

Vplyv celkovej anestézie na dieťa – poznáme následky?



MUDr. Barbora Nedomová, PhD.
DKAIM LF UK a LF SZU NÚDCH Bratislava

prof. MUDr. Tibor Šagát, CSc.
DKAIM LF UK a LF SZU NÚDCH Bratislava



Neurotoxický vplyv anestetík na dozrievajúci mozog malého dieťaťa sa stal v posledných rokoch najdiskutovanejšou témou v pediatickej anestéziológii a intenzívnej medicíne, pretože spochybňuje bezpečnosť anestetík, ktoré sa používajú pri celkovej anestézii.

Pred viac ako desiatimi rokmi experimentálne práce dospeli k alarmujúcim zisteniam, že vplyvom anestetík môže dôjsť k poškodeniu dozrievajúceho mozgu u zvieracích mláďat. Dôkazy predložené v štúdiách naznačovali, že pôsobením bežne používaných inhalačných a intravenózných anestetík dochádza k indukcii biochemických a morfológických zmien nezrelých, ako aj starnúcich neurónov, ktoré v konečnom dôsledku vedú k ich zániku. Zároveň prekvapujúci bol dôkaz kognitívnych a behaviorálnych porúch zaznamenaných pri dlhodobom sledovaní jedinca po jednorazovej aplikácii anestézie. Aj keď kauzalitu medzi poruchami správania a neuromorfológickým poškodením nemožno s istotou preukázať, výsledky štúdií vyvolali obavy týkajúce sa bezpečnosti celkových anestetík, triedy látok, ktoré sa kedysi považovali za neškodné pre mladý i starnúci mozog. Tento článok poskytuje stručný prehľad vývojovej neurotoxicity, ktorú vyvoláva celková anestézia a praktické odporúčania pre anestéziológov a širokú odbornú verejnosť.

Vývoj CNS po narodení

Z hľadiska pôsobenia anestézie je nevyhnutné upriamiť pozornosť na funkčný vývoj centrálného nervového systému (CNS), ktorý po narodení pokračuje, najintenzívnejšie predovšetkým až do približne 3. roku života. Predpokladá sa, že v priebehu neurogenézy riadene podlieha apoptóze približne 70 % novovzniknutých neurónov. Zároveň dochádza k diferenciácii nervových buniek z kmeňových buniek, k ich zhromažďovaniu do špecifických podskupín a k migrácii do miest ďalšej funkčnej špecializácie. Mimoriadne dôležitým procesom v období neurogenézy je tvorba neuronálnej siete. Dozrievaním diferencovaných prepojení neurónov dochádza k axonálnej myelinizácii, ktorá urýchli vedenie vzruchu. V priebehu vývoja CNS je mimoriadne dôležitá interneuronálna signalizácia a komunikácia, ktorá sa vo veľkej miere odohráva prostredníctvom GABA (kyselina gama-aminomaslová) a NMDA (N-methyl-D-aspartát) receptorov, ktoré sú zároveň cieľovým miestom pôsobenia mnohých anestetík.

Experimentálne štúdie

Experimentálne štúdie na zvieracích modeloch, ktoré mali za úlohu odhaliť nežiaduce



Funkčný vývoj CNS je najintenzívnejší do tretieho roku života

účinky najnovších liekov, boli vždy sprevádzané i vývojom nových anestetík. V poslednej dobe však vzhľadom na predpokladanú neurotoxicitu i najnovších a zároveň najviac používaných anestetík v praxi detských anestéziológov štúdie začali cielene skúmať vplyv anestetík na dozrievajúci mozog zvieracích mláďat. V súčasnosti už máme k dispozícii výsledky veľkého množstva štúdií, ktoré dokazujú negatívny vplyv anestetík a sedatív na dozrievajúci mozog mláďat zvierat v laboratórnych podmienkach a potvrdili morfológické a funkčné zmeny CNS spôsobené neurodegeneratívnymi procesmi, neuroapoptózou s následným vznikom neurokognitívneho deficitu. **Výsledky experimentálnych štúdií potvrdili, že celková anestézia spôsobuje aktiváciu vnútornej i vonkajšej cesty apoptózy. Príčina poruchy v regulácii apoptózy spočíva v účinkoch liekov na prenos na NMDA a GABA receptoroch.** Rozhodujúci je zrejme stupeň ovplyvnenia prenosu a miera výslednej neurodegenerácie. Medzi anestetiká, ktoré sa často spájajú so vznikom neuroapoptózy, patria izofluran, oxid dusný či intravenózne

anestetikum ketamín. Podľa štúdie Dr. Brinera z roku 2010 inhalačné anestetiká (sevofluran, izofluran, desfluran) významne zvyšujú hustotu dentritických výbežkov na vrchole synaptogenézy. Vzhľadom na výsledky dostupných štúdií bol izofluran úplne vyradený z praxe detských anestéziológov. Porucha v regulácii neuroapoptózy sa uvádza i v súvislosti s často používaným propofolom, ktorý navyše obmedzuje v experimentálnych podmienkach tvorbu synáps a poškodzuje gliové bunky. Určitý stupeň neuroprotektivity sa zaznamenal pri experimentálnom podávaní xenónu a dexmedetomidínu, čo však vyžaduje ďalší výskum.

