

Wpływ znieczulenia z użyciem techniki niskich przepływów na funkcję nerek chorych poddawanych wcześniej nefrotoksycznej chemioterapii przeciwnowotworowej

The influence of low flow anaesthesia on renal function in cancer patients previously treated with nephrotoxic chemotherapeutic agents

Maria Wujtewicz¹, Wioletta Sawicka¹, Wojciech Wenski², Andrzej Marciniak¹,
Magdalena A. Wujtewicz¹, Piotr Stepnowski³, Paweł Twardowski¹, Anna Dylczyk-Sommer¹,
Radosław Owczuk¹

¹Klinika Anestezjologii i Intensywnej Terapii, Gdański Uniwersytet Medyczny
²Oddział Anestezjologii i Intensywnej Terapii, Wojewódzki Szpital Zespolony w Elblągu
³Zakład Analizy Środowiska, Wydział Chemii, Uniwersytet Gdański

Abstract

Background. The aim of this study was to assess renal morbidity, associated with the use of low flow anaesthesia (LFA), in cancer patients previously treated with nephrotoxic chemotherapeutic agents.

Methods. Seventy-five patients, aged 30–70 years, scheduled for elective surgery, were randomly allocated to three groups: Group A included those patients who had received nephrotoxic chemotherapeutic agents (cisplatin, carboplatin, methotrexate or cyclophosphamide) within 90 days before surgery, and who were anaesthetised with low flow (0.8–1 L min⁻¹) air-oxygen-sevoflurane (1–3 MAC) anaesthesia; Group B included similar patients who received high flow (6 L min⁻¹) anaesthesia. Non-cancer patients receiving low flow anaesthesia served as controls. Blood was sampled for serum creatinine, BUN, cystatin C, and electrolytes (Na⁺, K⁺, Cl⁻, Ca²⁺, P³⁺, Mg²⁺) before anaesthesia, and one, three and five days after.

Results. There were no statistically significant differences between the groups.

Conclusions. The use of low flow sevoflurane anaesthesia is not associated with an increased risk of nephrotoxicity in those previously exposed to nephrotoxic chemotherapeutic agents.

Key words: anaesthesia, methods, low flow; anaesthetics, volatile, sevoflurane; chemotherapy, complications, nephrotoxicity

Słowa kluczowe: anestezja, metody, niskie przepływy; anestetyki, wziewne, sewofluran; chemioterapia, powikłania, nefrotoksyczność

We współczesnej anestezjologii, podobnie jak w innych dziedzinach medycyny, obserwuje się tendencję do ograniczania kosztów oraz zmniejszania niekorzystnego oddziaływania prowadzonej działalności leczniczej na środowisko naturalne. Przejawem tej tendencji jest technika

znieczulenia ogólnego z zastosowaniem niskich przepływów świeżych gazów (LFA, *Low Flow Anaesthesia*). Oprócz oszczędności wynikających ze zmniejszenia użycia środków anestetycznych ma ona inne zalety — pozwala na mniejszą utratę ciepła i poprawę stopnia nawilżenia mieszaniny

oddechowej. Niestety, nie jest pozbawiona potencjalnych wad. Jedną z nich jest konieczność posiadania odpowiedniej jakości sprzętu umożliwiającego dokładne monitorowanie stężeń stosowanych gazów i zabezpieczenie chorego przed zwrotnym wdychaniem CO₂. Inną wadą jest generowanie w układzie oddechowym potencjalnie toksycznych związków chemicznych, powstających z reguły w wyniku reakcji stosowanej pary anestetycznej z pochłaniaczem CO₂. Do substancji tych zalicza się tlenek węgla (który powstaje głównie przy używaniu desfluranu) [1, 2] oraz tzw. związek A (eter pentafluoroizopropenylo-*fluorometylowy*), powstający w przypadku stosowania sewofluranu [3]. Substancja ta ma budowę eteru i działa nefrotoksycznie, wykazując szczególnie powinowactwo do cewki proksymalnej nefronu.

