

Сульфат магния: перспективы использования в схемах мультимодальной анальгезии (аналитический обзор)

А. М. Овечкин

Первый московский государственный медицинский университет
им. И. М. Сеченова*

**Magnesium sulfate: prospective role in multimodal analgesia
(Analytical review)**

A. M. Ovechkin

The I. M. Sechenov Moscow Medical Academy

Данным обзором мы завершаем цикл публикаций, посвященных перспективам использования в схемах мультимодальной анальгезии препаратов, исходно не являющихся анальгетиками, но способных воздействовать на патогенетические механизмы острой боли.

Как известно, ноцицептивная стимуляция из травмированных тканей ведет к высвобождению нейротрансмиттеров глутамата и аспартата, которые действуют на целый ряд рецепторов возбуждающих аминокислот, включая NMDA-рецепторы. Активация NMDA-рецепторов инициирует вход ионов Ca^{2+} и Na^{+} в клетку с одновременным выходом из нее ионов K^{+} . Результаты экспериментальных исследований показали, что активация NMDA-рецепторов повышает концентрацию ионов Ca^{2+} и в цитоплазме нейронов задних рогов спинного мозга, что резко увеличивает их возбудимость. Эти процессы запускают сенсибилизацию и феномен «взвинчивания» активности нейронов задних рогов спинного мозга [23].

Среди препаратов, способных оказывать действие на NMDA-рецепторный комплекс, особый интерес вызывает сульфат магния, доступный любой российской клинике. Магний является четвертым по распространенности катионом человеческого организма. Он препятствует вхождению ионов Ca^{2+} в клетку посредством неконкурентной блокады NMDA-рецепторов. Таким образом, магний выступает в роли физиологического

антагониста кальция, оказывая влияние на различные потенциалзависимые кальциевые каналы, задействованные в механизмах ноцицепции. Введение сульфата магния резко сокращает NMDA-опосредованные ионные потоки.

Фактором, в определенной степени ограничивающим возможность эффективной модуляции антиноцицепции через NMDA-антагонизм при помощи парентерального введения сульфата магния, является плохое проникновение препарата через гематоэнцефалический барьер. При этом не достигается необходимая концентрация в спинно-мозговой жидкости (СМЖ). В ряде исследований предложено интратекальное или эпидуральное введение сульфата магния [3], однако подобные методики не могут быть рекомендованы для применения в Российской Федерации.

Первое клиническое исследование, показавшее, что периоперационное внутривенное введение сульфата магния снижает потребность в анальгетиках в послеоперационном периоде, было выполнено M. Tramer и соавт. в 1996 г. При абдоминальной гистерэктомии пациентки в процессе индукции получали болюс 3 г с последующей инфузией со скоростью 2,5 мл/ч в течение 20 ч. Это позволило снизить потребность в морфине на протяжении 2 сут после операции с 91 мг в контрольной группе до 65 мг. Пациентки, получавшие магний, не имели нарушений сна в течение первых 2 сут после операции.

* Московская медицинская академия им. И. М. Сеченова переименована в Первый московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова.

В конце 1990-х гг., вдохновленные результатами М. Tramer, мы провели собственное исследование, посвященное изучению влияния периперационного введения сульфата магния на интенсивность послеоперационного болевого синдрома у 58 пациентов, перенесших хирургические вмешательства малой и средней травматичности (флебэктомии, грыжесечение, гистерэктомии) в условиях общей анестезии [1]. В одной группе пациенты во время индукции получали болюсно 2,5 г (10 мл 25%) сульфата магния, в другой – аналогичный объем физраствора. В послеоперационном периоде в 1-й группе осуществляли инфузию магния со скоростью 2 мл/ч в течение 20–24 ч (суммарная доза препарата достигала 10–12 г), во 2-й группе – аналогичную по времени инфузию физраствора. Послеоперационное обезболивание осуществляли морфином в режиме контролируемой пациентом анальгезии. Средняя интенсивность болевого синдрома у пациентов, получавших магний, была достоверно ниже по сравнению с контрольной группой ($2,9 \pm 0,5$ и $3,9 \pm 0,7$ по 10-балльной ВАШ соответственно). Существенные различия были отмечены в отношении послеоперационной потребности в морфине, которая на фоне инфузии магния была практически в 2 раза ниже по сравнению с пациентами контрольной группы. Различия между группами были особенно выражены на протяжении первых 6 ч, затем потребление морфина постепенно выравнивалось. Пациенты, получавшие магний, отмечали более высокую комфортность раннего послеоперационного периода.