Klinické štúdie

Pri aplikácii výsledkov uvedených štúdií do humánnej medicíny musíme byť opatrní. Predklinické štúdie u mladých zvierat preukázali vznik neurodegeneratívnych zmien s následným poškodením neurokognitívnych funkcií pri použití takmer všetkých klinicky dostupných anestetík. Komparatívne humánne štúdie sú však len ojedinelé, s nejednoznačnými výsledkami. Existuje niekoľko dôvodov, ktoré vysvetľujú uvedenú nezrovnalosť. Po prvé, predklinické štúdie na zvieratách sa nikdy nerobili cielene pre dôkaz vzniku neurokognitívneho deficitu po aplikácii anestetík v počiatočných fázach života zvierat. Po druhé, je mimoriadne dôležité si uvedomiť, že neexistuje dostatočne definovaný a špecifický dlhodobý fenotyp spojený s expozíciou anestetík. Na vznik poruchy behaviorálnych a kognitívnych funkcií môže mať vplyv mnoho



faktorov, vrátane pôsobenia okolitého prostredia, v ktorom dieťa vyrastá.

Prvé predklinické štúdie sa realizovali vzhľadom na nálezy súvisiace s fetálnym alkoholovým syndrómom a dlhodobým pôsobením antiepileptík na plod. Hypotéza, že anestetiká spôsobujú tiež neurodegeneratívne zmeny v porovnateľných experimentálnych podmienkach, bola založená na predpokladaných (aj keď nie úplne známych) mechanizmoch účinku anestetík. V súčasnosti sú dostupné mnohé observačné štúdie, ktoré poukazujú na spojitost medzi vznikom kognitívneho deficitu u dieťaťa a podaním celkovej anestézie, avšak väčšina z nich bola realizovaná len v jednom centre, s malým počtom detí v súbore, s veľkým vekovým rozsahom, so širokým spektrom chirurgických výkonov. **Všetky štúdie u detí majú svoje obmedzenia a nie je jasné, či akýkoľvek negatívny vplyv na učenie alebo správanie dieťaťa podmienilo podávanie anestetík alebo iných faktorov, vrátane základnej choroby, ktorá viedla k chirurgickej liečbe.** Z uvedených dôvodov je veľmi dôležité riešiť otázku klinických následkov neurotoxicity celkových anestetík kvalitnými randomizovanými, prospektívnymi štúdiami.

Americký úrad pre kontrolu potravín a liečiv (FDA, Food and Drug Administration) neustále sleduje potenciálne nežiaduce účinky celkových anestetík a sedatív na vývoj detského mozgu. Prvé štúdie boli publikované už v roku 1999. Na koordináciu a financovanie tohto výskumu bolo vytvorené partnerstvo s International Anesthesia Research Society (IARS) pod názvom SmartTots (Strategies for Mitigating Anaesthesia-Related Neuro-Toxicity in Tots). V humánnej medicíne sa vplyv anestetík overuje sledovaním psychomotorického vývoja detí, ktoré boli počas chirurgickej liečby v celkovej anestézii. Nedávno boli publikované predbežné výsledky štúdie GAS (General Anesthesia Compared to Spinal Anesthesia) a výsledky štúdie PANDA (Pediatric Anesthesia NeuroDevelopment

Pred každou anestéziou treba zhodnotiť prínos versus riziko

Assessment Study), ktoré sú realizované v koordinácii so SmartTots.

Štúdia GAS je medzinárodná, multicentrická, randomizovaná kontrolovaná štúdia, do ktorej sa zapojilo 28 nemocníc zo 7 krajín, spolu 722 pacientov. Autori štúdie si dali za úlohu sledovať vplyv celkovej anestézie u detí vo veku od 26. gestačného týždňa až po 60. týždeň života, ktoré podstúpili hernioplastiku. V jednej skupine detí sa chirurgická liečba realizovala v kombinovanej anestézii (celková anestézia + regionálna anestézia) a v druhej skupine len v regionálnej anestézii. Výsledky úvodného dvojročného sledovania detí boli publikované v januári roku 2016. Medián doby podávania sevofluranu pri celkovej anestézii bol 54 minút. Autori nezistili medzi skupinami významné rozdiely vo vývoji detí. Štúdia predbežne podporuje závery, že **anestézia sevofluranom v trvaní menej ako 1 hodinu u detí do 2 rokov nezvyšuje riziko nežiaduceho vplyvu celkovej anestézie na CNS dieťaťa v porovnaní s regionálnou anestéziou.** Štúdia GAS nie je ukončená, nakoľko v ďalšej fáze autori budú hodnotiť intelektuálne schopnosti detí pomocou WPPSI-III IQ vo veku 5 rokov.

