

Oxid dusný

Má ještě roli v moderní anesteziologii / a v medicíně vůbec?

MUDr. Jan Jahoda

Malá dávka tradiční historie

- Rajský plyn (N_2O) je nejdéle sloužícím prvkem farmakologických nástrojů anesteziologů, nicméně zůstává zdrojem diskusí pramenících z obav z jeho škodlivých účinků.

Sanders RD, Wrinam MD, Anesthesiology 2008,109,707 – 782.

- Užívá se již 150 let, posledních 50 let jako základní složka inhalační anestézie spolu s kyslíkem..

- Vlastnosti N_2O :
 - Molekulová hmotnost 44
 - Stav při pokojové teplotě : plyn
 - Koeficient rozdělení krev/plyn 0,47
 - Koeficient rozdělení tuk/plyn 1,4
 - MAC: 105 (100 MAC ji tedy možné realizovat jen v hyperbarických podmínkách).

Minimální alveolární koncentrace (MAC)

- Jeho koncepce předpokládá přímý vztah parciálního tlaku anestetika v alveolech a jeho parciálního tlaku v mozku.
- Při dosažení rovnovážného stavu v anestézii jsou obě hodnoty totožné.
- MAC inhalačního anestetika je alveolární koncentrace, při níž 50% všech pacientů již nereagují obranným pohybem na řez.

Klinické hodnocení Larsen R a kol. 1995

- Vliv na srdce a krevní oběh: přímé negativně inotropní působení, stimulace center sympatiku v CNS.
- Má vliv na erythropoesu a leukopoesu v kostní dřeni a může vést ke vzniku megaloblastická anémie. Podkladem je irreversibilní oxidace vitamínu B12.
- Difuse do tělních dutin naplněných plynem:
Za normálních okolností je N₂ ve vzduchu, (koeficient krev/plyn :0,015) minimálně vyplavován do krve, N₂O má tento koeficient 34x vyšší, takže do uzavřených prostor je rychle dodáváno odpovídající množství N₂O dle koncentrace. Objem i tlak plynu stoupá, protože N₂ nemůže být pro svou nízkou rozpustnost a malý gradient dostatečně rychle vyměňován za N₂O. Za čas se koncentrace N₂O v dutinách přiblíží alveolární koncentraci se všemi důsledky.

Souhrn prací odrážejících obavy z N₂O

- Před 50 lety: Lassen HC, Henriksen E et al: Treatment of tetanus, severe bone-marrow despression after prolonged N₂O anaesthesia. Lancet 1956,270:527-30
- Pře 40 lety: Linde HW, Bruce DL: Occupational exposure of anesthetists to halothane, N₂O and radiation. Anesthesiology 1969,30:363 – 8.
- Námitky neustávaly: Jevtovic-Todorovic V, Hartman RE et al: Early exposure to common anesthetic agents causes widespread neurodegeneration in the developing rat brain and persistent learning deficits.

Culley DJ, Raghavan SV et al. Nitrous oxide decreases cortical methionine synthase transiently but produces lasting memory impairment in aged rats. Anesth Analg 2007,105:83-8.

Zcela zásadní kontraverze

Studie Enigma

- Myles PS, Leslie K, Chan MT, Forbes A et al. Enigma Trial Group: Avoidence of nitrous oxide for patients undergoing major surgery. A randomized controlled trial. *Anesthesiology* 2007, 107:221 – 231.
- Průkaz, že kombinace 80% O₂ + 20% N₂ místo 70% N₂O + 30% O₂ má menší množství pooperačních komplikací zejména zánětlivých a pulmonálních .

V současné době je anestetické působení N₂O zdůvodněno takto:

1. Jedná se o kompetitivní inhibici subtypu NMDA receptorů glutamátu (N – metyl- D aspartát).

Jevtovic-Todorovic et al: Nitrous oxide is an NMDA antagonist, neuroprotectant and neurotoxin. *Nat Med* 1998; 4:460-3

Ústředním bodem anestetického působení je inhibice excitační glutamatergní neurotransmise.

2. Další mechanismus je aktivace dvouporových draslíkových kanálů, jež vede k hyperpolarizaci neuronů.

Gruss M, Bushell TJ, et al: Two-pore-domain K⁺ channels are a novel target for the anesthetic gases xenon, nitrous oxide, and cyclopropane. *Mol Pharmacol* 2004; 65:443-52.