Dane z piśmiennictwa nie pozwalają na dokładną ocenę klinicznych następstw stosowania LFA, mimo udowodnionego działania nefrotoksycznego, wyrażonego zwiększonym wydalaniem z moczem substancji będących wskaźnikami uszkodzenia cewek nerkowych. Bardzo niewiele jest danych na temat nefrotoksyczności tej metody znieczulenia u chorych z nerkami uszkodzonymi jeszcze przed operacją. Szczególną grupę stanowią osoby, które przeszły nefrotoksyczną chemioterapię z powodu choroby nowotworowej. Do leków onkologicznych uszkadzających nerki należą cisplatylna, karboplatyna, oksaliplatyna, cyklofosfamid, ifosfamid i metotreksat. Wydaje się, że chorzy, którzy leczeni byli tymi chemioterapeutykami są szczególnie narażeni na nefrotoksyczne działanie związku A tworzącego się w czasie znieczulenia z użyciem techniki niskich przepływów. Wynika to z identycznego miejsca działania substancji toksycznych (związku A i chemioterapeutyków), jakim jest cewka proksymalna.

Celem pracy jest ocena wpływu znieczulenia z użyciem techniki niskich przepływów na funkcję nerek u chorych poddawanych wcześniejszej nefrotoksycznej chemioterapii przeciwnowotworowej.

METODYKA

Po uzyskaniu zgody Niezależnej Komisji Bioetycznej do Spraw Badań Naukowych przy Akademii Medycznej w Gdańsku — obecnie Gdański Uniwersytet Medyczny (GUMed) — do badań włączono chorych poddawanych operacjom w klinikach zabiegowych GUMed i oddziałach zabiegowych Wojewódzkiego Szpitala Zespołowego w Elblągu.

Zastosowano następujące kryteria włączenia: wiek 30–70 lat, płeć dowolna, przebyta chemioterapia przeciwnowotworowa z użyciem nefrotoksycznych chemioterapeutyków (cisplatylna/karboplatyna i/lub metotreksat i/lub cyklofosfamid), której zakończenie miało miejsce nie później niż 90 dni przed dniem znieczulenia (kryterium dla grup po chemioterapii przeciwnowotworowej).

Kryteria wyłączenia stanowiły: brak zgody na udział w badaniach, przewlekła choroba nerek, stan po przeszczepieniu nerki, tubulopatia lub glomerulopatia zdiagnozowana przed rozpoczęciem chemioterapii przeciwnowotworowej. Wyłączano również chorych, u których stosowano nefrotoksyczne leki przeciwdrobnoustrojowe w okresie okołoperacyjnym (aminoglikozydy, wankomycyna, amfoterycyna B), chorych poddawanych operacjom czy zabiegom przebiegającym z zamykaniem tętnic nerkowych lub aorty, a także tych, u których w czasie zabiegu, bądź do 24 godzin przed operacją, wykonywano angiografię śródoperacyjną. Dodatkowe kryteria wyłączenia stanowiły: zajęcie nerki i dróg moczowych przez proces nowotworowy (jeśli przyczyniał się do występowania zaburzeń odpływu moczu), kłębuszkowe zapalenie nerek, zespół nerczycowy i uropatia refleksowa, bądź zaporowa w wywiadzie, znieczulenie ogólne w ciągu tygodnia przed badaniem, operacja krótsza niż 3 godziny (wykluczenie *a posteriori*).

Celem oceny funkcji nerek i następstw potencjalnego uszkodzenia kanalików nerkowych w postaci dyselektroliemii u chorych oznaczano w surowicy stężenia kreatyniny, azotu mocznika (BUN, *Blood Urea Nitrogen*), cystatyny C, jonów: Na, K, Cl, Ca, P, Mg. Pomiary wykonywano przed rozpoczęciem znieczulenia ogólnego oraz w 1., 3. i 5. dobie po operacji.

Chorych podzielono na 3 równoliczne grupy: A — chorzy po nefrotoksycznej chemioterapii, znieczuleni techniką LFA, B — chorzy po nefrotoksycznej chemioterapii, znieczuleni techniką dużych przepływów, C — chorzy nieleczeni cytostatykami, znieczuleni techniką LFA.

