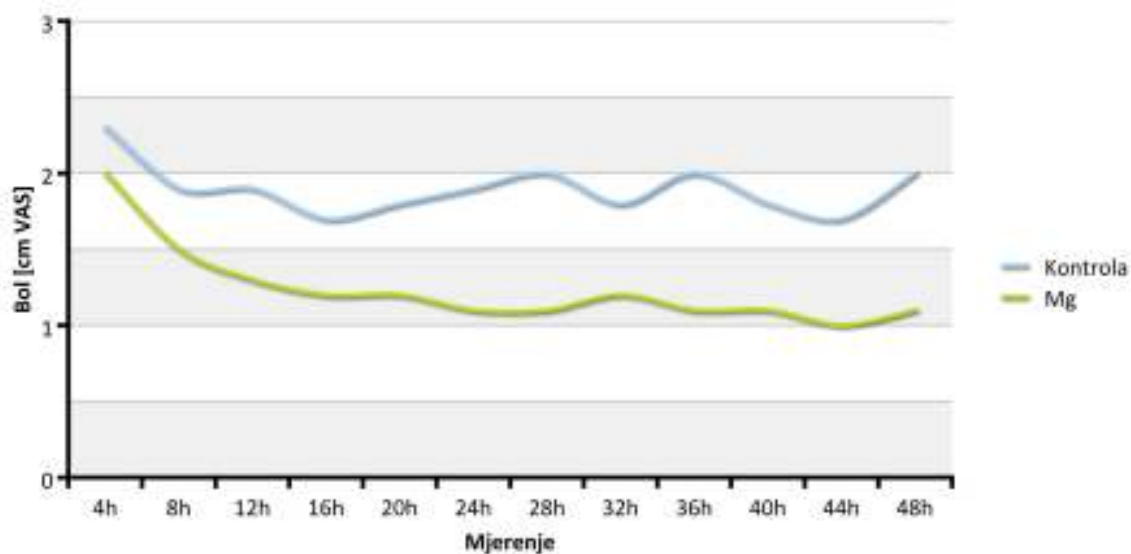
Tablica 14 i grafikon 7 prikazuje vrijednosti određivanja intenziteta boli korištenjem vizualne analogne skale (VAS) u različitim vremenskim točkama nakon operacije (svaka 4 sata tijekom 48 sati) u ispitanika u obje skupine bolesnika

Tablica 14 – Bol na ljestvici VAS [cm]											
skupina	Sr.	N	Min	Maks	SD	-95% IP	+95% IP	DK	Medijan	GK	P
4h											
Mg	2,0	35	1,0	3,0	0,6	1,8	2,2	2,0	2,0	2,0	0,041
K	2,3	35	2,0	3,0	0,5	2,2	2,5	2,0	2,0	3,0	
8h											
Mg	1,5	35	1,0	3,0	0,6	1,3	1,7	1,0	1,0	2,0	0,003
K	1,9	35	1,0	3,0	0,4	1,8	2,1	2,0	2,0	2,0	
12h											
Mg	1,3	35	1,0	2,0	0,5	1,1	1,4	1,0	1,0	2,0	<0,001
K	1,9	35	1,0	3,0	0,6	1,7	2,1	1,0	2,0	2,0	
16h											
Mg	1,2	35	1,0	2,0	0,4	1,1	1,4	1,0	1,0	1,0	0,002
K	1,7	35	1,0	3,0	0,6	1,5	1,9	1,0	2,0	2,0	
20h											

Mg	1,2	35	1,0	2,0	0,4	1,1	1,4	1,0	1,0	1,0	<0,001
K	1,8	35	1,0	3,0	0,5	1,7	2,0	2,0	2,0	2,0	
24h											
Mg	1,1	35	1,0	2,0	0,4	1,0	1,3	1,0	1,0	1,0	<0,001
K	1,9	35	1,0	3,0	0,7	1,6	2,1	1,0	2,0	2,0	
28h											
Mg	1,1	35	1,0	2,0	0,4	1,0	1,3	1,0	1,0	1,0	<0,001
K	2,0	35	2,0	2,0	0,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	
32h											
Mg	1,2	35	1,0	2,0	0,4	1,0	1,3	1,0	1,0	1,0	<0,001
K	1,8	35	1,0	2,0	0,4	1,6	1,9	2,0	2,0	2,0	
36h											
Mg	1,1	35	1,0	2,0	0,4	1,0	1,3	1,0	1,0	1,0	<0,001
K	2,0	35	1,0	3,0	0,5	1,8	2,1	2,0	2,0	2,0	
40h											
Mg	1,1	35	1,0	2,0	0,3	1,0	1,2	1,0	1,0	1,0	<0,001
K	1,8	35	1,0	2,0	0,4	1,7	2,0	2,0	2,0	2,0	
44h											
Mg	1,0	35	1,0	2,0	0,2	1,0	1,1	1,0	1,0	1,0	<0,001
K	1,7	35	1,0	2,0	0,5	1,6	1,9	1,0	2,0	2,0	
48h											
Mg	1,1	35	1,0	2,0	0,4	1,0	1,3	1,0	1,0	1,0	<0,001
K	2,0	35	1,0	3,0	0,6	1,8	2,2	2,0	2,0	2,0	

- Sr. = srednja vrijednost; N = broj ispitanika; Min/Maks = najniža i najviša vrijednost; SD = standardna devijacija; -95%/+95% IP = 95-postotni intervali pouzdanosti; DK = donji kvartil; GK = gornji kvartil

Grafikon 7. Postoperativne vrijednosti intenziteta boli mjerene VAS ljestvicom tijekom 48 sati.



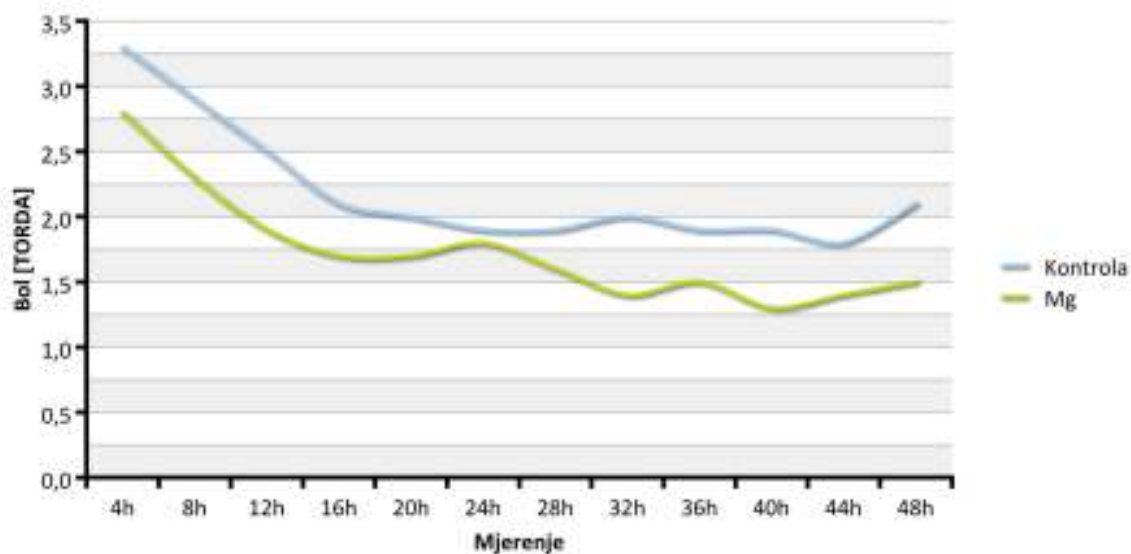
Tablica 15 i grafikon 8 prikazuju vrijednosti određivanja intenziteta boli korištenjem dinamičke ljestvice procjene boli (TORDA) u različitim vremenskim intervalima nakon operacije (svaka 4 sata tijekom 48 sati) u ispitanika u obje skupine bolesnika.

Tablica 15 – Bol na ljestvici TORDA [cm]											
skupina	Sr.	N	Min	Maks	SD	-95% IP	+95% IP	DK	Medijan	GK	P
4h											
Mg	2,8	35	1,0	4,0	0,9	2,5	3,1	2,0	3,0	4,0	0,045
K	3,3	35	2,0	4,0	0,7	3,1	3,5	3,0	3,0	4,0	

8h											
Mg	2,3	35	2,0	4,0	0,5	2,1	2,4	2,0	2,0	2,0	<0,001
K	2,9	35	2,0	4,0	0,7	2,7	3,2	2,0	3,0	3,0	
12h											
Mg	1,9	35	1,0	3,0	0,4	1,7	2,0	2,0	2,0	2,0	<0,001
K	2,5	35	2,0	3,0	0,5	2,3	2,6	2,0	2,0	3,0	
16h											
Mg	1,7	35	1,0	2,0	0,5	1,6	1,9	1,0	2,0	2,0	0,037
K	2,1	35	1,0	3,0	0,7	1,8	2,3	2,0	2,0	3,0	
20h											
Mg	1,7	35	1,0	3,0	0,7	1,5	1,9	1,0	2,0	2,0	0,061
K	2,0	35	1,0	3,0	0,4	1,9	2,1	2,0	2,0	2,0	
24h											
Mg	1,8	35	1,0	3,0	0,5	1,6	2,0	1,0	2,0	2,0	0,335
K	1,9	35	1,0	3,0	0,4	1,8	2,1	2,0	2,0	2,0	
28h											
Mg	1,6	35	1,0	2,0	0,5	1,4	1,8	1,0	2,0	2,0	0,078
K	1,9	35	1,0	3,0	0,4	1,7	2,0	2,0	2,0	2,0	
32h											
Mg	1,4	35	1,0	2,0	0,5	1,3	1,6	1,0	1,0	2,0	<0,001
K	2,0	35	2,0	2,0	0,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	
36h											
Mg	1,5	35	1,0	2,0	0,5	1,3	1,7	1,0	2,0	2,0	0,013
K	1,9	35	1,0	2,0	0,4	1,7	2,0	2,0	2,0	2,0	
40h											
Mg	1,3	35	1,0	2,0	0,5	1,2	1,5	1,0	1,0	2,0	<0,001
K	1,9	35	1,0	2,0	0,3	1,8	2,0	2,0	2,0	2,0	
44h											
Mg	1,4	35	1,0	2,0	0,5	1,3	1,6	1,0	1,0	2,0	0,004
K	1,8	35	1,0	2,0	0,4	1,7	2,0	2,0	2,0	2,0	
48h											
Mg	1,5	35	1,0	2,0	0,5	1,4	1,7	1,0	2,0	2,0	<0,001
K	2,1	35	2,0	3,0	0,3	2,0	2,2	2,0	2,0	2,0	

- Sr. = srednja vrijednost; N = broj ispitanika; Min/Maks = najniža i najviša vrijednost; SD = standardna devijacija; -95%/+95% IP = 95-postotni intervali pouzdanosti; DK = donji kvartil; GK = gornji kvartil

Grafikon 8. Postoperativne vrijednosti intenziteta boli mjerene dinamičkom ljestvicom procjene boli (TORDA) tijekom 48 sati.