Další kontraverze N₂O

- Úloha receptorů gama aminomáselné kyseliny typu A (GABA) při anestézii, i intravenózní či inhalační je zcela nepopíratelná. N₂O působí na tyto receptory inhibičně.
- V důsledku tedy kombinace N₂O a anestetik zejména v některých skupinách působí spíše kontraproduktivně.
- Mennerick S, Jevtovic-Todorovic V at el: Effect of nitrous oxide on excitatory and inhibitory synaptic transmission in hippocampal cultures.
J Neurosci 1998; 18:9716-26.

Mechanismus analgetického působení:

- Rajský plyn působí supraspinálně aktivací opioidních neuronů v periaqueductální šedé hmotě a noradrenergických neuronech v locus ceruleus, v oblastech A5 a A7 mozkového kmene.

Sawamura S a Fang F,

Důležitá je role kortikotropin-releasing faktoru, který je uvolněn z hypotalamu – uvolnění opioidů potlačí činnost GABA. Sestupující noradrenergické inhibiční dráhy jsou nositelem analgetického působení $\alpha 1$ a $\alpha 2$ adrenoreceptorů v zadním rohu míchy.

Tento mechanismus nefunguje u hodně mladých a také u hodně starých jedinců, u kterých je méně adrenoreceptorů či méně tkáňového noradrenalinu.

Takže na jedné straně inhibice supraspinálních receptorů GABA_A jako analgetický účinek a na druhé straně aktivace spinálních adrenergických receptorů GABA_A. Takže těkavé látky typu inhalačních anestetik, nidazolanu a propofolu jsou antagonizovány N₂O.

Interakce subanestetických a anestetických dávek není stejná. Úlohu hraje MAC, kdy sestupné inhibiční neurony jsou či nejsou funkční (kojenci)

Právě adrenergní odezvy (tlak, puls) jsou matoucí ve vztahu anestézie a analgésie N₂O.

Eger EI II: Age, minimum alveolar anesthetic concentration, and minimum alveolar anesthetic concentration-awake.

Anesth Analg 2001; 93:947-53.

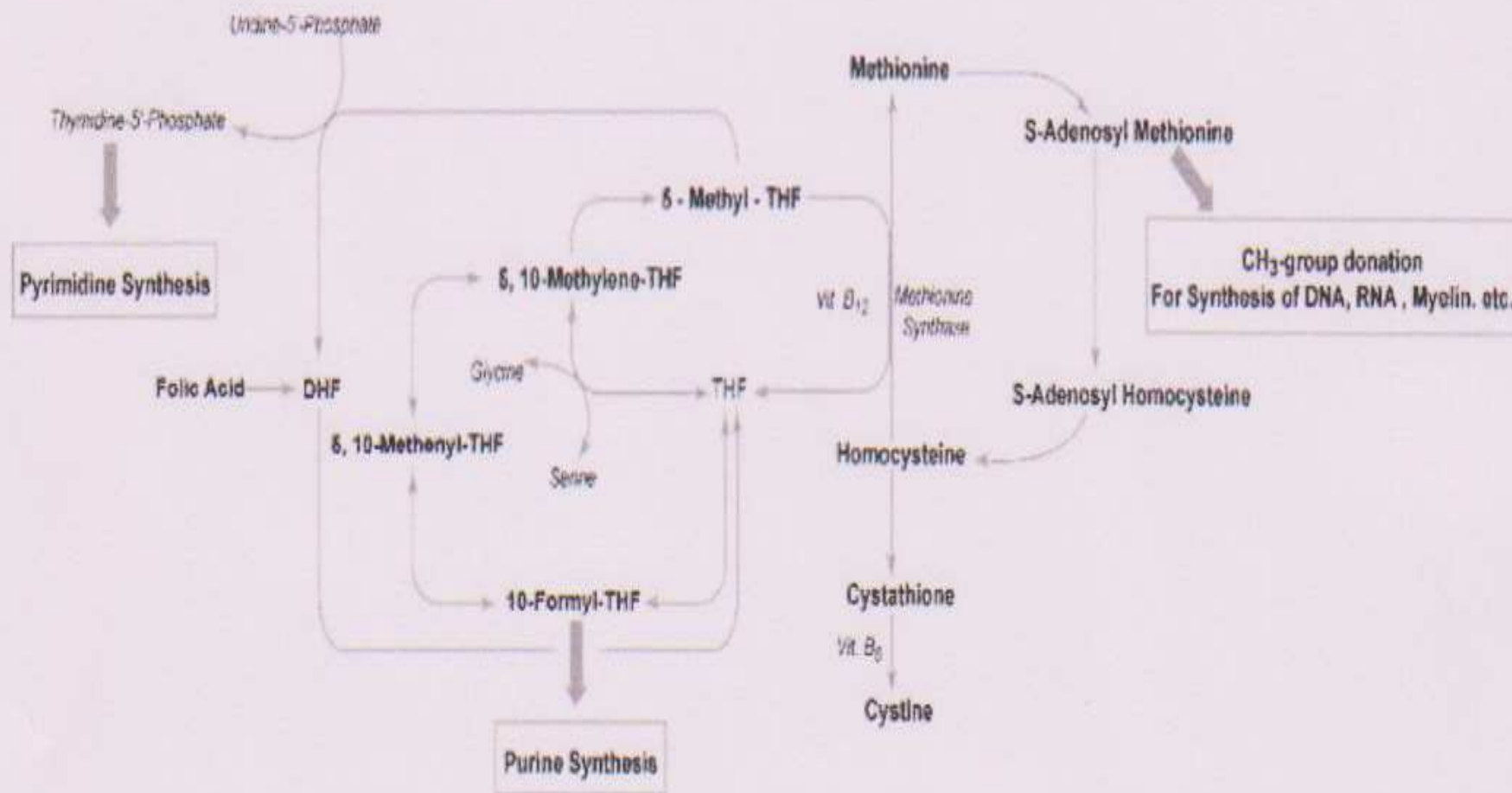
- Vzhledem k analgetickému účinku N₂O přes opioidní receptory v supraspinální oblasti lze předpokládat interakci mezi rajsým plynem a exogenními opiáty.