Chorzy byli premedykowani estazolamem w dawce 2 mg w dniu poprzedzającym badanie, podawanym doustnie w godzinach wieczornych, a w dniu zabiegu około godziny przed rozpoczęciem znieczulenia otrzymywali midazolam (0,1–0,2 mg kg⁻¹ doustnie). Wprowadzenie do znieczulenia odbywało się przy użyciu tiopentalu (4–5 mg kg⁻¹), wekuronium (0,1 mg kg⁻¹) i fentanylu (0,05–0,1 mg). Znieczulenie podtrzymywano sewofluranem oraz fentanylem i wekuronium. Przepływ świeżych gazów (O₂ z powietrzem w stosunku 1:1 oraz sewofluran w dawce 1–3 MAC) zależał od przynależności do grupy i wynosił: w grupie A i C 0,8–1 L min⁻¹, w grupie B — 6 L min⁻¹.

W sytuacjach, kiedy dochodziło do obniżenia SAP, przyspieszano wlew krystaloidów i podawano efedrynę. W przypadkach podwyższenia ciśnienia zwiększane było stężenie anestetyku wziewnego i podawany urapidyl, celem uzyskania wartości SAP ≤ 140 mm Hg. W przypadku wartości diurezy godzinowej 0,5 mL kg⁻¹ h⁻¹ podawano furosemid w dawce 5–10 mg.

Znieczuleń dokonywano przy użyciu aparatów przystosowanych do stosowania techniki LFA. Korzystano z po-

chlaniaczy zawierających wapno sodowane, które było zmieniane przed każdym znieczuleniem.

Uzyskane wyniki poddawano analizie statystycznej. Normalność rozkładu danych sprawdzano przy użyciu testu W Shapiro i Wilka. Do porównania danych użyto testu ANOVA. Dane w skali nominalnej porównywano za pomocą testu χ^2 lub dokładnego testu Fishera. Za znamienne przyjęto wartość $p < 0,05$.

WYNIKI

Badaniami objęto łącznie 75 chorych. Oceniane grupy nie różniły się istotnie w zakresie wieku, masy ciała, płci, kryteriów stanu fizycznego według skali ASA i czasu trwania znieczulenia (tab. 1).

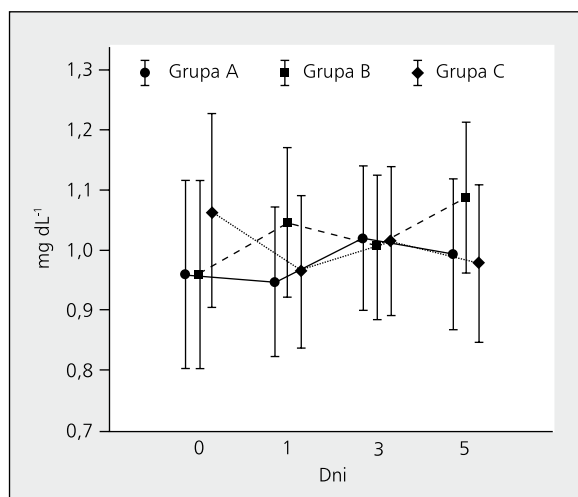
W grupach A i B chorzy operowani byli najczęściej z powodu nowotworu złośliwego wątroby i raka jajnika, w grupie C — z powodu raka głowy lub szyi (tab. 2). Cisplatynę stosowano u 19 chorych z grupy A i 8 z grupy B, podczas gdy oksaliplatynę i 5-fluorouracyl u 6 chorych z grupy A i 7 z grupy B.

Wartości stężeń kreatyniny w surowicy chorych w badanych punktach pomiarowych nie wykazywały istotnych różnic między grupami, nie stwierdzono też istotnych różnic wewnątrzgrupowych (ryc. 1). Podobne wyniki uzyskano, oceniając zmiany stężeń BUN (ryc. 2) i cystatyny C (ryc. 3) przed znieczuleniem i w kolejnych dobach pooperacyjnych.