Observačná štúdia PANDA skúmala u súrodencov, či jedna anestézia u zdravého dieťaťa vo veku do 3 rokov sa spája so zvýšeným rizikom poruchy globálnych kognitívnych funkcií (IQ) ako primárneho výsledného ukazovateľa poruchy neurokognitívnych funkcií a poruchy správania ako sekundárneho výsledného ukazovateľa vo veku dieťaťa 8 - 15 rokov. Exponované deti podstúpili jednu celkovú anestéziu pred 3. rokom života pre elektívnu operáciu inguinálnej hernie. Priemerný čas anestézie bol 84 minút, u 17 detí to bolo viac

ako 2 hodiny. Neexponovaná kohorta (n = 105) boli biologickí súrodenci v podobnom veku (+/- 3 roky), narodení po 36. gestačnom týždni, ktorí nepodstúpili celkovú anestéziu do 3. roku veku života. Táto štúdia zistila, že **IQ skóre sa signifikantne nelíšilo medzi oboma skupinami súrodencov, pričom v oboch skupinách bolo skóre mierne nadpriemerné.**

Štúdia PANDA spolu s predbežnými výsledkami štúdie GAS, poskytuje určitý klinický dôkaz, že **jedna, relatívne krátka celková anestézia u zdravého dieťaťa, nevedie ku klinicky zistiteľným deficitom v globálnych kognitívnych funkciách alebo vážnejším poruchám správania.**

V roku 2016 vydala FDA varovanie, že opakované alebo prolongované použitie celkových anestetík a sedatív pri chirurgickej liečbe u detí vo veku do 3 rokov môže mať negatívny vplyv na vývoj detského mozgu. Za účelom lepšej informovanosti verejnosti o potenciálnom riziku anestetík FDA požadovala, aby príbalové letáky celkových anestetík a sedatív obsahovali uvedené varovanie. FDA upozornila zdravotníkov, že musia zvážiť prínos celkovej anestézie u malých detí voči potenciálnym rizikám, zvlášť ak ide o výkony **dlhšie ako 3 hodiny alebo opakované výkony u detí do troch rokov veku.** Nevyhnutná je komunikácia s rodičmi, zákonnými zástupcami o prínosoch, rizikách a vhodnom načasovaní operácie alebo výkonu, ktorý vyžaduje použitie anestetík alebo sedatív. Odborníci európskych anestéziologických spoločností nesúhlasili úplne v celom rozsahu s varovaniami FDA a vyjadrili výhrady hlavne voči presnému určeniu kritického veku dieťaťa (3 roky) na podanie anestézie a taktiež nepovažovali za vhodné určiť kritický čas anestézie v trvaní viac ako 3 hodiny. Zároveň vyjadrili obavu z prílišnej snahy o redukciu a odkladanie chirurgickej liečby u detí. Uvedené stanovisko bolo publikované v European Journal of Anaesthesiology v roku 2017.

Záver

Najnovšie štúdie síce naznačujú, že je nepravdepodobné, aby jedna relatívne krátka celková anestézia (cca 30 min.) u detí mala vplyv na správanie alebo učenie dieťaťa, ale je skutočne dôležité zvážiť, či všetky zobrazovacie vyšetrenia, ortopedické korekcie či adenotómie v celkovej anestézii sú nevyhnutné do troch rokov veku dieťaťa. Pred každou anestéziou by sme mali zhodnotiť prínos anestézie voči potenciálnym rizikám, zvlášť ak ide o výkony dlhšie ako 3 hodiny alebo opakované výkony u detí do troch rokov veku života. Rodičia by mali diskutovať s detskými lekármi o potenciálne škodlivých účinkoch anestézie na vyvíjajúci sa mozog, ako aj o vhodnom načasovaní postupu, ktorý je možné oddialiť bez ohrozenia zdravia dieťaťa. Na priamu otázku rodiča, či je celková anestézia pre ich dieťa bezpečná, by sme mali použiť formuláciu SmartTots: „**Neexistujú zatiaľ priame dôkazy o poškodzovaní detského mozgu anestetikom a v porovnaní s vplyvom anestetík bolesť počas operačného výkonu môže spôsobiť oveľa závažnejšie poškodenie dieťaťa.**“ Zároveň treba rodiča ubezpečiť, že dieťaťu bude podávať celkovú anestéziu skúsený anestéziológ, na dostatočne vybavenom pracovisku a použije tie najnovšie anestetiká, ktoré máme v súčasnosti k dispozícii.