Ghouri AF, White a Sebel a kol.

- Tito dokázali, že pokud je vedena anestézie inhalačním anestetikem a opioidem typu feutavyl, N₂O už neumočňuje analgetický efekt.
- Další studie Albertin A, při použití stejného anestetika a remifentanylu vedlo ke snížení MAC sevofluranu o 2/3.

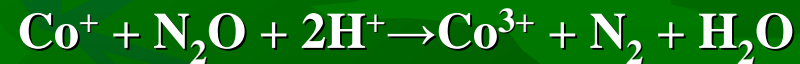
Fentanyl a remifentanyl se liší ve vlivu na NMDA receptor.

Guntz E, Dumont H, et al: Effects of remifentanil on *N*-methyl-D-aspartate receptor: An electrophysiologic study in rat spinal cord. *Anesthesiology* 2005; 102:1235-41



Obr. 3. Methionin syntáza je všudypřítomný cytosolický enzym, který hraje klíčovou roli ve vytváření s-adenosylmethioninu a cyklu folátů. Rajský plyn blokuje kobalamin (vitamín B₁₂) z působení coby koenzymu methionin syntázy a tím blokuje cyklus. 5-methyl-THF = 5-methyltetrahydrofolát; 5,10-methylene-THF = 5,10-methylentetrahydrofolát; THF = tetrahydrofolát. Upraveno z Weimann²; se souhlasem společnosti Elsevier.

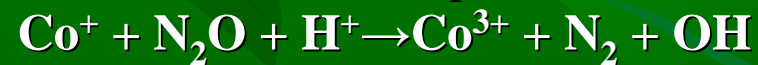
Rajský plyn ovlivňuje funkci methionin syntázy, oxiduje na kobalt I formu kobalaminu na Co^{3+}



další reakce



ale zároveň probíhá



Chybí tedy B12 jako koenzym methionin syntetasy, klíčová role pro vznik metylových skupin v cytosolu pro syntesu DNA, RNA, myelinu a katecholaminů.

Možnost vzniku genetických a proteinových aberací.

Reynolds E: Vitamin B12, folic acid, and the nervous system.