W żadnym przypadku nie odnotowano też istotnych różnic w zakresie stężeń badanych jonów w surowicy krwi znieczulanych chorych (tab. 3).

DYSKUSJA

Najbardziej istotną informacją uzyskaną w wyniku przeprowadzonego badania jest brak istotnych różnic w zakresie stężeń wykładników funkcji nerek w okresie pooperacyjnym u osób znieczulanych techniką LFA z użyciem sewofluranu, które przeszły nefrotoksyczną chemioterapię z powodu choroby nowotworowej.



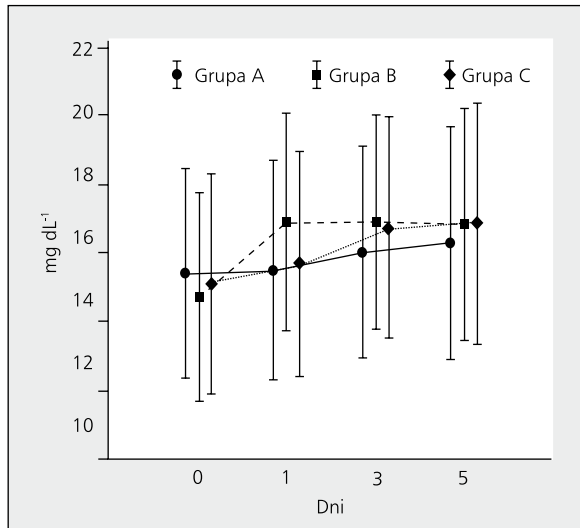
Rycina 1. Zmiany stężeń kreatyniny w surowicy badanych chorych (\bar{x} i 95% przedziały ufności średnich)

Tabela 1. Charakterystyka demograficzna badanych chorych ($\bar{x} \pm SD$)

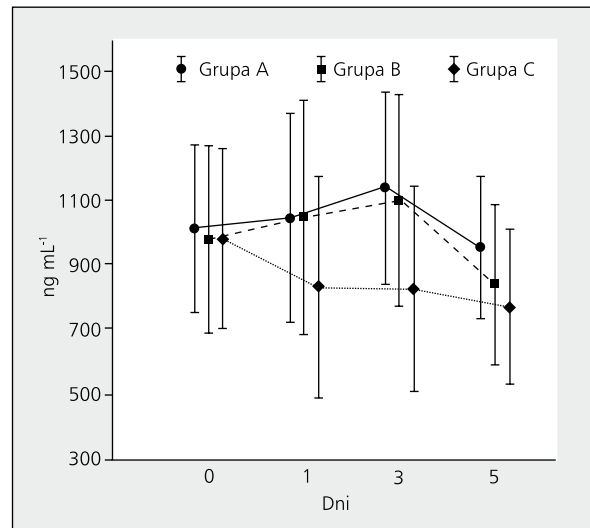
	Grupa A (n = 25)	Grupa B (n = 25)	Grupa C (n = 25)	p
Wiek (lata)	51,7 ± 14,6	53,9 ± 15,3	57,1 ± 7,9	0,55
Płeć K/M	14/11	13/12	10/15	0,72
Masa ciała (kg)	65,5 ± 12,9	65,8 ± 11,9	66,1 ± 11,4	0,98
ASA II/ASA III	19/6	21/4	20/5	0,73
Czas znieczulenia (h)	3,84 ± 0,94	4,18 ± 1,11	4,65 ± 1,64	0,24

Tabela 2. Rodzaj choroby nowotworowej u chorych poddawanych chemioterapii (grupa A i B) lub nie (grupa C)

Rozpoznanie	Grupa A (n = 25)	Grupa B (n = 25)	Grupa C (n = 25)
Rak jajnika	7	6	—
Rak jądra (w tym guz przerzutowy do płuc)	5 (1)	4	—
Rak płuca	4	4	—
Nowotwór złośliwy wątroby	6	7	—
Rak trzustki	3	3	3
Rak przełyku	—	—	3
Rak głowy i szyi (włączając raka krtani)	—	1	19



