

## ANESTEZJOLOGIA/MEDYCYNA BÓLU

## Znieczulenie ogólne a trudności w nauce

**Źródło:**

Wilder RT, Flick RP, Sprung J, et al. Early exposure to anesthesia and learning disabilities in a population-based birth cohort. *Anesthesiology*. 2009;110(4):796-804; doi: 10.1097/01.anes.0000344728.34332.5d

**PICO**

**Pytanie:** Jakie jest ryzyko wystąpienia trudności w nauce u dzieci, u których zastosowano znieczulenie ogólne do 4 roku życia?

**Rodzaj zagadnienia:**

Szkodliwość/przyczynowość

**Projekt badania:**

Retrospektywne badanie kohortowe obejmujące dzieci od chwili urodzenia

Badacze z Mayo Clinic w Rochester w stanie Minnesota podjęli próbę ustalenia, czy leki znieczulające mogą niekorzystnie wpłynąć na rozwój małych dzieci. Retrospektywnie zbadali związek między ekspozycją na leki przeznaczone do znieczulenia ogólnego, do którego doszło przed 4 rokiem życia, a rozwojem trudności w nauce w wybranej z ogólnej populacji grupie dzieci urodzonych między 1976 a 1982 rokiem w okręgu Olmstead w stanie Minnesota, które zamieszkiwały tam do 5 roku życia.

Dokonano przeglądu kartoteki Rochester Epidemiology Project, która zawiera dokumentację wszystkich procedur medycznych i chirurgicznych wykonanych we wszystkich ośrodkach medycznych w Rochester. W celu identyfikacji dzieci mających trudności w nauce czytania, pisania oraz matematyki (> 1,75 odchylenia standardowego [SD] poniżej przewidywanego wskaźnika standardowego) wykorzystano dokumentację szkolną. Dokumentację medyczną dzieci śledzono do czasu rozpoznania trudności w nauce, opuszczenia okręgu lub osiągnięcia wieku 19 lat. Z grupy wybrano wszystkie dzieci, u których zastosowano znieczulenie ogólne z dowolnego powodu przed ukończeniem 4 roku życia oraz wyodrębniono dane na temat wieku dziecka w momencie ekspozycji, rodzaju i czasu trwania znieczulenia.

Spośród 8548 dzieci urodzonych w okręgu Olmstead 5548 nadal tam mieszkało w wieku 5 lat. Dziewiętnaścioro dzieci z ciężkim upośledzeniem umysłowym wykluczono z badania, zaś rodzice 342 dzieci odmówili udziału w badaniu. Wśród pozostałych 5357 dzieci 593 otrzymało znieczulenie ogólne przed ukończeniem 4 roku życia (449 jednokrotnie, 100 dwukrotnie, a 44 trzy i więcej razy), u pozostałych 4464 nie stosowano leków znieczulających. U dzieci, które przebyły znieczulenie ogólne, występowało zdecydowanie większe prawdopodobieństwo występowania mniejszej masy urodzeniowej, przedwczesnego porodu oraz płci męskiej. Te trzy zmienne uwzględniono w analizie wieloczynnikowej. Dziewięćdziesiąt procent dzieci poddano działaniu halotanu i podtlenu azotu, natomiast u 9% zastosowano ketaminę. Skumulowana częstość występowania trudności w nauce do 19 roku życia we wszystkich grupach wyniosła 20,5%. Ta częstość u dzieci niepoddanych ekspozycji wyniosła 20%, przy jednokrotnym narażeniu 20,4%, zaś przy wielokrotnej ekspozycji 35,1%. Jednokrotne narażenie na znieczulenie ogólne nie wiązało się ze zwiększeniem ryzyka pojawienia się trudności w nauce, natomiast iloraz zagrożeń dla trudności w nauce wyniósł 1,59 u dzieci, które otrzymały dwa leki znieczulające oraz 2,6 u dzieci, u których zastosowano trzy lub więcej leków. Ryzyko wystąpienia trudności w nauce zwiększało się wraz z wydłużaniem skumulowanego czasu ekspozycji na znieczulenie.