В настоящее время установлено, что магния сульфат, как и другие антагонисты NMDA-рецепторов, потенцирует анальгетический эффект опиоидов, замедляет развитие острой толерантности к ним и снижает ее выраженность [2, 12].

Предложены различные схемы назначения препарата: внутривенное болюсное однократное введение до начала хирургического вмешательства, болюс с последующей инфузией, инфузия без предварительного болюса.

В исследовании Dabbagh A. и соавт. (2009) внутривенная инфузия сульфата магния в дозе 8 мг/кг/ч начиналась до кожного разреза у пациентов, которым выполнялись ортопедические вмешательства на нижних конечностях в условиях спинальной анестезии бупивакаином, и прекращалась с окончанием операции. Интенсивность послеоперационной боли в этой группе была достоверно ниже, чем в группе сравнения (инфузия

физраствора) через 1, 3, 6 и 12 ч после операции (1,1; 1,1; 1,3; 1 балл по 10-балльной ВАШ в сравнении с 2,5; 2,3; 2,6; 2,2). Через 18 и 24 ч достоверных различий между группами не было.

Koinig H. и соавт. (2004) при артроскопических операциях на коленном суставе в условиях тотальной внутривенной анестезии до начала операции вводили пациентам болюс магния сульфата 50 мг/кг с последующей интраоперационной инфузией со скоростью 8 мг/кг/ч. Во время операции в группе магнезии суммарная потребность в фентаниле была достоверно ниже, чем в группе сравнения ($0,058 \pm 0,01$ и $0,089 \pm 0,02$ мкг/кг/мин). Послеоперационное обезболивание осуществляли введением фентанила, и потребность в нем также была достоверно ниже у пациентов, получавших магнезию, – $0,0031 \pm 0,0018$ в сравнении с $0,021 \pm 0,013$ мкг/кг/мин.

В данном исследовании было выявлено значительное снижение концентрации ионов магния в плазме пациентов группы сравнения, что, вероятно, и определяло их повышенную потребность в анальгетиках. Подобные наблюдения были сделаны как при обширных абдоминальных операциях, так и при менее травматичных вмешательствах [16]. Пациенты, перенесшие обширные операции, имеют более высокий риск развития гипомagneмии в первые 24 ч после операции. Причинами считают повышенные потери магния с мочой, а также перемещение ионов между водными секторами. Есть данные о том, что снижение внеклеточной концентрации Mg^{2+} ниже физиологического уровня способствует значительному повышению реактивности NMDA-рецепторов [14]. В условиях дефицита магния активируется процесс открытия NMDA-каналов под влиянием возбуждающих аминокислот глутамата и аспартата. Дополнительное назначение препаратов магния тормозит этот процесс. С учетом имеющихся данных об обратной зависимости между плазменной концентрацией Mg^{2+} и интенсивностью боли в родах, при инфаркте миокарда, панкреатите [22] профилактика периперационной гипомagneзии представляется патофизиологически обоснованной.

В исследовании Кауа S. и соавт. (2009) пациентки, которым предстояло выполнить абдоминальную гистерэктомию в условиях общей анестезии (севофлюран–ремифентанил), были разделены на 2 группы. В основной группе за 15 мин до индукции анестезии внутривенно вводили болюс 15% магния сульфата (30 мг/кг), после чего начинали инфузию со скоростью 3,3 мл/ч (500 мг/ч).