Lancet Neurol 2006; 5:949-60

Pacient s rizikem z nedostatku kobalaminu

- Nutriční poruchy

Staří lidé

Vegetariáni

Alkoholici

- Poruchy malabsorpce

Dlouhodobé používání inhibitorů protonové pumpy nebo antagonistů receptoru H₂

Perniciózní anémie, Atrofický zánět žaludku, Postgastrektomie, Whippleova operace, Crohnova nemoc

Ileální resekce,

- Infekce

Bakteriální přerůstání, tasemnice

Je známo, že rajský plyn rychle proniká placentou

- Sharer a spol. v preklinické studii zjistili, že aktivita methioion syntázy při anestetických koncentracích klesla během 30 minut prakticky na 0 a 6 hodin nebyla detekovatelná.
- Toto se týkalo matky i plodu. Naštěstí krysy jsou citlivější na N₂O než lidé.
- Koblin a spol. dokázali, že 70% N₂O snížilo aktivitu v játrech u lidí na 50% a renovace produkce methioninu syntázy trvala 3 –4 dny.

Expoziční riziko pro pacienta

- **Imunitní vlivy:**

Studie Enigma významné rozdíly mezi O₂/N₂ a O₂ / N₂O.

2050 pacientů – multistředisková, randomizovaná, řízená studie.

rozdíl v délce hospitalizace 3,5 vs. 4 dny
snížení výskytu infekce tkáně 10% vs. 14%.

Design studie měl však mnoho vad: variabilita dat, studie nebyla zaslepená
špatná standartizace jak anestézie, tak sledování.

Hematologická toxicita

- Inhibice methionin syntázy vede k vážným hematologickým komplikacím :
megaloblastová anémie , zejména u starých lidí s nedostatkem B12.

S N₂O je možnost poklesu Hb, vyskytla se i periferní polyneuropatie.

Andres E, Loukili NH, et al: Vitamin B12 deficiency in elderly patients. CMAJ 2004; 171:251-9

Deacon R, Lumb M, : Inactivation of methionine synthase by nitrous oxide. Eur J Biochem 1980; 104:419-23

Neurologické vlivy:

- Snížená funkce methioninu syntetazy vede k myelinopatiím s možností vzniku neurodegenerativních onemocnění míchy.
- Kombinace nedostatku B12, nízkého či naopak vysokého věku, nebo u pacientů s perniciosní anémií může vést k hypotonii, metabolické acidose a prohloubení difusní cerebrální atrofie.

Při nadužívání N₂O je typicky změněný duševní stav, parestesie, ataxie, slabost končetin až křeč. Stav je částečně zvratný.

McNeely JK, Buczulinski B, Rosner DR: Severe neurological impairment in an infant after nitrous oxide anesthesia. *Anesthesiology* 2000; 93:1549–50.

Hadzic A, Glab K, et al: Severe neurologic deficit after nitrous oxide anesthesia. *Anesthesiology* 1995; 83:863–6.

Myokardiální vlivy

- Badner a spol. zjistili vliv N₂O na hladiny homocysteinu , neboť konverze homocysteinu na methionin je závislá na aktivitě methionin syntázy. Po expozici plynu hladiny homocysteinu značně stouply a tyto jsou nezávislým faktorem rizika srdeční morbidity, event. endoteliální dysfunkce a prokoagulace.

Mayer EL, Jacobsen DW et al: Homocysteine and coronary athero-sclerosis. J Am Coll Cardiol 1996; 27:517–27.

Studie 90 pacientů s karotickou endarterektomií, anestézie isofluranem a isofluran a N₂O. V druhé skupině vyšší výskyt ischemických příhod.

Badner NH, Beattie WS, et al: Nitrous oxide-induced increased homocysteine concentrations are associated with increased postoper-ative myocardial ischemia in patients undergoing carotid endarterectomy. Anesth Analg 2000; 91:1073–9.

