

Закись азота – время уходить?

Алексей Богданов, UK

Закись азота – один из старейших препаратов в анестезиологии. Долгое время он считался чем-то вроде абсолютного анестетика с точки зрения побочных эффектов и безопасности применения. Однако ничто не стоит на месте – потихоньку наука развивалась и появилось понимание, что закись азота все же имеет некоторые неприятные свойства. На всякий случай я их перечислю:

- Диффузионные эффекты (включая гипоксию)
- респираторная депрессия в виде угнетения гипоксического драйва
- некоторое угнетения сократимости миокарда, что, впрочем, не имеет клинического значения, так как этот эффект реверсируется повышением симпатического выброса в результате действия той же закиси азота
- Последствия хронического воздействия (1)

Последний пункт становится все более часто упоминаемым в последнее время, и основан на том факте, что закись азота связана с нарушением метаболизма фолиевой кислоты и функции костного мозга (гипопластическая анемия). Но эта «новость» весьма не нова и является актуальной только при весьма длительном использовании, причем клиническая значимость этого пока не найдена.

Более новым является тот факт, что закись азота является ингибитором метионин-синтетазы, что ведет к повышению концентрации гомоцистеина, который как полагают является фактором риска для инфаркта миокарда, деменции, инсульта .

Предполагаемый механизм действия в этом случае примерно следующий: гипергомоцистеинемия – эндотелиальная дисфункция – тромбогенез – повышение риска ишемии и инфаркта.

Интересно, что предоперационное использование витаминов группы В в течение недели предотвращает повышение уровня гомоцистеина. Аналогичным эффектом сопровождается введение 30 мг фолиевой кислоты

перед операцией и через 12 часов после нее. Однако такая нормализация уровня гомоцистеина не сопровождается снижением риска ишемических осложнений (2).

С целью выяснения целого ряда новых потенциальных осложнений, связанных с использованием закиси азота исследователи из Новой Зеландии провели масштабное исследование (ENIGMA).(3) Они исследовали гипотезу, что острое повышение уровня гомоцистеина в результате использования закиси азота сопровождается эндотелиальной дисфункцией, увеличением оксидативного стресса, потенциальной дестабилизацией коронарных (почему только коронарных?) атеросклеротических бляшек, нарушением связи кровотоков- активность церебральных тканей. Вышеуказанные изменения ведут к повышению риска смерти, инфаркта миокарда и инсульта в отдаленном периоде после операции.

В качестве дополнительный критериев во внимание принимались частота раневой инфекции, температурная реакция, тошнота/рвота. Также в группе закиси азота была выделена подгруппа, где дополнительно вводилась фолиевая кислота.

В исследовании рассматривались две группы. Одна – закись азота с кислородом в соотношении 70:30, другая – кислород с азотом в соотношении 80:20.

Учитывалась длительность пребывания в больнице и/или в отделении реанимации.

Результаты исследования: в группе без закиси азота отметили снижение

- Тошноты и рвоты
- Температурных реакций
- Частоты раневой инфекции
- Пневмонии и ателектаза
- Улучшения качества пробуждения (???)
- Длительность госпитализации не различалась
- Частота перевода в реанимацию и длительность лечения в этом отделении также не различались.

Данное исследование сделало достаточно важные выводы. Важные до такой степени, что та же команда решила провести повторный анализ полученных результатов (4), вернее – улучшить статистическую обработку с учетом предыдущего анализа.

Результаты исследования:

- Использование закиси азота сопровождалось очень небольшим (в оригинале – marginal) повышением риска инфаркта миокарда в отдаленном периоде, но не риска смерти или инсульта.
- Уровень гомоцистеина был повышен у 11% больных без инфаркта и у 46% - с инфарктом.
- Применение фолиевой кислоты или отказ от использования закиси азота не показали убедительного снижения риска инфаркта миокарда.

Данная работа интересна сама по себе, но эти же авторы провели дополнительный анализ полученных данных и пришли к интересным выводам по своей же работе:

- В оригинальном исследовании недостаточное внимание было уделено другим переменным, которые могут играть важную роль в определении исхода операции (возраст, ASA, длительность оперативного вмешательства).
- «использование более низкой концентрации летучего анестетика в подгруппе больных, которые в последующем умерли (*другими словами – в подгруппе закиси азота - прим авт.*) отражает наличие серьезных сопутствующих заболеваний, которые могли вести к невозможности применения высоких концентраций летучих анестетиков в этой группе больных (*тогда возникает вопрос – если летальность в обеих группах была одинаковой, то наличие более выраженных сопутствующих заболеваний в группе закиси азота должно по идее указывать на лучшие результаты в этой группе? - Прим авт*)
- Потенциальная ограниченность исследования заключается в использовании разных концентраций кислорода в двух группах – 30 и 80%.
- Диагноз инфаркта миокарда выставлялся на основании заключения лечащего врача (зачастую – участкового терапевта) и исследование было поставлено в зависимость от их заключения.
- Не были представлены данные интраоперационной гемодинамики.
- Статистическая сила исследования была недостаточной.