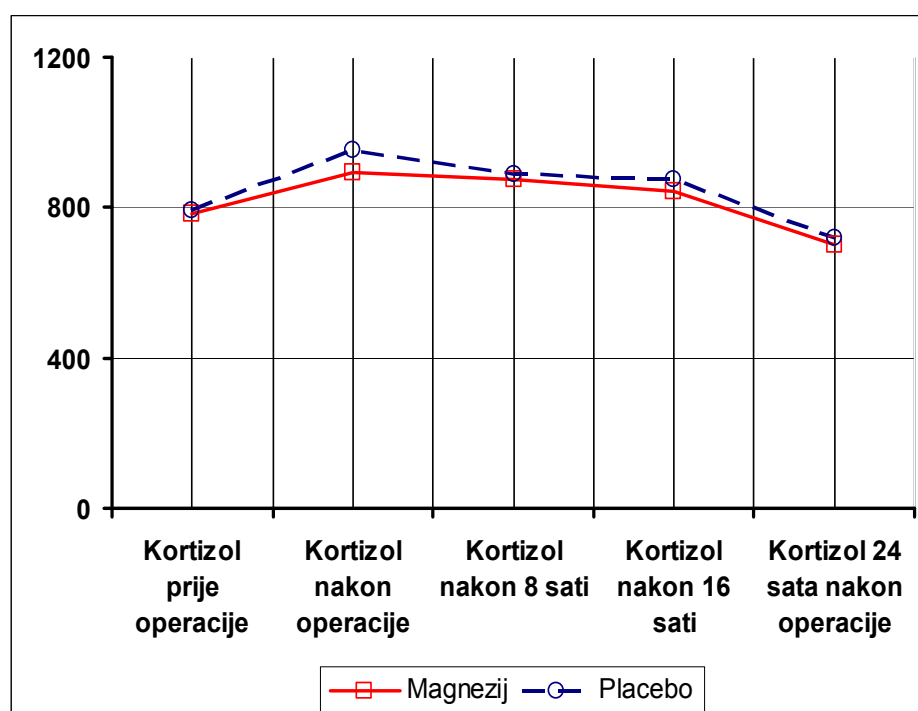
U tablicama 14. i 15. i na grafikonima 7. i 8. prikazane su vrijednosti određivanja intenziteta boli korištenjem vizualno analogne skale (VAS) i dinamičke TORDA ljestvice u različitim vremenskim točkama nakon operacije (svaka 4 sata tijekom 48 sati) u obje skupine ispitanika. Iz obje tablice i oba grafikona vidljivo je da je intenzitet boli statistički značajno niži u svakoj točki mjerenja u bolesnika u kojih je postoperativno epiduralno primijenjen magnezij. Ukupna doza epiduralno primijenjenog analgetika sufentanila tijekom 48 sati postoperativno bila je statistički značajno niža u magnezij skupini u odnosu na kontrolnu skupinu (208. 22 μ g naprema 341.25 μ g $p=0,001$). Ukupna doza epiduralno primijenjenog lokalnog anestetika levobupivakaina tijekom 48 sati postoperativno bila je statistički značajno niža u magnezij skupini u odnosu na kontrolnu skupinu (208. 22 mg naprema 341. 25 mg $p=0,001$).

5.5. Kortizol

Tablica 16. Koncentracije kortizola u plazmi prije operacije, nakon operacije te svakih 8 sati tijekom 24 sata u obje skupine bolesnika N = 70

	Mg	K	t-vrijednost	P-vrijednost	N 1	N 2	SD 1	SD 2
kortizol prije operacije	783,7	792,7	-0,987632	0,674591	35	33	77,1	78,4
kortizol nakon operacije	894,5	953,1	-0,887693	0,763242	35	33	81,3	83,7
kortizol 8h nakon op.	874,3	886,7	-0,978254	0,893452	35	33	79,5	80,6
kortizol 16h nakon op.	843,1	876,2	-0,798324	0,776891	35	33	83,4	79,7
kortizol 24h nakon op.	702,6	721,3	-0,967543	0,856739	35	33	72,3	81,4

Grafikon 9. Koncentracije kortizola u plazmi prije, nakon operacije te svakih 8 sati tijekom 24 sata u obje skupine bolesnika



U tablici 16. i na grafikonu 9. prikazane su vrijednosti kortizola u plazmi u različitim točkama uzorkovanja (prije operacije, nakon operacije te svakih 8 sati tijekom 24 sata) u magnezij i

kontrolnoj skupini, a iz kojih je vidljivo da nije utvrđena statistički značajna razlika za koncentraciju kortizola prije operacije (Mg: $783,7 \pm 2,22$; kontrola: $792,7 \pm 2,86$; $t = -0,987$; $P = 0,674$), nakon operacije (Mg: $894,5 \pm 3,68$; kontrola: $953,1 \pm 4,13$; $t = -0,887$; $P = 0,763$), 8 sati nakon operacije (Mg: $874,3 \pm 2,87$; kontrola: $886,7 \pm 2,64$; $t = -0,978$; $P = 0,893$), 16 sati nakon operacije (Mg: $843,1 \pm 2,16$; kontrola: $876,2 \pm 2,77$; $t = -0,798$; $P = 0,776$), 24 sata nakon operacije (Mg: $702,6 \pm 2,16$; kontrola: $721,3 \pm 2,69$; $t = -0,967$; $P = 0,856$), ali da je koncentracija kortizola u plazmi bila nešto viša u kontrolnoj skupini u odnosu na magnezij skupinu u svim točkama uzorkovanja.

Tablica 17. Modificirana Aldrete ljestvica sedacije

	Magnezij grupa N=35	Kontrolna grupa N=35
0	3	1
1	22	23
2	10	9

Na modificiranoj Aldrete ljestvici sedacije prikazan je stupanj sedacije bolesnika neposredno po dolasku u jedinicu intenzivnog liječenja. Vidljivo je da ne postoji razlika u stupnju sedacije između ispitivanih skupina.

U skupini od 35 bolesnika koji su perioperativno dobivali magnezij, 11 bolesnika razvilo je postoperativnu drhtavicu nakon završetka operativnog zahvata, dok ih je u kontrolnoj skupini drhtavicu razvilo 24 bolesnika od ukupno 35.

U 6 bolesnika u magnezij skupini te u 15 bolesnika u kontrolnoj skupini zabilježena je mučnina i povraćanje.

Niti u jednog našeg bolesnika u postoperativnom tijeku nismo uočili pojavu hemodinamske nestabilnosti odnosno nepovoljnog kardiovaskularnog zbivanja, koje bi mogli povezati sa primjenom magnezija.

6. RASPRAVA

Ciljevi ove prospektivne dvostruko slijepo, placebo-kontrolirane randomizirane studije bili su utvrditi učinke epiduralno primijenjenog magnezij sulfata na perioperativnu hemodinamiku, intraoperativnu potrošnju anestetika, analgetika i mišićnog relaksansa, potrebe za postoperativnom analgezijom, procjenu razine stresnog neuroendokrinog hormonskog odgovora te pojavu mučnine i povraćanja, postoperativne drhtavice i razine sedacije postoperativno u bolesnika podvrgnutih torakokirurškom zahvatu.

Velika operacijska rana nakon učinjene torakotomije dovodi do značajne stimulacije mehaničkih nociceptora visokog praga, koji su završeci primarnih aferentnih A – delta vlakana velike brzine provođenja u koži i potkožnom tkivu te dovode do pojave "štipajuće" ili "gnječeće" boli (epikritička bol). Taj osjet boli je gotovo nepodnošljiv za bolesnika prilikom dubljeg udisaja, kada dolazi do napinjanja kože u području incizije (dinamička bol). Torakotomijska incizija povredom kože, mekog tkiva, mišića te oštećenjem kostovertebralnih i kostotransverzalnih ligamenata izaziva nadalje snažni i dugotrajni podražaj polimodalnih receptora. Značajan izvor snažne nocicepcije pri torakotomiji su parijetalna, visceralna, medijastinalna i dijafragmalna pleura što se klasificira kao visceralna nocicepcijska bol (3, 62).