Rycina 2. Zmiany stężeń azotu mocznika (BUN) w surowicy badanych chorych (\bar{x} i 95% przedziały ufności średnich)



Rycina 3. Zmiany stężeń cystatyniny C w surowicy badanych chorych (\bar{x} i 95% przedziały ufności średnich)

Tabela 3. Zmiany stężeń elektrolitów w surowicy badanych chorych ($\bar{x} \pm SD$)

Grupa	Elektrolity					p
	Doba 0.	Doba 1.	Doba 3.	Doba 5.		
A	139 ± 3,8	139 ± 3,3	141 ± 5,3	141 ± 5,9	NS	
B	139 ± 5,9	142 ± 4,8	142 ± 3,7	142 ± 5,3		
C	139 ± 3,1	140 ± 5,3	139 ± 4,2	140 ± 4,7		
Potas (mEq L ⁻¹)						
A	4,1 ± 0,6	4,0 ± 0,8	4,0 ± 0,6	4,1 ± 0,6	NS	
B	4,2 ± 0,5	4,1 ± 0,6	3,9 ± 0,5	3,9 ± 0,5		
C	4,1 ± 0,4	3,9 ± 0,6	4,1 ± 0,4	4,1 ± 0,5		
Chlorki (mEq L ⁻¹)						
A	99 ± 3,8	99 ± 3,3	102 ± 6,2	101 ± 5,5	NS	
B	100 ± 7,0	102 ± 4,8	103 ± 3,9	102 ± 4,3		
C	100 ± 5,3	100 ± 5,3	100 ± 6,0	100 ± 4,7		
Wapń całkowity (mg dL ⁻¹)						
A	8,4 ± 0,9	8,3 ± 1,1	8,2 ± 1,6	8,5 ± 1,1	NS	
B	8,1 ± 1,0	7,8 ± 0,9	8,2 ± 0,9	8,3 ± 1,1		
C	8,2 ± 1,3	8,4 ± 1,1	8,6 ± 1,2	8,5 ± 1,2		
Magnez (mg dL ⁻¹)						
A	1,9 ± 0,5	1,9 ± 0,5	1,8 ± 0,3	1,9 ± 0,4	NS	
B	1,9 ± 0,3	1,8 ± 0,4	1,8 ± 0,5	1,8 ± 0,5		
C	2,2 ± 0,3	1,9 ± 0,3	1,9 ± 0,4	1,8 ± 0,4		
Fosforany (mg dL ⁻¹)						
A	3,4 ± 0,4	3,4 ± 0,5	3,3 ± 0,3	3,4 ± 0,3	NS	
B	3,5 ± 0,4	3,5 ± 0,6	3,5 ± 0,7	3,4 ± 0,8		
C	3,4 ± 0,6	3,3 ± 0,4	3,2 ± 0,6	3,2 ± 0,3		

Znieczulenie techniką niskich przepływów jest coraz częściej, wręcz rutynowo, stosowaną metodą znieczulenia ogólnego. Zwiększone zainteresowanie tym sposobem anestezji wynika głównie z przyczyn ekonomicznych, pozwala on bowiem na zmniejszenie zużycia wziewnych środków anestetycznych, a tym samym zmniejszenie kosztów znieczulenia [4]. Innym, pozytywnym aspektem stosowania LFA jest zmniejszenie skażenia sal operacyjnych i środowiska naturalnego stosowanymi anestetykami wziewnymi. Niestety, mimo wymienionych zalet, LFA nie jest pozbawiona wad i niesie ze sobą ryzyko wystąpienia działań ubocznych. Nieumiejętne jej stosowanie może powodować hipoksję, hiperkardię i kumulację toksycznych gazów, takich jak metan, wodór, aceton czy tlenek węgla [5, 6]. Zasadniczym działaniem niepożądanym jest też potencjalna toksyczność produktów rozpadu anestetyków w pochłaniaczach CO₂. W przypadku sewofluranu, takim produktem rozpadu jest eterowy związek A, którego powstawaniu sprzyja podwyższona temperatura i recyrkulacja gazów w układzie oddechowym aparatu do znieczulenia oraz stosowanie pochłaniaczy barowych CO₂ [7, 8].