Мне лично было интересно все это читать, хотя выводы работы несколько насторожили:

- Использование закиси азота сопровождается повышением риска инфаркта миокарда (???)

- Не было разницы в частоте летального исхода и инсульта.

Мне, как сосудистому анестезиологу, было весьма интересно прочесть работу N.H. Vadner (5), прежде всего потому, что она уже вошла в официальное обучение молодых (избегайте закиси при операциях на сонных – прямо противоположное тому, что я делаю в реальной жизни с хорошими результатами), а также в связи с категоричностью выводов.

Краткая суть работы: сравнивались две группы. Первая группа – пропофол – фентанил - недеполяризирующий релаксант – закись азота/кислород/изофлюран; вторая группа – все то же самое, но без закиси. В послеоперационном периоде проводился мониторинг ЭКГ по улучшенной автором методике плюс измерения уровня гомоцистеина. Работа была проведена большая и выводы получены следующие:

- Причинных факторов ишемии не было установлено.
- Риск повышения уровня гомоцистеина был ниже уровня риска от заболеваний ССС.
- Во внимание принималась только ишемия миокарда, но не инфаркты, инсульты, летальные исходы.
- Выявлен положительный эффект от периоперативного применения бета-блокаторов.

Интересно, что в разделе обсуждения полученных результатов, автор указывает, что его результаты противоречат результатам трех предыдущих исследований разных авторов на аналогичную тему. При этом результаты интраоперационной гемодинамики не приводятся, равно как режим послеоперационной медикаментозной терапии. Аналогично не приводятся данные, применялся ли гепарин интраоперационно, что является обычной практикой – гепарин вводится перед артериотомией, что означает – примерно через 40-60 минут после начала операции.

Означает ли это, что изменения системы коагуляции настолько выражены после часового применения закиси азота, что не реверсируются гепарином и немедленным послеоперационным применением аспирина с клопидогрилом? У меня на этот счет есть серьезные сомнения....

Вы, наверное, обратили внимание, что во всех предыдущих исследованиях авторами делаются попытки установить связь между уровнем гомоцистеина (вернее – его острым повышением) и ишемией миокарда.

В 2004 году J.F. Toole et al (6) провели работу по проверке гипотезы – влияет ли снижение уровня гомоцистеина после ишемического инсульта на риск развития повторного инсульта, инфаркта миокарда или риск летального исхода. Авторы использовали фолиевую кислоту и витамины B6 и B12 для достоверно зарегистрированного снижения уровня гомоцистеина и наблюдали больных в течение 2 лет. Увы – снижение уровня

гомоцистеина не сопровождалось снижением риска вышеуказанных состояний.

Суммируя вышесказанное: в последние несколько лет появилась серия работ, указывающих на возможную причинную связь между рядом послеоперационных осложнений и использованием закиси азота. Причиной, как полагают, является увеличение уровня гомоцистеина.

В моей анестезиологической практике я использую закись азота весьма регулярно в силу ряда положительных его качеств, а именно: я получаю возможность снизить (зачастую – значительно) концентрацию летучего анестетика, что на мой взгляд очень важно в сосудистой анестезии, где большинство больных – с большими кардиологическими проблемами. При этом у меня не болит голова за их интраоперационное пробуждение.

Однако – если указанные ишемические нарушения – реальность, то тогда я подвергаю своих больных неоправданному (?) риску. Что остается делать бедному анестезиологу? Верить вещаемому с высоких трибун (а закись уже подняли на знамя, вернее, взяли в штыки!) или все же попытаться проанализировать полученные и опубликованные данные и подумать самому?

В последнем номера ICS Journal усть любопытная статья – «Доказательная медицина в интенсивной терапии». Автор (кстати – весьма разумный товарищ) после долгих рассуждений приходит к выводу: любой авторитарный вывод должен восприниматься скептически!

По состоянию вопроса с закисью азота на данный момент я с ним полностью согласен.

Литература

1. D.E. Becker et al “Nitrous Oxide and the Inhalation Anesthetics” *Anesth Prog* 55:124-131 2008
2. P.S. Myles et al “Effect of nitrous oxide on plasma homocysteine and folate in patients undergoing major surgery” *BJA* 100(6): 780-6 (2008)
3. P.S. Myers et al “Avoidance of nitrous oxide for patients undergoing major surgery” *Anesthesiology*, v 107, No 2, aug 2007, 221-31
4. K. Leslie et al “Nitrous oxide and long-term morbidity and mortality in the ENIGMA trial” *Anesthesia and Analgesia* 2011; 112: 387-93

5. N.H. Badner et al "Nitrous oxide-induced increased homocysteine concentrations are associated with increased postoperative myocardial ischemia in patients undergoing carotid endarterectomy" *Anest Analg* 2000;91:1073-9

6.J.F. Toole et all "Lowering homocysteine in patients with ischemic stroke to prevent recurrent stroke, myocardial infarction and death" *JAMA* Feb 4, vol, 291, No 5, 565-75

6.J.F. Toole et all "Lowering homocysteine in patients with ischemic stroke to prevent recurrent stroke, myocardial infarction and death" *JAMA*, Feb 4, 2004 - vol 291, No 5, 565-75