Svrha učinkovitog liječenja postoperativne boli je osigurati optimalan analgezijski učinak bez javljanja respiracijske depresije, svrbeža, mučnine i povraćanja, stoga je dodatak lijeka u epiduralnu smjesu koji može umanjiti potrebnu analgetsku dozu opioda izrazito dobrodošao. Veće doze opiodnog analgetika mogu povećati učestalost javljanja ozbiljnih nuspojava posebno u bolesnika starije životne dobi te bolesnika sa kroničnom (opstruktivnom) plućnom bolesti (3, 62).

6.1. Učinak magnezija na intenzitet postoperativne boli

Primjena ljestvica za procjenu postoperativne boli od velikog je značaja zbog odabira analgetske tehnike i terapijskog pristupa u neposrednom perioperativnom razdoblju.

Najčešće primjenjivana ljestvica za procjenu postoperativne boli je VAS (Visual Analog Scale) ljestvica. Radi se o numeričkoj skali od 0 do 10, gdje 0 označava odsutnost svakog bolnog podražaja, a 10 nepodnošljivu bol. Analgetska terapija je potrebna već kod VAS vrijednosti 2-3. VAS ljestvica je dobro poznata, jednostavna za upotrebu, osjetljiva na promjene te se stoga može primijeniti u svrhu kliničkog ili eksperimentalnog istraživanja (63). Uz VAS ljestvicu u našem smo istraživanju primijenili i TORDA skalu za procjenu dinamičke postoperativne boli:

- 0 - nema bolova prilikom kašlja
- 1 - bol prisutna kod kašlja, ali ne i kod dubokog udisaja
- 2 - bol prisutna kod dubokog udisaja, ali ne i u mirovanju
- 3 - bol prisutna i u mirovanju

Našim smo rezultatima utvrdili da je dodana doza opioida - sufentanila te njegova ukupno primijenjena doza tijekom operacijskog zahvata bila statistički značajno manja u magnezij skupini u odnosu na kontrolnu skupinu i to bez obzira da li se uspoređuje ukupna doza ili doza na kg tjelesne težine.

Doze ukupno primijenjenog lokalnog anestetika levobupivacaina i opioida sufentanila tijekom 48 sati postoperativno bile su statistički značajno niže u skupini bolesnika u kojih je uz opioid sufentanil i lokalni anestetik levobupivakain primijenjen i magnezij. Ispitanici koji su primali magnezijev sulfat imali su manje vrijednosti VAS ljestvice boli u mirovanju i

TORDA ljestvice pri kašlju i pokretu tijekom cijelog promatranog razdoblja od 48 sati.

Gotovo sve uočene razlike bile su statistički značajne.

Prisutnost snažne boli u perioperativnom razdoblju se objašnjava aktivacijom N- metil-D aspartat –(NMDA) receptora dorzalnog roga ekscitatornim transmiterima (glutamat), što dovodi do ulaska iona Ca^{2+} u stanicu inicirajući serije centralne senzitivacije za koju se danas smatra da je uzrok pojavi snažne i dugotrajne postoperativne boli. NMDA receptor je aminokiselinski receptor, odgovoran za ekscitatorni sinaptički prijenos te posjeduje vezna mjesta pozitivna za ekscitatornu aminokiselinu glutamat i negativna za ketamin ili magnezij.

Magnezij blokira ulaz iona kalcija u stanicu i nekompetitivno antagonizira NMDA receptorske kanale. Kao antagonist NMDA dovodi do o voltaži-ovisne blokade NMDA receptora te stoga ima značajnu ulogu u prevenciji i liječenju snažne postoperativne boli (64, 65).

Premda mehanizam interakcije između NMDA receptora i opioidne antinocicepcije nije u cijelosti jasan smatra se da magnezij pojačava analgetski učinak opioida te smanjuje pojavu tolerancije.

Jedan od mogućih mehanizama analgetskog djelovanja epiduralno primijenjenog magnezija je njegova difuzija kroz duru. Magnezij postiže koncentraciju u središnjem živčanom sustavu dovoljnu veliku da ublaži funkciju NMDA ionofora. Upravo se bioraspoloživost u središnjem živčanom sustavu smatra presudnom za djelovanje magnezija, s obzirom da njegova intratekalna primjena uz fentanil u istraživanjima Buvanadrana i sur. te Ozalevila i sur. značajno produžuje trajanje analgezije u odnosu na primjenu fentanila samoga. U istraživanju Bilira i sur. dodatak magnezija epiduralnoj smjesi fentanila i lokalnog anestetika značajno je umanjio ukupnu potrošnju fentanila postoperativno (19, 66, 22).

Može se pretpostaviti da doze magnezija primijenjene epiduralno u naših bolesnika dovode do porasta njegove koncentracije u cerebrospinalnoj tekućini, čime bi se postigla depresija elektrofizioloških posljedica nastalih aktivacijom NMDA receptora.

Brojni autori istraživali su učinak epiduralno i intratekalno primijenjenog magnezija na potrošnju opijata i opioida te ostalih analgetika u bolesnika podvrgnutih manjim kirurškim zahvatima, u kojih je razvoj nocicepcije perioperativno manjeg intenziteta (ginekološki zahvati, zahvati iz područja ortopedije, oftalmologije i dnevne kirurgije). Sva istraživanja potvrdila su efikasnost magnezija u smanjenju intenziteta postoperativne boli, smanjenoj potrebi za opioidima te produženom trajanju postoperativne analgezije (67,68,69,70,71,72).

Gupta i sur. istraživali su utjecaj intravenski primijenjenog magnezija na intenzitet postoperativne boli i potrošnju epiduralno primijenjenih analgetika fentanila i lokalnog anestetika buipivakaina postoperativno u torakokirurških bolesnika podvrgnutih LVRS(" lung volume reduction surgery"). Rezultati istraživanja pokazali su značajno duže trajanje analgezije te smanjenu potrošnju fentanila i bupivakaina u skupini bolesnika koji su intravenski primali magnezij (73).

Rezultati istraživanja Kogler J. pokazali su da su intravenske bolus doze fentanila te ukupno primijenjena doza fentanila intravenski i epiduralno tijekom operacijskog zahvata u torakokirurških bolesnika bile statistički značajno niže u skupini bolesnika, koji su primali kontinuiranu intravensku infuziju magnezija. Intenzitet boli određivan VAS ljestvicom nije se značajno razlikovao među skupinama tijekom 48 sati, a posebice prva 24 sata ($p=0,409$) postoperativno. Niže apsolutne vrijednosti ljestvice boli u kašlju i pokretu u bolesnika, koji su postoperativno dobivali magnezij ukazuje na učinkovitiju kontrolu dinamičke boli na koju magnezij blokadom NMDA receptora može utjecati (18).

Uvidom u literaturu našli smo jedino rad Lee-a i sur. koji su istraživali učinak epiduralno primijenjenog magnezija perioperativno na učestalost javljanja kronične postoperativne boli

u torakokirurških bolesnika u kojih je učinjen video- asistirani torakokirurški zahvat. Rezultati istraživanja nisu utvrdili manju učestalost kronične boli u toj skupini bolesnika (74).

U bolesnika sa torakotomijom pozitivan učinak manjih doza lokalnog anestetika primijenjenih postoperativno jest bolja hemodinamska stabilnost, brzi oporavak fizioloških pokreta dijafragme uz posljedični porast funkcionalnog rezidualnog kapaciteta i plućnih volumena uz održanu snagu interkostalne muskulature neophodne za učinkovito iskašljavanje (73). Smatramo stoga da su niže doze ukupno primijenjenog lokalnog anestetika levobupivakaina postoperativno u našem istraživanju u skupini torakokirurških bolesnika koji su uz sufentanil i levobupivakain primali magnezij imale povoljan učinak.

U torakokirurških bolesnika sa značajnom redukcijom plućne funkcije i koronarnom bolešću neophodna je precizna titracija općeg anestetika i mišićnog relaksansa te primjena najniže doze koja osigurava adekvatnu hipnozu i mišićnu relaksaciju, brzo buđenje iz anestezije te hemodinamsku stabilnost.

6.2. Učinak magnezija na potrošnju anestetika

U našem istraživanju anestezija je bila održavana kontinuiranom infuzijom anestetika propofola prema vrijednostima BIS-a između 40 – 60, a stupanj mišićne relaksacije TOF = 1 kontinuiranom infuzijom mišićnog relaksansa rokuronija.

Količina ukupno primijenjenog propofola tijekom operacije u skupini bolesnika u kojih je epiduralno primijenjen magnezij bila je niža od vrijednosti u kontrolnoj skupini (859.1 naprema 982.9 mg). Razlike među skupinama su statistički granično značajne ($p=0.060$).

Teoretski magnezij može modulirati učinak anestetika putem nekoliko mehanizama.

Učinak magnezija na potrošnju propofola mogao bi biti vezan uz sedativni efekt magnezija no dokazi za to su konfliktni .

Jedno od mogućih objašnjenja ovog učinka magnezija temeljeno je na međusobnoj kompeticiji magnezija i kalcija na presinaptičkim Ca^{2+} - kanalima, što bi moglo biti odgovorno za modifikaciju učinka anestetika. Ovo otkriće može biti potkrijepljeno prethodnim istraživanjima, koja pokazuju da je glavno ciljno mjesto djelovanja općih anestetika posredovano otpuštanjem ekscitatorne tvari glutamata putem presinaptičkih Ca^{2+} -kanala (75).

Poznato je da je magnezij značajan antagonist NMDA receptora. Osim toga primjena magnezija umanjuje otpuštanje katekolamina izazvano simpatičkom stimulacijom te povoljno utječe na ukupni stresni odgovor organizma na akutnu ozljedu.