Haloalkeny, w tym związek A, działają szkodliwie na nerki, przede wszystkim na część proksymalną cewki nefronu. W tym samym miejscu dochodzi do uszkodzenia struktur nefronu w wyniku działania nefrotoksycznych chemioterapeutyków stosowanych w leczeniu choroby nowotworowej [9, 10, 11]. Powstaje zatem pytanie, czy u osób, które z powodu leczenia przeciwnowotworowego były narażone na wcześniejsze uszkodzenie nerek, zastosowanie potencjalnie nefrotoksycznego znieczulenia będzie powodowało pogorszenie czynności nerek i wtórne do tej sytuacji zaburzenia elektrolitowe?

Analiza uzyskanych wyników nie wykazała różnic między grupami w zakresie badanych parametrów biochemicznych surowicy. Nie odnotowano również istotnych różnic wewnątrzgrupowych. W zakresie zmian stężeń elektrolitów zauważalna była tendencja do zwiększania się poziomu sodu i chlorków w grupie A, ale nie był on istotny. Należy go raczej wiązać ze stale jeszcze obecnym nadużywaniem roztworów izotonicznych chlorku sodowego w okresie pooperacyjnym.

W opublikowanej w ostatnim czasie pracy badano wpływ sewofluranu stosowanego techniką LFA na czynność nerek wyrażoną między innymi zmianami stężeń kreatyniny i azotu mocznika w 1., 2. i 3. dobie po znieczuleniu. Zaobserwowano niewielkie, choć istotne zwiększenie stężenia obydwu badanych parametrów, ale dotyczył on również chorych znieczulanych całkowicie dożylnie przy użyciu propofolu. Dodatkowo stężenia BUN i kreatyniny, choć uległy podwyższeniu, to nadal mieściły się w zakresie wartości referencyjnych [12]. W innych, starszych badaniach,

nie odnotowywano zmian stężeń kreatyniny i mocznika w surowicy, nawet przy długotrwałej ekspozycji na sewofluran stosowany techniką LFA [7, 13].

W prezentowanym badaniu do oceny funkcji nerek użyto najnowocześniejszego markera biochemicznego, jakim jest stężenie cystatyny C w surowicy chorych. Metoda ta jest szeroko stosowana, również w ocenie wydolności lub stopnia niewydolności nerek, zarówno w okresie okołoperacyjnym [14], jak i podczas intensywnej terapii [15]. Brak jednak danych w piśmiennictwie na temat wykorzystania tego białka w określaniu potencjalnej nefrotoksyczności LFA. U badanych chorych nie zaobserwowano istotnych zmian stężeń cystatyny C, choć zwraca uwagę fakt, iż średnie wartości jej stężeń sprzed znieczulenia były stosunkowo duże (ok. 1000 ng mL⁻¹), w kontekście górnych wartości referencyjnych podawanych przez piśmiennictwo (980 ng mL⁻¹). Interpretację uzyskanych wyników badań utrudnia fakt zróżnicowanych górnych limitów stężenia białka (np. 1400 µg mL⁻¹) spotykanych w literaturze przedmiotu [16]. Ważniejsza wydaje się jednak dynamika zmian stężeń cystatyny C w przebiegu badania, a ta była niewielka i nieistotna. Można więc przyjąć, że stosowane znieczulenie, niezależnie od grupy chorych, nie wpływa znamienne na funkcję nerek.

WNIOSKI

1. Znieczulenie sewofluranem z użyciem techniki niskich przepływów nie powoduje istotnych zmian stężeń biochemicznych wykładników funkcji nerek oraz zmian stężeń elektrolitów w surowicy krwi chorych poddawanych nefrotoksycznej chemioterapii przeciwnowotworowej.
2. Znieczulenie ogólne z użyciem techniki niskich przepływów (LFA) jest bezpieczne u chorych poddawanych wcześniejszej nefrotoksycznej chemioterapii przeciwnowotworowej.