Во время операции потребность во введении ремифентанила была одинаковой в обеих группах. Интенсивность боли по ВАШ была достоверно ниже в группе магнезии через 15 и 30 мин после операции. Позднее различий между группами не наблюдали. Послеоперационная потребность в морфине (КПА) была достоверно ниже у пациенток, получавших магния сульфат ($30,2 \pm 10,2$ и $36,7 \pm 7,3$ мг в группе сравнения). Авторы считают высоко целесообразным интраоперационное введение магния сульфата пациентам, оперированным с использованием в качестве анальгетика ремифентанила, препарата, потенциально опасно развитием острой толерантности к опиоидам.

Большинство исследований посвящено изучению влияния магния на послеоперационную боль. Однако есть данные, что инфузия сульфата магния во время операции позволяет снизить требуемые дозы не только опиоидов, но и мышечных релаксантов, а также гипнотиков. В частности, в работе Schulz-Stubner S. и соавт. (2001) был продемонстрирован данный эффект не только в отношении ремифентанила, но и мивакуриума при офтальмологических операциях, в то же время не было выявлено влияния на потребность в пропофоле.

В исследовании Ryu J.-H. и соавт. (2008) 25 пациенток перед операцией абдоминальной гистерэктомии получали внутривенно болюс магния сульфата 50 мг/кг (в 100 мл физраствора, инфузия в течение 10 мин) с последующей инфузией препарата со скоростью 15 мг/кг/ч до окончания операции. Группа сравнения получала физраствор в аналогичном режиме. Средняя интраоперационная потребность в ремифентаниле и пропофоле была одинаковой в обеих группах, однако в группе магния была выявлена достоверно меньшая потребность в рокурониуме ($0,35 \pm 0,07$ в сравнении с $0,45 \pm 0,09$ мг/кг/ч). В конце операции пациенты в группе магния имели достоверно более высокую плазменную концентрацию магния – $1,5 \pm 0,2$ ммоль/л.

В других исследованиях была выявлена способность сульфата магния снижать потребность не только в мышечных релаксантах, но и в пропофоле. В частности, в работе Telci L. и соавт. (2002) данный эффект был продемонстрирован при операциях на позвоночнике. По данным Choi J. и соавт. (2002) назначение болюса магния сульфата 50 мг/кг с последующей инфузией 8 мг/кг/ч во время гинекологических операций позволило снизить суммарную дозу пропофола со 167 до 81 мкг/кг/ч.

В работе Seyhan T. и соавт. (2006) изучали влияние трех различных схем назначения магния на интраоперационное потребление пропофола у пациенток, перенесших гинекологические операции. Исходно авторы высказали предположение, что магний будет являться практически идеальным адьювантом для ТВА на основе пропофола и ремифентанила, позволяющим обеспечить анальгезию в раннем послеоперационном периоде. В одной группе до индукции анестезии в течение 15 мин осуществляли инфузию магния в дозе 40 мг/кг (разведенного в 100 мл физраствора) с последующей инфузией физраствора в течение 4 ч. Во 2-й и 3-й группах после нагрузочной дозы 40 мг/кг проводили инфузию магния со скоростью 10 и 20 мг/кг/ч в течение 4 ч. В контрольной группе использовали только физраствор. Пациентки, которые получали магнезию, нуждались в меньшей дозе пропофола – $121,5 \pm 13,3$; $102,2 \pm 8,0$ и $101,3 \pm 9,7$ мкг/кг/ч соответственно, в сравнении с контрольной группой – $140,7 \pm 16,5$ мкг/кг/ч. Потребность в атракуриуме также была достоверно выше в контрольной группе – $0,4 \pm 0,06$ мг/кг/ч в сравнении с $0,34 \pm 0,06$; $0,35 \pm 0,04$ и $0,34 \pm 0,06$ мг/кг/ч соответственно. Послеоперационная потребность в морфине в 1-е сут после операции была достоверно выше также у пациенток контрольной группы – $0,88 \pm 0,14$ мг/кг в сравнении с $0,73 \pm 0,17$; $0,59 \pm 0,23$ и $0,53 \pm 0,21$ мг/кг у пациенток, получавших инфузию сульфата магния. Не было отмечено гемодинамических нарушений, требующих введения вазопрессоров.