6.3. Učinak magnezija na potrošnju mišićnog relaksansa

U našem istraživanju ukupna količina potrebnog (dodanog) mišićnog relaksansa rokuronija tijekom operativnog zahvata bila je statistički značajno niža u magnezij skupini (7.4 naprema 21.4 mg, $p < 0,001$, Mann-Whitney U test). Posljedično je i ukupna količina upotrijebljenog mišićnog relaksansa primijenjena u uvodu u anesteziju i tijekom operativnog zahvata bila značajno niža u magnezij skupini .

Magnezij smanjuje količinu acetilkolina koji se otpušta sa završetka motornog živca što dovodi do smanjenja podražljivosti samog mišićnog vlakna i redukcije amplitude potencijala završne ploče. Magnezij ima prvenstveno presinaptički učinak inhibirajući otpuštanje acetilkolina na motornom živčanom završetku (75).

Sve dosadašnje kliničke studije istraživale su interakciju intravenski primijenjenog magnezija sa anestheticima i mišićnim relaksansima tijekom operacije. Rezultati navedenih studija pokazali su da je uvod u anesteziju brže postignut u skupini sa magnezijem, da intravenska primjena magnezija smanjuje potrebe za anestetikom propofolom te da infuzija

magnezijeva sulfata dovodi do značajnog smanjenja intraoperativno primijenjenog anestetika propofola i neuromišićnog relaksansa (76,77).

Interakcija magnezija i nedepolarizirajućih mišićnih relaksansa (rocuronij, vekuronij, mivakurij i cisatrakurij) istraživana je u studiji Fuchs Budera i suradnika koji je zaključio da magnezij primijenjen prije nedepolarizirajućeg mišićnog relaksansa ubrzava nastup bloka, da ga intenzivira i produžuje te smanjuje potrebnu dozu relaksansa, a Park i suradnici da je doza od 0.6mg/kg rocuronija dovoljna za postizanje odličnih intubacijskih uvjeta (78, 79).

U svojoj studiji Ryu i suradnici i Czarnetski i suradnici zaključili su da pre-i intraoperativna primjena magnezija značajno smanjuje potrebe za neuromišićnim relaksansima kod bolesnika tijekom totalne intravenske anestezije te u tom slučaju magnezij može biti koristan dodatak kod operativnih zahvata koji zahtijevaju dobru mišićnu relaksaciju (80, 81).

Rotava i suradnici istraživali su interakciju mišićnog relaksansa rocuronija i magnezija u bolesnika starijih od 60 godina te utvrdili značajno kraće trajanje od početka injiciranja relaksansa do pojave neuromuskularnog bloka (brzina nastupa mišićnog bloka) (82).

6.4. Učinak magnezija na hemodinamske parametre tijekom operativnog zahvata

Rezultati našega istraživanja pokazali su da je zadovoljavajuća hemodinamska stabilnost bila održana u obje skupine bolesnika te da su vrijednosti sistoličkog i dijastoličkog tlaka i pulsa u svim mjerenjima bile usporedive, a razlike nisu bile klinički značajne.

Tijekom torakotomije može doći do niza hemodinamskih poremećaja prvenstveno uzrokovanih kirurškom intraoperativnom manipulacijom, no u našim rezultatima jedina razlika bila je niža vrijednost sistoličkog tlaka i vrijednost pulsa 45 minuta nakon operacije u kontrolnoj skupini u odnosu na magnezij skupinu no razlika nije bila klinički značajna., a sve vrijednosti bile su u rasponu urednih vrijednosti.

Magnezij modulira kontrakciju i tonus glatke muskulature krvnih žila i time utječe na regulaciju arterijskog tlaka. Povećana koncentracija ekstracelularnog magnezija dovodi do vazodilatacije te iako je celularna osnova za molekularnu kontraktilnu aktivnost magnezija nepoznata, zna se da djeluje na ione Ca^{2+} , što je važno u regulaciji funkcije ne samo miokarda već i u endokrinoj i renalnoj sekreciji.

U stanicama vaskularne glatke muskulature magnezij djeluje ekstracelularno inhibiranjem transporta transmembranskog kalcija te njegovog ulaska u stanicu ili smanjivanjem kontraktilne aktivnosti vazoaktivnih tvari, te intracelularno kao antagonist iona Ca^{2+} , modulirajući time vazokonstriktorno djelovanje povišene koncentracije iona kalcija.

Direktni vaskularni efekt magnezija je pojava hipotenzije putem smanjivanja periferne vaskularne rezistencije unatoč blažem porastu kontraktiliteta miokarda. Vazorelaksacija i povećani protok opaženi su u brojnim vaskularnim bazenima.

Magnezij također utječe na tonus krvnih žila mijenjajući učinak vazokonstriktornih i vazodilatatornih tvari. Razina ekstracelularnog magnezija iznad 1.2 mmol/L smanjuje djelovanje vazokonstriktora i potiče vazodilatatorno djelovanje vazoaktivnih tvari. Magnezij također utječe i na samo stvaranje vazoaktivnih tvari, kao što su endotelin-1

(potentni vazokonstriktor) i prostaciklin PGI_2 (vazodilatator).

Drugi mogući mehanizam kojim magnezij utječe na vaskularnu funkciju je njegovo antioksidativno djelovanje, čime umanjuje negativne učinke oksidativnog stresa na vaskulaturu i time sprečava porast tonusa i kontraktiliteta.

Magnezij sudjeluje i u modulaciji funkcije endotela, koji ima ulogu u regulaciji vazomotornog tonusa otpuštanjem dušičnog oksida (NO), endotelina-1 (ET-1) i prostaciklina PGI_2 . U uvjetima oštećenja endotela niska razina magnezija inducira trajnu kontrakciju bez prolazne faze vazorelaksacije što upućuje na dvojni efekt magnezija na regulaciju reaktivnosti vaskulature, ovisno o stupnju oštećenosti endotela (83, 84, 85).

Praćena saturacija arterijske krvi kisikom i razina CO₂ u izdahnutom zraku nisu pokazale statistički značajne razlike među promatranim skupinama.

6.5. Učinak magnezija na učestalost postoperativne mučnine i povraćanje (PONV)

Incidenca postoperativne mučnine i povraćanja u dnevnoj kirurgiji iznosi oko 35%, dok kod rizične populacije dostiže i 70 %. Postoji niz rizičnih faktora razvoja PONV-a, koje možemo podijeliti u više skupina:

1. rizični faktori vezani uz samog bolesnika: ženski spol, dječja dob, pretilost, u anamnezi migrena ili prethodno PONV
2. rizični faktori vezani uz samu vrstu operacijskog zahvata: ginekološke operacije, operacije gastrointestinalnog trakta, laparoskopski zahvati te operacije iz područja otorinolaringologije i okulistike
3. rizični faktori vezani uz sam anesteziološki postupak: odabir premedikacije, korištenje opioida i dušičnog oksidula (N₂O), korištenje nekih inhalacijskih anestetika te trajanje samog zahvata i veća dubina anestezije
4. rizični faktori vezani uz postoperativno razdoblje: bol, vrtoglavica, rana mobilizacija, primjena opioida, hipotenzija te prerano uzimanje tekućine peroralnim putem

Točno djelovanje multiplih živčanih puteva u razvoju PONV-a nije poznato i najvjerojatnije varira sa pojedinim kirurškim zahvatom i primjenom određenih lijekova, no poznato je da je u prijenosu impulsa sudjeluje centar za povraćanje smješten u produženoj moždini, vagalni putevi iz gastrointestinalnog trakta i viši centri u korteksu te receptori intrakranijskog tlaka i kemoreceptorna "triger" zona (area postrema u četvrtoj moždanoj klijetki) (86, 87, 88).

U našoj studiji u 15 bolesnika je zabilježena pojava postoperativne mučnine i povraćanja u kontrolnoj skupini, te u 6 bolesnika u magnezij grupi, što je i statistički no i klinički značajna razlika. Taj nalaz upućuje na ili antiemetsko djelovanje samog magnezija ili na indirektni učinak zbog manje potrebe za primjenom opioida u magnezij skupini.

6.6. Učinak magnezija na učestalost postoperativne drhtavice

Sustav za termoregulaciju u čovjeka sastavljen je od tri komponente: termosenzora i aferentnih neuronalnih puteva, sustava integracije ulaznih termičkih impulsa te efektornih puteva za autonomnu regulaciju. Dominantno autonomno područje je područje hipotalamusa. Do gubitka topline dolazi evaporacijom s kože tijekom pripreme operativnog polja, humidifikacijom suhih plinova u dišnom putu te procesom radijacije i konvekcije sa područja rane. Dodatno sniženje centralne ("core") temperature je potaknuto infuzijama hladnih otopina te niskom temperaturom okoline. Brzina gubitka topline je približno jednaka kod operacija u općoj ili regionalnoj anesteziji, no oporavak je nešto sporiji u bolesnika podvrgnutih regionalnoj anesteziji zbog zaostale vazodilatacije.

Čovjek aktivno regulira tjelesnu temperaturu kada ista padne ispod odgovarajućeg termoregulacijskog praga, koji se smanjuje za oko 2.5° C tijekom opće anestezije. Mogućnost održavanja tjelesne temperature drhtanjem je narušeno zbog mišićne paralize te stoga što je u ljudi održavanje termoregulacije bez drhtavice neučinkovito. Normalno termoregulatorno drhtanje je posljednje uporište kada zataje svi ostali kompenzatorni načini, putem kojih maksimalna vazokonstrikcija nije dovoljna za održavanje "core" temperature. Drhtavica predstavlja nevoljnu, oscilatornu mišićnu aktivnost koja potiče metaboličku aktivnost sa povećanom potrošnjom kisika i stvaranjem ugljičnog dioksida i do 800% bazalnih vrijednosti. Postoperativna hipotermija povećava intenzitet aktivnosti simpatikusa, povećava perifernu

vaskularnu rezistencu te raste rizik od ishemije miokarda, uz pojavu disritmija čime su posebno ugroženi bolesnici sa već postojećom ishemičkom bolešću srca te smanjenom respiratornom rezervom.