Reprodukční toxicita: Je výrazně a dlouhodobě diskutována a je na úrovni preklinických studií. Pro ilustraci povolená poluce N₂O anesteziologických pracovišť v různých zemích

Tabulka 2. Časově vážené průměrné a krátkodobé nejvyšší koncentrace ražského plynu v různých zemích

Země	TWA/ppm	Krátkodobá koncentrace/ppm
Austrálie	25	
Rakousko	100	400 (15 min)
Kanada	25 (Ontario) 50 (Quebec) 100 (Alberta)	200 (Alberta)
Dánsko	50	
Velká Británie	100	
Estonsko	100	
Finsko	100	
Německo	100 50 (místní doporučení)	200 (15 min)
Nizozemí	80	
Norsko	50	
Nový Zéland	25	
Španělsko	50 (denní expozice)	
Švédsko	100	500 (15 min)
Švýcarsko	100	200 (15 min)
Jižní Afrika	100	
Spojené státy americké	25 (NIOSH) 50 (ACIH, Kalifornie, Washington)	75 (Washington)

ACIH = Americká konference průmyslových hygieniků; NIOSH = Národní institut ochrany bezpečnosti a zdraví při práci; ppm = částí na milion; TWA = časově vážený průměr. Data poskytnutá společností BOC Ltd., Guildford, Velká Británie.

Expoziční riziko pro personál:

- Zlom od doby zavedení aktivního odsávání, předtím nebyly vzácností koncentrace N₂O 1000 – 2000 ppm.
- **Reprodukční toxicita:** vyšší riziko potratu a narušený postnatální průběh u 1000ppm a výše.
- Problémy s plodností jsou v preklinických studiích nad 5000 ppm, lze je antagonizovat methioninem a B12.
- Známá je švédská studie (Bodink Epidemiology 1999) – 1125 těhotenství - polovina vystavena vlivu N₂O. Zde více dětí s nízkou porodní váhou a nezralostí..
- **Genotoxicita:** Turecká studie Eroglu A, : A comparison of sister chromatid exchanges in lymphocytes of anesthesiologists to nonanesthesiologists in the same hospital. Anesth Analg 2006; 102:1573–7.
- Jednalo se při expozici směsi isofluranu a N₂O, kdy zvýšená výměna sesterských chromatid je znakem genotoxicity.

Expoziční riziko pro personál

- **Neurologické vlivy:** Studie 60 tisíc dentistů, dlouhodobá expozice byla spojena s vlivem na periférní nervovou soustavu, s mravenčením, s necitlivostí prstů a slabostí..
- Neurokognitivní funkce byly postiženy až při extrémních expozicích.

Brodsky JN, Cohen EN, : Exposure to nitrous oxide and neurologic disease among dental professionals. Anesth Analg 1981; 60:297–301.

- **Hematologické vlivy:** Expozice až nad 1800 ppm vedou ke změnám v lymfocytech.

Tabulka 4. Doporučené indikace a kontraindikace použití rajského plynu a anesteziologické praxi

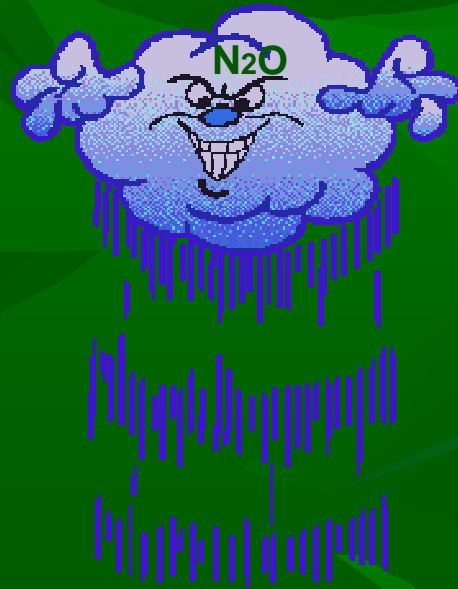
Indikace	Inhalační analgésie / sedace
Absolutní kontraindikace	Známý nedostatek enzymu nebo substrátu drah methionin syntázy Potenciální toxicita z rozšíření plynem plněného prostoru, např. emfyzém, pneumotorax, operace středního ucha, pneumocefalus, vzduchová embolie
Relativní kontraindikace	Zvýšený nitrolební tlak Plicní hypertenze Dlouhá anestézie (> 6 hodin) První trimestr těhotenství* Vysoké riziko pooperační nauzey a zvracení
Domnělé relativní kontraindikace (nutnost dalšího výzkumu)	Riziko ischemie myokardu

* Založeno na teoretickém (avšak neprověřeném) škodlivém účinku.

Oxid dusný

Má ještě roli v moderní anesteziologii / a v medicíně vůbec?

Užití jen na vlastní nebezpečí!!!



Děkuji za pozornost