Таким образом, как болюсное, так и инфузионное введение сульфата магния способствовало снижению интраоперационной дозы пропофола. Использование только болюсной дозы снижало суммарную дозу пропофола в среднем на 13,5%. Последующая инфузия со скоростью 10 мг/кг/ч удваивала этот эффект. Повышение скорости инфузии магния с 10 до 20 мг/кг/ч не приводило к усилению эффекта.

В исследовании Sasaki R. и соавт. (2002) было показано, что магний и кальций являются конкурентами за пресинаптические кальциевые каналы, что оказывает влияние на эффект различных препаратов для анестезии. Известно, что процесс высвобождения возбуждающих аминокислот, в котором задействованы пресинаптические кальциевые каналы, является одной из основных точек действия общих анестетиков [13]. В экспериментальной работе Dickenson A. (1990) была продемонстрирована способность сульфата магния

в дозозависимом режиме снижать МАК галотана. Кроме того, магний подавляет выброс ацетилхолина в моторных нервных окончаниях, потенцируя, таким образом, эффект миорелаксантов.

Очевидно, эффективность сульфата магния определяется рядом факторов: доза препарата и схема его назначения (болюс или длительная инфузия), тип операции (ее травматичность), исходная концентрация ионов магния в плазме.

Оптимальная доза магния для воздействия на NMDA-рецепторы пока не установлена. В редакционной статье Durieux M. (2006), опубликованной в *British Journal of Anaesthesia*, указано, что стандартная анальгетическая доза сульфата магния для пациента весом 70 кг составляет 2 г. В то же время в ряде исследований не было выявлено позитивного влияния на интенсивность боли и гораздо более высоких доз препарата.

Суммарное современное представление о роли сульфата магния в схемах мультимодальной анальгезии дает систематизированный обзор Lysakowski C. и соавт. (2007), в котором проанализированы результаты 14 рандомизированных контролируемых исследований (778 пациентов), посвященных изучению влияния магния на послеоперационную боль.

В 9 исследованиях пациенты получали магния сульфат в виде пред- или интраоперационного болюса с последующей инфузией в течение 24 ч. Средняя суммарная доза составляла 8,5 г (от 2,6 до 16,3 г). В 4 исследованиях (29%) было отмечено достоверное снижение интенсивности послеоперационной боли за период наблюдения от 7 до 24 ч. В 7 исследованиях (50%) не было выявлено влияния магния на послеоперационную боль в сравнении с плацебо. В 1 исследовании боль усиливалась на протяжении 3 ч наблюдения, еще в 2 работах интенсивность боли не оценивалась.

В 8 исследованиях (57%) было отмечено достоверное снижение потребности в анальгетиках на фоне назначения магния. В 4 из них суммарное потребление морфина за период от 24 до 48 ч снижалось на 12–47% (в среднем – на 28%). Опиоидсберегающий эффект соответствовал таковому при внутривенном введении кетамина или послеоперационном назначении НПВС. В 2 исследованиях потребность во введении фентанила через 2 и 4 ч была снижена на 53 и 80% соответственно. В 5 исследованиях (39%) не было выявлено влияния магния на потребность в эпидуральном введении бупивакаина и фентанила, а также на потребность в использовании различных

опиоидных (морфин, меперидин) и неопиоидных (НПВС, ацетаминофен) анальгетиков.

В 4 исследованиях на фоне введения магния одновременно было зафиксировано снижение интенсивности боли и потребности в анальгетиках.

Инфузия магния сопровождалась снижением частоты послеоперационной дрожи до 4,5%, в сравнении с 11,8% в контрольной группе. В 3 исследованиях отметили улучшение качества сна пациентов в 1-ю ночь после операции.

В 7 исследованиях оценивали плазменную концентрацию магния. В 5 из них у пациентов контрольной группы отметили достоверное снижение уровня магния в плазме на 9–27% от исходного (в среднем – на 11%). Гетерогенность анализируемых исследований не позволила выявить корреляцию между плазменной концентрацией магния и уровнем интенсивности боли. Следует отметить, что плазменная концентрация отражает лишь малую часть общего содержания магния в организме. Внутриклеточный уровень магния может быть низким, несмотря на нормальную концентрацию в плазме.