Konvencionalno objašnjenje za postoperativnu drhtavicu jest da anestezijom – inducirana inhibicija termoregulacije naglo prestaje te se time podiže razina drhtavice prema normalni. Upravo ta diskrepanca između perzistentno niske tjelesne temperature i sada skoro normalne, aktivira termoregulatorno drhtanje.

Mnoge tvari kao što su biogeni monoamini, kolinomimetici, kationi, endogeni peptidi te antagonisti NMDA receptora moduliraju centralne kontrolne mehanizme termoregulacije.

Antagonisti NMDA receptora djeluju na više razina; na neuronima u preoptičkom anteriornom dijelu hipotalamusa, preko noradrenergičkih i serotonergičkih neurona u locus coeruleus-u, u stanicama nucleus raphe magnus te u području NMDA receptora dorzalnog roga (89, 90, 91).

Drhtavica je potaknuta pojavom tremora nakon buđenja iz anestezije, te za većinu bolesnika postoperativna drhtavica tijekom zagrijavanja od blage do umjerene hipotermije ne zahtijeva posebno liječenje.

U našim rezultatima incidenca postoperativne drhtavice je bila puno niža u magnezij skupini te je registrirana u 11 bolesnika u odnosu na 24 bolesnika u kontrolnoj skupini, što se može objasniti njegovim djelovanjem na NMDA receptore

Do sličnih zaključaka došli su i Tramer i suradnici te Lysakowski i suradnici, koji temeljem rezultata svojih istraživanja zaključuju da iako je magnezij smanjio incidencu postoperativne drhtavice, taj učinak je od manjeg kliničkog značenja u odnosu na isto djelovanje meperidina i klonidina (92, 93).

6.7. Učinak magnezija na razinu kortizola (stresni odgovor)

U našem istraživanju određivali smo razinu kortizola kao jednog od pokazatelja jačine stresnog neurohormonskog odgovora u četiri navrata: prije operacije, nakon operacije, te svakih 8 sati tijekom prva 24 sata nakon operacije.

Vrijednosti kortizola određivane preoperativno, nakon operativnog zahvata te svakih osam sati tijekom prva 24 sata u obje uspoređivane skupine niti u jednom od mjerenja nisu se statistički značajno razlikovale.

Današnja saznanja upućuju na činjenicu da nedostatak magnezija zbog pojačanog stvaranja slobodnih radikala te aktivacije neuroendokrinih puteva može dovesti do pojačanog stresnog odgovora.

S druge strane kao antagonist NMDA receptora, ublažavanjem centralne senzitivacije može značajno modulirati bolni doživljaj te na taj način umanjiti stresni odgovor (91, 92).

Nekoliko je neizbježnih pojava vezano uz torakokirurške zahvate: bočni položaj bolesnika, kontrolirano disanje, otvaranje pleuralne šupljine, privremena okluzija bronha i velikih krvnih žila, neizbježna kompresija površina i volumena plućnog tkiva i medijastinalnih organa, stalne promjene položaja srca i mogućnost značajnog poremećaja volumena cirkulirajuće krvi.

Grube manipulacije tijekom endotrahealne intubacije tubusom dvostrukog lumena te kirurška stimulacija plućnog parenhima, dišnih puteva i velikih krvnih žila dovodi do snažne refleksne aktivnosti posredovane odgovorom simpatičkog i parasimpatičkog sustava sa posljedičnim aritmijama, bradikardijom te bronhokonstrikcijom.

Sve gore navedene činjenice uz snažni nocicepcijski učinak velike operacijske rane nakon torakokirurškog zahvata izazivaju snažan stresni odgovor.

Smatramo da smo u naših bolesnika pomnim odabirom anestezioloških lijekova i tehnike te pomnim nadzorom hemodinamskih parametara, dubine anestezije te stupnja neuromišićne relaksacije uspješno kontrolirali kortizol kao jedan od grubljih pokazatelja neuroendokrinog stresnog odgovora.

Stupanj sedacije nije se značajno razlikovao između skupina. U magnezij skupini nije primijećena značajna pospanosti ili respiratorna depresija što je u skladu sa rezultatima istraživanja Bilira i suradnika te El Kerdawya i suradnika (22, 69).

Nismo zabilježili nikakve neurološke komplikacije koje bi mogli povezati sa epiduralnom primjenom magnezija.

Sigurnosni profil magnezija u odnosu na središnji živčani sustav vrednovan je u eksperimentalnom modelu na psima i štakorima. Rezultati su pokazali da je primjena magnezija prevenirala spinalnu ozljedu unatoč teškoj ishemiji te nije izazvala histopatološke promjene neuralnih struktura.

Navodi u literaturi svjedoče da slučajna primjena visokih doza magnezija epiduralno (8.7 do 9.6 gr) te 1000 mg intratekalno osim tranzitornog motornog bloka nije uzrokovala neurološku ozljedu (24, 25).

7. ZAKLJUČCI

Svrha i ciljevi našega istraživanja bili su utvrditi da li epiduralna primjena magnezija tijekom torakokirurškog zahvata, koji je uzrokom snažnog nociceptivnog podražaja i hemodinamskog odgovora, smanjuje:

1. potrošnju anestetika, analgetika i mišićnog relaksansa tijekom operacije
2. potrošnju analgetika u neposrednom postoperativnom razdoblju
3. intenzitet postoperativne boli
4. učestalost hemodinamski značajnih supraventrikularnih aritmija
5. smanjuje razinu hormona stresa kortizola
6. prevenira ili smanjuje učestalost postoperativne drhtavice
7. prevenira ili smanjuje učestalost postoperativne mučnine i povraćanja

U ovu prospektivnu dvostruko slijepu, placebo kontroliranu studiju bilo je uključeno 70 bolesnika, podijeljenih u dvije usporedive skupine: skupinu bolesnika koja je tijekom 24 sata nakon operativnog zahvata primala infuziju magnezija epiduralno i skupinu bolesnika koja je umjesto magnezija primala epiduralno infuziju 0.9% NaCl-a.

Studiju smo proveli slijedeći pomno razrađenu metodologiju istraživanja.

Rezultati istraživanja obrađeni su statistički, a kao razina statističke značajnosti uzeta je vrijednost $p < 0,05$.

Temeljem rezultata našeg istraživanja donosimo sljedeće zaključke:

1. U svih naših bolesnika epiduralna primjena magnezijeva sulfata ($MgSO_4$) se pokazala sigurnom. Niti u jednog bolesnika epiduralna primjena magnezija nije bila uzrokom cirkulacijske nestabilnosti, niti se očitovala značajnom hipotenzijom ili bradikardijom. Nismo zabilježili nikakve neurološke komplikacije koje bi mogli povezati s epiduralnom primjenom magnezija. Nije opažena alergijska reakcija na infuziju magnezija. U magnezij skupini nije primijećena značajna pospanost ili respiratorna depresija.
2. Rezultati našeg istraživanja su pokazali da su bolus doze sufentanila te ukupno primijenjena doza sufentanila tijekom operativnog zahvata bile statistički značajno niže u skupini bolesnika koji su primali kontinuiranu infuziju magnezija. Količina sufentanila koja je kasnije dodana, bila je statistički značajno manja ($p < 0,001$, Mann-Whitneyev – U test) u magnezij skupini u usporedbi s kontrolnom skupinom. Temeljem toga možemo zaključiti da je magnezij kao jedan od čimbenika multimodalne analgezije vjerovatno djelovanjem na NMDA receptore modulirao ukupan nocicepcijski učinak torakokirurške operacijske traume.
3. Rezultati našeg istraživanja nisu pokazali statistički značajno smanjenu potrošnju intravenskog anestetika propofola. Prema količini ukupno upotrijebljenog propofola, vrijednosti u magnezij skupini su vidljivo niže od vrijednosti u kontrolnoj skupini (859.1 naprama 982.9). Razlike među skupinama su statistički granično značajne ($p = 0,060$). Zaključili smo da bi veće doze magnezija vjerojatno smanjile potrošnju intravenskog anestetika na razinu statističke značajnosti.
4. Rezultati našeg istraživanja pokazali su statistički značajnu smanjenu potrošnju mišićnog relaksansa rokuronijuma ($p < 0,001$, Mann-Whitneyev – U test). Zaključili

smo da magnezij primijenjen prije nedepolarizirajućeg mišićnog relaksansa ubrzava nastup bloka, da ga intenzivira i produžuje te smanjuje potrebnu dozu relaksansa.