Autorzy pracy, analizując związek między zastosowaniem znieczulenia ogólnego przed 4 rokiem życia a trudnościami w nauce, wykazali istnienie zależności wyniku od dawki, ale nie twierdzili, że chodzi tutaj o związek przyczynowo-skutkowy. Ekspozycja może być po prostu wykładnikiem innych niezidentyfikowanych czynników mających udział w powstawaniu trudności w nauce, ale nie można wykluczyć wystąpienia potencjalnych działań niepożądanych na skutek powtarzającego się narażenia na znieczulenie ogólne.

**Komentarz****Eugene'a B. Freida, MD, FAAP**

Nemours Children's Clinic and University of Florida College of Medicine, Jacksonville, FL

Dr Freid deklaruje brak jakichkolwiek powiązań finansowych mogących wpłynąć na niniejszy komentarz. Komentarz nie omawia produktu/urządzenia dostępnego na rynku, niedopuszczonego do stosowania ani będącego przedmiotem badań.

Narażenie na różnorodne leki uspokajające i znieczulenie ogólne w klinicznie istotnych stężeniach może spowodować rozległe zwyrodnienie tkanki nerwowej rozwijającego się mózgu młodych zwierząt spowodowane apoptozą.<sup>1</sup> Takie środki, jak benzodiazepiny, ketamina, wziewne substancje znieczulające, barbiturany, wodzian chloralu oraz propofol mają właściwości albo antagonisty receptora N-metylo-D-asparaginianowego (N-methyl-D-aspartate, NMDA), albo agonisty receptora dla kwasu  $\gamma$ -aminomasłowego (gamma-aminobutyric acid, GABA). Ekspozycja osesków szczyrzych na działanie izofluranu prowadziła do znacznych zmian zwyrodnieniowych w tkance nerwowej wielu struktur mózgowych, w tym hipokampa oraz kory nowej (neopaliałnej).<sup>2</sup> W neuronach kory nerwowej naczelnych ketamina indukuje zmiany neurotoksyczne.<sup>3</sup>

Okno wzmożonej podatności na działanie tych środków zbiega się z okresem rozwojowym synaptogenezy, czyli szybkiego wzrostu mózgu. U myszy i szczurów odbywa się to głównie po urodzeniu, ale u ludzi ten okres rozciąga się od około połowy ciąży do kilku lat po urodzeniu. Znaczenie wspomnianych wyżej spostrzeżeń dla ludzkiego płodu i niemowlęcia budzi duże kontrowersje. Czy dawka leku oraz czas narażenia w badaniach na zwierzętach mają odniesienie do zastosowania klinicznego tych środków u ludzi?<sup>4</sup> Prezentowana praca dostarcza prowokacyjnych informacji uzyskanych u ludzi na temat zależności od dawki związku między narażeniem na leki znieczulające zastosowane u dzieci do 4 roku życia a wystąpieniem trudności w nauce. Nadal nie wiadomo, czy te trudności są odpowiednią zmienną określającą skutek zdrowotny, zaś autorzy pracy przyznają, że ma ona kilka ograniczeń, w tym prawdopodobieństwo, że wielokrotnie stosowane le-

ki znieczulające mogą być bardziej wyznacznikiem niż przyczyną wystąpienia trudności w nauce.

Kalkman prowokacyjnie opublikował w tym samym wydaniu *Anesthesiology* pilotażowe badanie, w którym wykazał różnicę w występowaniu zaburzeń zachowania ocenianych na podstawie standaryzowanego kwestionariusza u dzieci, które przeżyły zabieg urologiczny przed ukończeniem 2 lat w porównaniu z dziećmi operowanymi po 2 roku życia.<sup>5</sup>