Авторы обзора высказывают мнение, что способность магния снижать интенсивность боли и потребность в анальгетиках может быть обусловлена не прямым анальгетическим эффектом препарата, а профилактикой плазменной гипомagneмии, предупреждающей последующую активацию NMDA-рецепторов.

Сложно оценить эффективность различных режимов назначения магнезии. Используемые дозы были весьма переменными. В наиболее крупном исследовании (200 пациентов), не выявившем преимуществ назначения магния, вводился однократно болюс 4 г [21]. В другом исследовании суточная доза превышала 16 г, при этом тоже не было установлено положительного влияния на интенсивность боли и потребность в анальгетиках [24]. С другой стороны, по данным Levaux C. и соавт. (2003) однократное введение болюса 3,6 г сопровождалось достоверным снижением интенсивности боли и потребности в анальгетиках у пациентов, перенесших ортопедические вмешательства.

Наиболее отчетливым и доказанным эффектом периоперационного назначения сульфата магния является снижение частоты послеоперационной дрожи.

Известно, что инфузия сульфата магния может оказывать гипотензивный эффект за счет прямого вазодилатирующего действия, а также опосредованно, за счет симпатической блокады

и снижения выброса катехоламинов. В то же время ни в одном из вышеуказанных исследований не наблюдали нарушений гемодинамики, требующих медикаментозной коррекции.

Ограниченная информативность данного обзора обусловлена несколькими факторами. Прежде всего, большинство исследований включали малое число пациентов. Единичные авторы анализировали эффективность использования наиболее перспективной, на наш взгляд, схемы назначения сульфата магния: нагрузочный болюс с последующей интраоперационной инфузией, пролонгированной на послеоперационный период. В частности, в наиболее крупном исследовании Tramer M. и Glynn C. (2007) оценивался

эффект только однократного болюсного введения магния.

Таким образом, анализ имеющихся в литературе данных не дает однозначного ответа о целесообразности периоперационного применения магния с целью снижения интенсивности послеоперационной боли и снижения потребности в анальгетиках. Тем не менее, имеются предпосылки для дальнейшего изучения роли магния, поскольку есть серьезная биологическая основа рассматривать его в виде потенциального и многообещающего антиноцицептивного средства. Весьма вероятно, что он обладает синергизмом с другими антагонистами NMDA-рецепторов, в особенности с кетамином.