5. Temeljem rezultata našeg istraživanja dalje smo zaključili da je zadovoljavajuća hemodinamska stabilnost bila održana u obje skupine bolesnika. U skupni bolesnika koji su primali magnezij, vrijednosti sistoličkog tlaka i vrijednosti pulsa bile su statistički značajno niže nakon isteka prvog sata operacije, no te apsolutne vrijednosti nisu imale nikakvu kliničku značajnost. Smatramo da je hemodinamskoj stabilnosti naših bolesnika pridonijela visoka razina nadzora hemodinamskih parametara te nadzora razine hipnoze BIS tehnologijom, što je omogućilo precizno i pravovremeno doziranje anestetika i analgetika.
6. Infuzija magnezija povoljno je utjecala i značajno smanjla učestalost postoperativne drhtavice. Taj učinak smatramo posebno značajnim u skupini torakokirurških bolesnika, koji su u neposrednom postoperativnom razdoblju ugroženi pojavom hipoksemije i hiperkapnije. Kako postoperativna drhtavica značajno povisuje potrošnju kisika i povećava stvaranje ugljičnog dioksida, smanjenje učestalosti postoperativne drhtavice dodatno doprinosi sigurnosti bolesnika.
7. U skupini bolesnika koji su primali infuziju magnezija opažena je manja učestalost mučnine i povraćanja u neposrednom postoperativnom razdoblju te smo zaključili da je to posljedica izravnog antiemetskog djelovanja magnezija ili njegova neizravnog učinka zbog manje doze primijenjenih lijekova perioperativno, osobito opioida sufentanila.
8. Vrijednosti hormona stresa kortizola određivane preoperativno, nakon operacije te svakih 8 sati tijekom prva 24 sata u naše dvije uspoređivane skupine niti u jednom mjeranju nisu se statistički značajno razlikovale. Zaključili smo da u naših bolesnika pomnim odabirom anesteziološke medikacije i tehnike, te pomnim nadzorom

hemodinamskih parametara, dubine anestezije te stupnja neuromišićne relaksacije uspješno možemo kontrolirati kortizol, kao jedan od grubih pokazatelja neuroendokrinog stresnog odgovora.

9. Doze ukupno primijenjenog lokalnog anestetika levobupivakaina i opioida sufentanila tijekom 48 sati postoperativno bili su statistički značajno niže u skupini bolesnika u kojih je uz sufentanil i levobupivakain primijenjen i magnezij. Ispitanici koji su primali magnezijev sulfat imali su manje vrijednosti VAS ljestvice boli u mirovanju i ljestvice dinamičke boli pri kašlju i pokretu tijekom cijelog promatranog razdoblja od 48 sati. Gotovo sve uočene razlike bile su statistički značajne. Temeljem rezultata istraživanja možemo zaključiti da je primjena lokalnog anestetika levobupivakaina i snažnog opioida sufentanila epiduralno peri- i postoperativno bila učinkovita u liječenju snažne posttorakotomijske nocicepcijske boli u mirovanju (statička bol) i to u obje uspoređivane skupine bolesnika. Zaključili smo da niže apsolutne vrijednosti ljestvice procjene dinamičke boli u bolesnika koji su postoperativno dobivali magnezij, ukazuju na učinkovitiju kontrolu snažne dinamičke boli, na koju magnezij blokadom NMDA receptora može utjecati.

Rezultati našega istraživanja pokazali su da dodavanje magnezija u epiduralnu smjesu sufentanila i levobupivakaina dovodi do učinkovitije intraoperativne i postoperativne analgezije te manje potrošnje sufentanila i levobupivakaina. Smanjena je intraoperativna potrošnja anestetika i mišićnog relaksansa uz nižu učestalost javljanja postoperativne mučnine, povraćanja i drhtavice.

Uz primjenjenu dozu magnezija hemodinamski i respiratorni status bolesnika bio je uredan.

Zaključujemo da je zbog navedenih povoljnih učinaka magnezij primijenjen epiduralno koristan dodatak anesteziološkim lijekovima koji može povoljno utjecati na tijek i ishod torakokirurškog zahvata.

8. SAŽETAK

Bolesnici koji su podvrgnuti resekcijskom zahvatu na plućima najčešće se klasificiraju kao status ASA III te već preoperativno imaju oštećenu plućnu funkciju, najčešće koronarnu prateću bolest i poremećaj imunološkog statusa zbog malignih i kroničnih plućnih bolesti.

Osobitosti torakokirurških operacija su izrazito snažan bolni podražaj, refleksna aktivnost vaskularnih struktura medijastinuma koja često uzrokuje aritmije, neizbježni poremećaji ventilacije i cirkulacije, teško održavanje hemodinamske stabilnosti i zadovoljavajuće oksigenacije bolesnika te snažan stresni odgovor.

Cilj ovog kliničkog istraživanja bio je utvrditi da li epiduralna primjena magnezija u vidu otopine 10% MgSO₄ tijekom torakokirurškog zahvata može modulirati potrebna doze anestetika, mišićnog relaksansa i analgetika tijekom operativnog zahvata i u prvih 48 sati postoperativno, smanjiti stresni odgovor te učestalost postoperativnih nuspojava i komplikacija.

U ovu prospektivnu dvostruko slijepu, placebo-kontroliranu, randomiziranu studiju bili su uključeni bolesnici, podvrgnuti elektivnom torakokirurškom resekcijskom zahvatu na plućima.

Randomizacijom smo formirali dvije skupine po 35 bolesnika: magnezij skupina ispitanika koja je tijekom operativnog zahvata uz anesteziološke lijekove primala 10% magnezijev sulfat ($MgSO_4$) epiduralno i kontrolna skupina koja je uz anesteziološke lijekove epiduralno primala 0.9% otopinu natrijevog klorida ($NaCl$).

Postoperativno, magnezij skupina je epiduralno uz lokalni anestetik i opioid primala i 10% magnezijev sulfat, dok je kontrolna skupina primala samo lokalni anestetik i opioid.

Tijekom preoperativnog pregleda bolesnici su bili upoznati sa metodama određivanja intenziteta boli – vizualnom analognom ljestvicom (VAS) i TORDA ljestvicom.

Za sve bolesnike bila je utvrđena: ukupna doza anestetika propofola, mišićnog relaksansa rokuronijuma i opioida sufentanila primijenjena tijekom operacije; ukupno primijenjena doza opioida sufentanila i levobupivakaina tijekom 48 sati poslije operacije; razina hormona stresa- kortizola, prijeoperacije, nakon operacije te svakih 8 sati tijekom prva 24 sata postoperativno. Posebno je bilježena pojava kardiovaskularnih komplikacija, učestalost javljanja postoperativne drhtavice, mučnine i povraćanja te pojava bilo kakvih neželjenih događaja.

U svih naših bolesnika primjena magnezijeva sulfata ($MgSO_4$) se pokazala sigurnom. Niti u jednog bolesnika epiduralna primjena magnezija nije bila uzrokom cirkulacijske nestabilnosti, niti se očitovala značajnom hipotenzijom ili bradikardijom. Nije opažena alergijska reakcija na infuziju magnezija.

Rezultati našega istraživanja pokazali su da dodavanje magnezija u epiduralnu smjesu opioida sufentanila i lokalnog anestetika levobupivakaina dovodi do učinkovitije intraoperativne i postoperativne analgezije te manje potrošnje sufentanila i levobupivakaina. Smanjena je intraoperativna potrošnja anestetika i mišićnog relaksansa uz nižu učestalost javljanja postoperativne mučnine, povraćanja i drhtavice.

Uz primijenjenu dozu magnezija hemodinamski i respiratorni status bolesnika bio je uredan.

Zaključujemo da je zbog navedenih povoljnih učinaka magnezij primijenjen epiduralno koristan dodatak anesteziološkim lijekovima koji može povoljno utjecati na tijek i ishod torakokirurškog zahvata.

9. SUMMARY

The title of thesis: “Effects of epidural magnesium on perioperative treatment in thoracic surgical patients”

The name of candidate: mr. dr. Jana Kogler, 2016

Patients undergoing surgical resection of the lungs are generally classified as the American Society of Anesthesiology (ASA) class III, along with preoperatively impaired pulmonary function, mostly coronary comorbidity and compromised immune status due to malignant and chronic lung diseases. Thoracic surgery is associated with severe painful stimuli, reflex activity of the mediastinum vascular structures that frequently causes arrhythmias, unavoidable ventilation and circulation disorders, difficulty in maintaining hemodynamic stability and appropriate oxygenation and strong stress response.

The aim of the present study was to assess the complex effect of epidural magnesium during thoracic surgery procedure on the overall stress response, modulation of anesthesiologic drug use and in particular its antinociceptive effect during 48 hours postoperatively in thoracic surgery patients.

This prospective placebo-controlled randomized study included 70 ASA I-III patients undergoing elective thoracic surgery resection of the lungs. Seventy patients were randomized

to two groups of 35 patients: magnesium group received epidural 10% magnesium sulfate ($MgSO_4$) along with anesthesiologic drugs, and control group received epidural 0.9% sodium chloride (NaCl) solution along with anesthesiologic drugs intraoperatively. Postoperatively, magnesium group patients were administered epidural 10% magnesium sulfate in addition to local anesthetic and opioid, whereas control group patients were administered local anesthetic and opioid alone.

On preoperative examination, patients were informed on the methods of pain intensity assessment, which included visual analog scale (VAS) for rest and movement (TORDA) .

In all patients, the following parameters were determined: total doses of intraoperatively administered propofol , rocuronium and sufentanil ; total doses of epidural sufentanil and levobupivacaine administered during 48 hours postoperatively; levels of the stress hormone cortisol before operation, after the operation and every 8 hours during first 24 hours postoperatively. The parameters associated with perioperative course were: systolic and diastolic blood pressures monitored continuously for 48 hours; pulse rate monitored continuously; peripheral oxygen saturation (SaO_2), and BIS values; VAS score for rest and movement every 4 hours; level of sedation immediately after arrival in the ICU ; cardiovascular complications, respiratory and neurological complications; rate of postoperative shivering; nausea and vomiting and global patients satisfaction.

Results of the present study indicated that the addition of magnesium in the epidural mixture of opioid sufentanil and local anesthetic levobupivacaine led to more efficient intraoperative and postoperative analgesia and to lower utilization of opioid sufentanil and local anesthetic levobupivacaine. The intraoperative utilization of anesthetic propofol and myorelaxant rocuronium was decreased, along with a lower rate of postoperative nausea, vomiting and postoperative shivering. The magnesium dosage used in the study was associated with normal hemodynamic and respiratory status of the patients. We can conclude that, based on the

favorable effects recorded, epidural magnesium appears to be a useful adjunct to anesthesiologic drugs, which can exert positive effects on the course and outcome of thoracic surgery procedures.