Jeśli stwierdzi się ponad wszelką wątpliwość, że leki uspokajające i służące do znieczulenia ogólnego indukują zmiany zwyrodnieniowe w tkance nerwowej, należy opóźnić planowe zabiegi operacyjne wymagające znieczulenia ogólnego do czasu całkowitego ukończenia procesu synaptogenezy w wieku 2-3 lat. Rodzice otrzymywali by poradę na temat czasu wykonania

planowego zabiegu operacyjnego oraz częstszego wyboru znieczulenia miejscowego niż ogólnego w przypadku zabiegów w trybie pilnym. Istnieje również konieczność ponownej oceny zastosowania leków blokujących receptory dla N-metylo-D-asparagianu oraz pobudzających receptory dla kwasu  $\gamma$ -aminomasłowego w przedłużonej sedacji na oddziałach intensywnej opieki medycznej. Food and Drug Administration uruchomiła niedawno pierwszą fazę projektu Safekids (SAFeTy of Key Inhaled and intravenous DrugS) w celu zapewnienia wstępnych funduszy dla dalszych badań klinicznych, aby umożliwić lekarzom i rodzicom, dobrze poinformowanym w kwestii bezpieczeństwa znieczulenia ogólnego, udzielanie świadomej zgody na anestezję.

**Słowa kluczowe:**

znieczulenie, trudności w uczeniu, leki znieczulające

**Piśmiennictwo**

1. Olney JW. *Brain Pathol.* 2002; 12: 488-498.
2. Jevtovic-Todorovic V, et al. *J Neurosci.* 2003;23: 876-882.
3. Slikker W, et al. *Toxicol Sci.* 2007;98:145-158.
4. Loepeke AW, et al. *Anesth Analg.* 2008;106: 1681-1707.
5. Patel P, et al. *Anesth.* 2009; 110: 703-707.

Artykuł ukazał się oryginalnie w AAP Grand Rounds Vol. 22, No. 4, October 2009, p. 42: Anesthesia Exposure and Learning Disabilities, wydawanym przez American Academy of Pediatrics (AAP). Polska wersja publikowana przez Medical Tribune Polska. AAP i Medical Tribune Polska nie ponoszą odpowiedzialności za nieścisłości lub błędy w treści artykułu, w tym wynikające z tłumaczenia z angielskiego na polski. Ponadto AAP i Medical Tribune Polska nie popierają stosowania ani nie ręką (bezpośrednio lub pośrednio) za jakość ani skuteczność jakichkolwiek produktów lub usług zawartych w publikowanych materiałach reklamowych. Reklamodawca nie ma wpływu na treść publikowanego artykułu.

## Pytania

**1.** Siedemnastoletnia dziewczyna zgłosiła się do lekarza na wizytę kontrolną po sześciu latach od zakończenia leczenia z powodu nowotworu złośliwego. Obawiała się o swoją płodność. Największe ryzyko wystąpienia żeńskiej niepłodności stwarza następująca metoda leczenia nowotworu:

- a. Resekcja kości
- b. Napromienianie klatki piersiowej
- c. Stosowanie cyklofosfamidu
- d. Stosowanie dekadronu
- e. Stosowanie czynnika stymulującego kolonie granulocytów

**2.** Osiemnastomiesięczny chłopiec został przyjęty na oddział pomocy doraźnej z powodu kaszlu trwającego jeden dzień. Podczas osłuchiwania klatki piersiowej stwierdzono rozszpane świsty. Na podstawie danych pochodzących z badania Mathewsa i wsp. należy określić, który z niżej wymienionych czynników najlepiej prognozuje wykrycie zapalenia płuc na zdjęciu radiologicznym klatki piersiowej.

- a. Ogniskowe trzeszczenia słyszalne podczas osłuchiwania klatki piersiowej
- b. Ogniskowe ściszenie szmerów oddechowych podczas osłuchiwania klatki piersiowej
- c. Astma oskrzelowa w wywiadzie
- d. Przyspieszony oddech
- e. Ciężota ciała > 38°C

**3.** Siedmioletnia dziewczynka zgłosiła się do lekarza po rozpoznaniu u niej trudności w czytaniu. Który z niżej wymienionych czynników wiąże się z największym ryzykiem rozwoju występujących u niej zaburzeń?

- a. Wiek
- b. Płeć żeńska
- c. Znieczulenie ogólne przeprowadzone w wieku 5 lat i trwające godzinę
- d. Znieczulenie miejscowe przeprowadzone w celu nastawienia złamanej kości promieniowej
- e. Trzykrotne zastosowanie znieczulenia ogólnego w pierwszym roku życia

Prawidłowe odpowiedzi zamieszczono na str. 119