Литература

1. Овечкин А. М. Профилактика послеоперационного болевого синдрома: патогенетические основы и клиническое применение: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2000. 43 с.
2. Begon S., Pickering G., Eschaliel A. Magnesium increases morphine analgesic effect in different experimental models of pain // *Anesthesiology*. 2002; 96: 627–632.
3. Bilir A., Gulec S., Erkan A., Ozelik A. Epidural magnesium reduces postoperative analgesic requirements // *Br. J. Anaesth.* 2007; 98: 519–523.
4. Choi J., Yoon K., Um D. Intravenous magnesium sulfate administration reduces propofol infusion requirements during maintenance of propofol-N20 anesthesia // *Anesthesiology*. 2002; 97: 1137–1141.
5. Dabbagh A., Elyasi H., Razavi S. Intravenous magnesium sulfate for post-operative pain in patients undergoing low limb orthopedic surgery // *Acta Anaesth. Scand.* 2009; 53: 1088–1091.
6. Dickenson A. H. A cure for wind up: NMDA receptor antagonists as potential analgesics // *Trends Pharmacol. Sci.* 1990; 11: 307–309.
7. Durieux M. Peripheral analgesic receptor systems // *Br. J. Anaesth.* 2006; 97: 273–274.
8. Kaya S., Kararmaz A., Gedik R. Magnesium sulfate reduces postoperative morphine requirements after remifentanyl-based anesthesia // *Med. Sci. Monit.* 2009; 15: 15–19.
9. Koinig H., Wallner T., Marhofer P. Magnesium sulfate reduces intra- and postoperative analgesic requirements // *Anesth. Analg.* 2004; 87: 206–210.
10. Levaux C., Bonhomme V., Dewandre P. Effect of intra-operative magnesium-sulfate on pain relief and patient comfort after major lumbar orthopedic surgery // *Anaesthesia*. 2003; 58: 131–135.
11. Lysakowski C., Dumont L., Czarnetzki C. Magnesium as an adjuvant to postoperative analgesia: a systematic review of randomized trials // *Anesth. Analg.* 2007; 104: 1532–1539.
12. McCarthy R., Kroin J., Tuman K. Antinociceptive potentiation and attenuation of tolerance by intrathecal co-infusion of magnesium sulfate and morphine in rats // *Anesth. Analg.* 1998; 86: 830–836.
13. MacIver M., Mikulec A., Amagasu S. Volatile anesthetics depress glutamate transmission via presynaptic actions // *Anesthesiology*. 1996; 85: 823–834.
14. Nowak L., Bregestovski P., Ascher P. Magnesium gates glutamate-activated channels in mouse central neurones // *Nature*. 1984; 307: 462–465.
15. Ryu J-H., Kang M., Park K-S. Effects of magnesium sulfate on intraoperative anesthetic requirements and postoperative analgesia in gynecology patients receiving total intravenous anaesthesia // *Br. J. Anaesth.* 2008; 100: 397–403.
16. Sanchez-Capuchino A., McConachie I. Perioperative effect of major gastrointestinal surgery on serum magnesium // *Anaesthesia*. 1994; 49: 912–914.
17. Sasaki R., Hirota K., Roth S. Extracellular magnesium ion modifies the actions of volatile anesthetics in area of CA I of rat hippocampus in vitro // *Anesthesiology*. 2002; 96: 681–687.
18. Schulz-Stubner S., Wettmann G., Reyle-Hahn S. Magnesium as a part of balanced general anaesthesia with propofol, remifentanyl and mivacurium: a double-blind randomized prospective in 50 patients // *Eur. J. Anaesth.* 2001; 18: 723–729.
19. Seyhan T., Tugrul M., Sungur M. Effects of three different dose regimens of magnesium on propofol requirements, haemodynamic variables and postoperative pain relief in gynecological surgery // *Br. J. Anaesth.* 2006; 96: 247–252.
20. Telci L., Esen F., Akcora D. Evaluation of effects of magnesium in reducing intraoperative anesthetics requirements // *Br. J. Anaesth.* 2002; 89: 594–598.
21. Tramer M., Glynn C. An evaluation of a single dose of magnesium to supplement analgesia following ambulatory surgery:

- randomized controlled trial // *Anesth. Analg.* 2007; 104: 1374–1379.
22. *Weissberg N., Schwartz G., Shemesh O.* Serum and intracellular electrolytes in patients with and without pain // *Magnes. Res.* 1991; 4: 49–50.
23. *Woolf C., Thompson S.* The induction and maintenance of central sensitization is dependent on N-methyl-D-aspartic acid receptor activation: implications for the treatment of post-injury pain and hypersensitivity states // *Pain.* 1991; 44: 239–299.
24. *Zarauza R., Saez-Fernandez A., Iribarren M.* A comparative study with oral nifedipine, intravenous nimodipine and magnesium sulfate in postoperative analgesia // *Anesth. Analg.* 2000; 91: 938–943.



Нариндер Раваль, Слободан Глигорьевич, Саввина И. А.
Лечение боли (CD-ROM)

Этой интерактивной публикацией компания «ИнтелТек Мультимедиа» продолжает освежающий цикл лекций на CD, ориентированный на практикующих врачей, ищущих оптимальные подходы к обезболиванию. В основу цикла положен ряд лекций, прочитанных ведущими мировыми специалистами в рамках первой конференции Общероссийской общественной организации регионарной анестезии и лечения острой боли.

2008 г. Цена: 200 руб.

<http://www.critical.ru/shop>