10. LITERATURA

1. Kaplan JA, Slinger PD. Thoracic Anaesthesia. 3rd. ed. New York: Churchill Livingstone; 2003.
2. Ballantyne JC, Carr DB, de Ferranti S, Suarez T, Lau J, Chalmers TC, Angellilo IF and Mosteller F. The comparative effects of postoperative analgesic therapies on pulmonary outcome: cumulative meta-analyses of randomized, controlled trials. *Anesth Analg* 1998; 86(3): 598-612.
3. Gottschalk A, Cohen S, Yang S, Ochroch EA. Preventing and treating pain after thoracic surgery. *Anesthesiology* 2006; 104:596-600.
4. Konrad M, Schlingmann KP, Gudermann T. Insights into the molecular nature of magnesium homeostasis. *Am J Physiol Renal Physiol* 2004; 286.
5. Park GR and Sladen RN. Sedation and analgesia in the critically ill. Blackwell science; 1995.

6. Dickenson AH. Spinal cord pharmacology of pain. *Br J Anaesth* 1995; 75(2):193-200
7. Mc Kartney CJ, Sinha A, Katz J. A qualitative systematic review of the role of N-methyl-D-aspartate receptor antagonists in preventive analgesia. *Anesthesia and analgesia* 2004;98:1385-400.
8. Wilder-Smith CH, Knopfli R and Wilder-Smith OHG. Perioperative magnesium infusion and postoperative pain. *Acta Anaesthesiol Scand* 1997; 41(8):1023-7.
9. Kara H, Sahin N, Uluhan V, Aydogdu T. Magnesium infusion reduces perioperative pain. *Eur J Anesthesiol* 2002; 19(1):52-6.
10. Koining H, Wallner T, Marhofer P, Andel H, Horauf K, Mayer N. Magnesium sulfate reduces intra- and postoperative analgesic requirements. *Anest Analg* 1998; 87:206-10.
11. Crosby V, Wilcock A, Corcoran R. The safety and efficacy of single dose (500mg or 1g) of intravenous magnesium sulphate in neuropathic pain poorly responsive to strong opioid analgesics in patients with cancer. *J Pain Symptom Manage* 2000; 19(1):35-9.
12. Tramer MR, Schneider J, Marti RA, Rifat K. Role of magnesium sulfate in postoperative analgesia. *Anesthesiology* 1996; 84:340-7.
13. Schulz-Stubner S, Wettmann G, Reyle-Hahn SM, Rossaint R. Magnesium as a part of balanced general anesthesia with propofol, remifentanyl and mivacurium: a double blind, randomized, prospective study in 50 patients. *Eur J Anesthesiol* 2001; 18(11):723-9.

14. 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 anesthesia. *Br J anaesth* 2008; 100(3):397-403.
15. Fuchs-Buder T, Wilder –Smith OHG, Borgeat A, Tassonyi E. Interaction of magnesium sulphate with vecuronium-induced neuromuscular block. *Br J Anaesth* 1995; 74:404-9.
16. Kussmann B, Shorten G, Uppington J, Communale ME. Administration of magnesium sulphate before rocuronium: effects on speed of onset and duration of neuromuscular block. *Br J Anaesth* 1997; 79:122-4.
17. Telci L, Esen F, Akcora D, Erden T, Canbolat AT, Akpir K. Evaluation of effects of magnesium sulphate in reducing intraoperative anaesthetic requirements. *Br J Anaesth* 2002; 89(4):594-8.
18. Kogler J. The analgesic effect of magnesium sulfate in patients undergoing thoracotomy. *Acta Clin Croat* 2009;48:9-16.
19. Buvanendran A, McCarthy RJ, Kroin JS, Leon GW, Perry P, Turkman JK. Intrathecal magnesium prolongs fentanyl analgesic a prospective, randomized, controlled trial. *Anesth Analg* 2002;95:661-667.
20. Arcinoni R, Palmisani S, Tigano S et al. 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 Anaesth Scan* 2007;51(4):482-489.

21. Shoebi G, Firozian A, Tabassomi F. The additional effect of magnesium sulphate to lidocain in spinal anesthesia for cesariansection. *Int J Pharmacol.*2007;3:425-7.
22. Bilir A, Gulec S, Erkan A, Ozcelik A. Epidural magnesium reduces postoperative analgesic requirement.*Br J Anaest* 2007 98(4):519-523.
23. Kim SM, Cho SH, Kim SH, Lee DG, Chae WS, Jin HC. The effects of epidural magnesium on postoperative pain management in patients with patient-controlled epidural analgesia after thoracotomy. *Korean J. Anesthesiol.*2009;57(4):466-71.
24. Lejuste MJ. Inadvertent intrathecal administration of magnesium sulphate. *S Afr Med J.*1985;64:715-30.
25. Goodman EJ, Haas AJ, Kantor GS. In advertent administration of magnesium sulphate through epidural catheter: report and analysis of a drug error. *Int J Obs Anesth* 2006; 15:63-67.
26. Brennan TJ, Zahn PK, Pogatzki Zahn EM. Mechanisms of incisional pain. *Anaesth Clin North Am* 2005;23:1-20.
27. Dickenson AH. Spinal cord pharmacology of pain. *Br J Anaesth* 1995; 75(2):193-200.
28. Melzak R, Wal PD. Pain mechanisms: a new theory. *Science* 1965;150:971-9.
29. Treede R-D, Meyer RA, Raja SN, Cambell JN: Peripheral and central mechanisms of cutaneous hyperalgesia. *Prog Neurobiol* 1992; 38:397-9.
30. Pockett S. Spinal cord plasticity and chronic pain. *Anesth Analg* 1995; 80: 173-8.
31. Zahn PK, Brennan TJ. Primary and secondary hyperalgesia in a rat model for human postoperative pain. *Anesthesiology* 1993; 91: 863-79.

32. Coderre TJ, Katz J, Vaccarino AL, Melcack R: Contribution of central neuroplasticity to pathological pain: review of clinical and experimental evidence. *Pain* 1993; 52:259-85.
33. Level I, McCartney CJ, Sinha A, Katz J. A qualitative systematic review of the role of N-methyl –D- aspartate receptor antagonists in preventive analgesia. *Anesth Analg* 2004;98:1385-400.
34. Krčevski –Skvarč N, Krajnc I. Bol i imunološki sustav. *Liječ Vjesn* 2006; 128: 25-29.
35. Bausman AI, Bautista DM, Scherrer G, Julius D. Cellular and molecular mechanisms of pain. *Cell* 2009,139:267-84.
36. Weissmann C. The metabolic response to stress: An overview and update. *Anesthesiology* 1990; 73: 308-27.
37. McGuire L, Heffner K, Glaser R et al. Pain and wound healing in surgical patients. *Ann Behav Med* 2006;31:1123-33.
38. Visser EJ. Chronic post-surgical pain: Epidemiology and clinical complication for acute pain management. *Acute pain* 2006;8:73-81.
39. Dahl JB, Kehlet H. Preventive analgesia. *Curr Opin Anaesthesiol* 2011;24:331-8.
40. Voscopoulos C, Lema M. When does acute pain become chronic? *Br J Anaesth*.2010;105:69-85.
41. Majerić-Kogler V. Thoracic epidural anesthesia and analgesia. *Liječ Vjesn* 2005; 127 (Supl 2):45-7.

42. Kehlet H. Procedure specific postoperative pain management . *Anesthesiol Clin N Am* 2005;23:2003-10.
43. Schug S, Saunders D, Kurowski I, Peach MJ. Neuroaxial drug administration. A review of treatment options for anesthesia and analgesia. *CNS Drugs* 2006;20:917-32.
44. De Kock M, Lavandahome P, Waterlos H. Balanced analgesia in the perioperative period. Is there a place for ketamine ? *Pain* 2001;92:373-80.
45. White PF, Kehlat H. Improving postoperative pain management: what are the unresolved issues? *Anesthesiology* 2010;112:220-5.
46. Chernow B, Alexander HR, Smallridge RC et al. Hormonal responses to graded surgical stress. *Arch Intern Med* 1987; 147:1273-88.
47. Saol M. Effects of anesthesia and surgery on the immune response. *Acta Anaesthesiol Scand* 1992; 36: 201-18.
48. Cosgrove DO, Jenkins JS. The effect of epidural anesthesia on the pituitary-adrenal response to surgery. *Clin Sci Mol Med* 1994; 46:403-21.
49. Rig JR, Jambrozik K, Myles PS et. al. Epidural anesthesia and analgesia and outcome of major surgery: a randomized trial. *Lancet* 2002;359:1276-82.
50. Kehlet H. Effects of postoperative pain management on outcome – current status and future strategies. *Langenbeck s Arch Surg* 2004;389:244-49.
51. Ballantyne JC, Carr DB, deFerranti S et al. The comparative effects of postoperative analgesic therapies on pulmonary outcome: cumulative meta-analyses of randomized, controlled trials. *Anesth Analg* 1998;86: 598 – 621.