Maria Wujtewicz

*Katedra i Klinika Anestezjologii i Intensywnej Terapii
Gdański Uniwersytet Medyczny
ul. Dębinki 7, 80-211 Gdańsk
e-mail: mwuj@gumed.edu.pl*

Otrzymano: 9.12.2011 r.

Przyjęto do druku: 8.03.2012 r.

Piśmiennictwo

3. Nasr V, Emmanuel J, Deutsch N, et al.: Carbon monoxide re-breathing during low-flow anaesthesia in infants and children. *Br J Anaesth* 2010; 105: 836–841.
4. Fan SZ, Lin YW, Chang WS, Tang CS: An evaluation of the contributions by fresh gas flow rate, carbon dioxide concentration and desflurane partial pressure to carbon monoxide concentration during low fresh gas flows to a circle anaesthetic breathing system. *Eur J Anaesthesiol* 2008; 25: 620–626.

5. Yamakage M, Takahashi K, Takahashi M, Satoh JI, Namiki A: Performance of four carbon dioxide absorbents in experimental and clinical settings. *Anaesthesia* 2009; 64: 287–292.
6. Ryu HG, Lee JH, Lee KK, et al.: The effect of low fresh gas flow rate on sevoflurane consumption. *Korean J Anesthesiol* 2011; 60: 75–77.
7. Kruszyński Z: *Wstrząs septyczny. Znieczulenie z użyciem małych przepływów*. PZWL, Warszawa 2006.
8. Baum JA: Low-flow anesthesia: theory, practice, technical preconditions, advantages, and foreign gas accumulation. *J Anesth* 1999; 13: 166–174.
9. Bito H, Ikeda K: Renal and hepatic function in surgical patients after low-flow sevoflurane or isoflurane anesthesia. *Anesth Analg* 1996; 82: 173–176.
10. Fang ZX, Kandel L, Laster MJ, Ionescu P, Eger EI: Factors affecting production of compound A from the interaction of sevoflurane with Baralyme and soda lime. *Anesth Analg* 1996; 82: 775–781.
11. Stefanowicz J, Owczuk R, Iżycka-Świeszewska E, Rückemann-Dziurdzińska K, Balcerska A: Nephrotoxicity of platinum derivatives in children — a review of the literature. *Contemporary Oncology* 2011; 15: 74–79.
12. Stefanowicz J, Owczuk R, Sierota D, Kaczorowska-Hań B, Balcerska A: Does antineoplasm treatment decrease the glomerular filtration rate in children? *Kidney Blood Press Res* 2009; 32: 194–199.
13. Perazella MA, Moeckel GW: Nephrotoxicity from chemotherapeutic agents: clinical manifestations, pathobiology, and prevention/therapy. *Semin Nephrol* 2010; 30: 570–581.
14. Sahin SH, Cinar SO, Paksoy I, Sut N, Oba S: Comparison between low flow sevoflurane anesthesia and total intravenous anesthesia during intermediate-duration surgery: effects on renal and hepatic toxicity. *Hippokratia* 2011; 15: 69–74.
15. Eger EI 2nd, Gong D, Koblin DD, et al.: Dose-related biochemical markers of renal injury after sevoflurane versus desflurane anesthesia in volunteers. *Anesth Analg* 1997; 85: 1154–1163.
16. Eilers H, Liu KD, Gruber A, Niemann CU: Chronic kidney disease: implications for the perioperative period. *Minerva Anesthesiol* 2010; 76: 725–736.
17. Kwon SH, Hyun J, Jeon JS, Noh H, Han DC: Subtle change of cystatin C, with or without acute kidney injury, associated with increased mortality in the intensive care unit. *J Crit Care* 2011; 26: 566–571.
18. Lassus J, Harjola VP, Sund R, et al.; for the FINN-AKVA Study group: Prognostic value of cystatin C in acute heart failure in relation to other markers of renal function and NT-proBNP. *Eur Heart J* 2007; 28: 1841–1847.