52. Konrad M, Schlingmann KP, Gudermann T. Insights into the molecular nature of magnesium homeostasis. *Am J Physiol Renal Physiol* 2004; 286:
53. Fox CH, Ramsoomair D, Carter C. Magnesium: It's proven and potential clinical significance. *South Med J* 2001; 94(12):1195-201.
54. Dube L, Graury J-C. The therapeutic use of magnesium in anesthesiology, intensive care and emergency medicine: a review. *Can J Anesth* 2003; 50(7); 732-64.
55. Williams RJP. Magnesium: an introduction to it's biochemistry. In: Iseri LT, French JH. Magnesium: natures physiological calcium blocker. *Am Heart J* 1984; 108:188-94.
56. Birch NJ. Magnesium and the cell. London-Boston: Ac Press; 1993, p. 289-98.
57. Nair RR, Nair P. Alteration of myocardial mechanics in marginal magnesium deficiency. *Mgnes Res* 2002 ; 15(3-4): 287-306.
58. Iseri LT, French JH. Magnesium: natures physiological calcium blocker. *Am Heart J* 1984; 108:188-94.
59. Coderre TJ, Melzack R. The role of NMDA receptor - operated calcium channels in persistent nociception after formalin induced tissue injury. *J of Neuroscience* 1992; 12(9): 3671-5.
60. Ebert S, Thorkildsen C, Andersen S, Christrup LL, Hjeds H. Opioid analgesics as noncompetitive NMDA antagonists. *Biochem Pharmacol* 1998; 56(5):553-9.
61. Mazur A, Maier JA, Rock E, Gueux E, Nowacki W, Rayssignier Y. Magnesium and the inflammatory response: Potential physiopathological implication. *Arch Biochem Biophys* 2006.

62. Conacher ID. Post-thoracotomy analgesia. *Anest Clin North Am* 2001; 19(3): 611-25.
63. Jenson MP et al: The measurement of clinical pain intensity: A comparison of six methods. *Pain* 1986; 27:117-26.
64. Mc Kartney CJ, Sinha A, Katz J. A qualitative systematic review of the role of N – methyl – D-aspartate receptor antagonists in preventive analgesia. *Anesthesia and analgesia* 2004;98:1385 -400.
65. Sirvinskas E, Laurinaitis R. Use of magnesium sulphate in anesthesiology. *Medicine* 2002;38:147-50.
66. Ozalevli M, Cetin TO, Unlugenc H, et al. The effect of adding intrathecal magnesium sulphate to bupivacain.fentanyl spinal anaesthesia. *Acta A naestheiol Scand* 2005;49:1514-9.
67. Ulungenc H,Ozalevil M,Gunduz M,et al. Comparison of intrathecal magnesium, fentanyl, or placebo combined with bupivacain 0,5% for parturients undergoing elective cesarean delivery. *Acta Anaesthesiol Scand.*2009;53(3):346-53.
68. Ochroch EA, Gottschalk A, Angostides J. Long-term pain and activity during recovery from major thoracotomy using thoracic epidural analgesia. *Anesthesiology* 2002; 97:1234-44.
69. El-Kerdawy H. Analgesic requirements for patients undergoing lower extremity orthopedic surgery – the effect of combined spinal and epidural magnesium. *Middle East J Anesthesiol.*2008;19(5):1013-25.

70. Sun J, Wu X, Xu X, et al. A comparison of epidural magnesium and/or morphine with bupivacain for postoperative analgesia after cesarean section. *Int J Obstet Anesth.*2012;21(4):310-6.
71. Ghatak T, Chandra G, Malik A, et al. Evaluation of the effect of magnesium sulphate vs. Clonidine as adjunct to epidural bupivacaine. *Indian J Anaesth.*2010;54(4):308-13.
72. Saadawy IM, Kaki AM, Abd EL Latif AA, Abd-Elmaksoud AM, Tolba OM. Lidocain vs. Magnesium: effect on analgesia after a laparoscopic cholecystectomy. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 2010; 54:549 -56.
73. Gupta DS, Mitra K, Mukherjee M, ET AL. Effect of magnesium infusion on thoracic epidural analgesia. *Saudi J Anaesth.*2011;5(1): 55-61.
74. Lee JH, Yang WD, Han SY, et al. Effect of epidural magnesium on the incidence of chronic postoperative pain after video-assisted thoracic surgery. *J. Cardiothorac Vasc Anesth.* 2012;26(6):1055-9.
75. Fawcett WJ, Haxby EJ, Male DA. Magnesium : physiology and pharmacology. *Br J Anaesth* 1999; 83:302-20.
76. Telci L, Esen F, Akcora D, Erden T, Canbolat AT, Akpir K. Evaluation of effects og magnesium sulphate in reducing intraoperative anaesthetic requirements. *Br J Anaesth* 2002; 89(4):594-8.
77. Schulz-Stubner S, Wettmann G, Reyle-Hahn SM, Rossaint R. Magnesium as a part of balanced general anesthesia with propofol, remifentanil and mivacurium: a double blind, randomized, prospective study in 50 patients. *Eur J Anesthesiolo* 2001; 18(11):723-9.

78. Fuchs-Buder T, Tassonyi E. Magnesium sulphate enhances residual neuromuscular block induced by vecuronium. *Br J Anaesth* 1996; 76:565-6.
79. Park SJ, Cho YJ, Oh JH et al. Pretreatment of magnesium sulphate improves intubating conditions of rapid sequence tracheal intubation using alfentanil, propofol, and rocuronium – randomized trial. *Korean J Anesthesiol* 2013;65:221-27.
80. 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 anesthesia. *Br J anaesth* 2008; 100(3):397-403.
81. Czarnetski C, Lysakowski C, Elia N, Tramer MR. Time course of rocuronium – induced neuromuscular block after pre-treatment with magnesium sulphate: a randomised study. *Acta Anaesthesiol Scand* 2010;54:299-306.
82. Rotava P, Cavalcanti IL, Barrucand L et al. Effects of magnesium sulphate on the pharmacodynamics of rocuronium in patients aged 60 years and older. A randomised trial. *Eur J Anaesthesiol* 2013;30(10):599-604.
83. Laurant P, Tanyz RM. Physiological and pathophysiological role of magnesium in the cardiovascular system: implications in hypertension. *J Hypertension* 2000; 18(9):1177-91.
84. Pasternak A. The effect of preoperative magnesium supplementation on blood catecholamine concentrations in patients undergoing CAGB. *Magn Res* 2006;19(2).113-32.
85. Speciale G, Ruvolo G, Fattouch K et al. Arrhythmia prophylaxis after coronary artery bypass grafting: regimens of magnesium sulfate administration. *Thorac Cardiovascular Surg* 2000,48:22-6.

86. Carlisle JB, Stevenson CA. Drugs for preventing postoperative nausea and vomiting. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;3:CD004125.
87. Rawlinson A, Kitchingham N, Hart C, et al. Mechanisms of reducing postoperative pain, nausea and vomiting: a systematic review of current techniques. *Evid Based Med* 2012;17:75-80.
88. Lassen K, Soop M, Nygren J, et al. Consensus review of optimal perioperative care in colorectal surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Group recommendations. *Arch Surg* 2009;144:961-9.
89. Crossley AWA. Peri-operative shivering. *Anesthesia* 1992; 47:193-5.
90. Boulant J, Dean J. Temperature receptors in the central nervous system. *Annu Rev Physiol* 1986; 48:639-54.
91. Ozcan P E, Tugrul S,, Senturk N M et al. Role of magnesium sulfate in postoperative pain management for patients undergoing thoracotomy, *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia* 2007;21:no.827–31.
92. Soave P M, Conti G, Costa R, Arcangeli A. Magnesium and anaesthesia. *Current Drug Targets* 2009;10:734–743.

11. ŽIVOTOPIS

Zovem se Jana Kogler. Rođena sam 8. studenog 1974. godine u Zagrebu, gdje sam završila Klasičnu gimnaziju. Diplomirala sam 2000. godine na Medicinskom fakultetu u Zagrebu. Nakon jednogodišnjeg liječničkog staža u Kliničkoj bolnici za plućne bolesti Jordanovac i Kliničkom bolničkom centru Rebro položila sam stručni ispit 2001. godine te 2002. godine započela specijalizaciju iz anestezije, reanimacije i intenzivnog liječenja na Odjelu za anesteziju i intenzivno liječenje Klinike za torakalnu kirurgiju Jordanovac u Zagrebu. Specijalistički ispit iz anesteziologije položila sam 2006. godine i od tada do 2010. godine radila kao specijalist anesteziologije, reanimatologije i intenzivnog liječenja na Klinici za torakalnu kirurgiju Klinike za plućne bolesti Jordanovac u Zagrebu. Od 2010. godine radim kao specijalist anesteziologije, reanimatologije i intenzivnog liječenja na Klinici za anesteziologiju i reanimatologiju KBC Zagreb Rebro. 2009. godine stekla sam naziv magistra znanosti na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu nakon obrane magistarskog rada pod naslovom „Vrednovanje učinka magnezija u perioperativnom liječenju torakokirurških bolesnika“. 2010. godine upisuje razlikovnu godinu doktorskog studija „Biomedicina i zdravstvo“ 2011. godine odobrena mi je izrada doktorske disertacije na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu pod naslovom: „Istraživanje fizioloških učinaka epiduralno primijenjenog magnezija u perioperacijskom liječenju torakokirurških bolesnika.“

Tijekom specijalističkog staža usavršavala sam se na Sveučilišnoj klinici AKH u Beču, te u Guys and St Thomas Hospital u Londonu.

Predavač sam na nekoliko tečajeva trajnog medicinskog usavršavanja na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu.

Član sam Hrvatskog društva za anesteziologiju i intenzivno liječenje (HDAIL), Hrvatskog društva za liječenje boli (HDLB) Europskog društva za anesteziologiju (ESA) Europskog i Svjetskog udruženja za liječenje boli (EFIC, IASP).

Objavila sam tri rada citirana u CC, šest kongresnih sažetaka citirana u CC , deset radova citiranih u SCI, SCNI, EMBASE, IM.

Pišem i govorim engleski, njemački i slovenski jezik. Neudata sam. Stanujem u Zagrebu,

Jana Kogler, Zagreb, Babonićeva 30, mobitel: 00385/993773999

e-mail: jkogler1974@yahoo.com