

# Курение как фактор риска интраоперационной тошноты и рвоты при операции кесарева сечения в условиях спинномозговой анестезии

А. М. Погодин<sup>1</sup>, Е. М. Шифман<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Родильный дом «Северсталь», г. Череповец;

<sup>2</sup>РУДН, ФПК МР, кафедра анестезиологии и реаниматологии, Москва

## Smoking as a risk factor of intraoperative nausea and vomiting in parturients undergone cesarean section under spinal anesthesia

A. M. Pogodin<sup>1</sup>, E. M. Shifman<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Maternity Hospital "SeverStal", Cherepovets;

<sup>2</sup>People's Friendship University of Russia, Faculty of refresher training for health care professionals, Department of anesthesiology and resuscitation, Moscow

Представлены данные ретроспективного исследования связи курения с возникновением интраоперационной тошноты и рвоты (ИОТР) у 135 женщин. Группа курящих женщин в выборке составила 21, группа некурящих – 114 случаев. При схожих антропометрических и акушерских характеристиках пациенток отмечено 22 эпизода ИОТР. Относительный риск ИОТР в группе курящих составил 1,21 (0,45; 3,21), что свидетельствует об отсутствии статистически значимого различия между группами по показателю ИОТР. *Ключевые слова:* интраоперационная тошнота и рвота, курение.

The goal of retrospective clinical study was to search and evaluate association between smoking and intraoperative nausea and vomiting (IONV) in parturients undergone cesarean section (CS) under spinal anesthesia (SA). One hundred thirty five women were enrolled. The group of smokers includes 21 patients while the group of non-smokers – 114 patients. Demographic and obstetric data has no statistically significant difference between the groups. IONV episodes occurred in 22 cases in both groups totally. Relative risk of IONV in smoking group was equaled 1,21 95%CI 0,45 to 3,21. This result suggests that there is no statistically and clinically significant difference in IONV incidence between smoking and non-smoking groups. *Key words:* smoking, intraoperative nausea and vomiting.

Одним из осложнений спинномозговой анестезии (СА) при операции кесарева сечения является интраоперационная тошнота и рвота (ИОТР) [1, 2]. При изучении факторов риска развития ИОТР выделяют анестезиологические причины (артериальная гипотония, нейроаксиальное и парентеральное введение опиоидов, вагусная гиперактивность) и неанестезиологические причины (хирургическая стимуляция, кровотечение, висцеральная боль, применение антибиотиков и утеротонических препаратов) [3]. Существует предположение, что ИОТР в большей степени подвержены некурящие пациенты [4].

Цель исследования: изучить связь развития ИОТР во время операции кесарева сечения в условиях СА с таким фактором, как курение.

### Материалы и методы

Ретроспективным методом была проанализирована выборка из 135 пациенток в возрасте от 17

до 43 лет, со сроком гестации от 36 до 42 недель, прооперированных впервые, в плановом порядке, без сопутствующей патологии, и получивших стандартную СА. Одним из условий включения в выборку являлось отсутствие антиэметических препаратов в составе премедикации. Другими критериями включения в исследование были соответствие физиологического статуса пациенток I–II классам по ASA и выполнение кесарева сечения в условиях СА.

В исследование были включены женщины, запланированные для родоразрешения операцией кесарева сечения. Критериями для исключения из исследования являлись: персистентная артериальная гипотония ниже 100 мм рт.ст. систолического давления, или снижение артериального давления на 20% от исходного уровня; необходимость двукратного введения вазопрессоров; сопутствующая экстрагенитальная патология; переход к общей анестезии; значительные изменения в плане операции или любые нарушения

протокола исследования, сделанные анестезиологом в интересах пациента.

Фактор курения оценивался как категориальная переменная («нет» и «да»). Вся процедура обработки данных была выполнена с использованием программного пакета Microsoft Office Excel 2007 и STATISTICA 6.0.

### Результаты и обсуждение

Средний возраст пациенток составил  $28,06 \pm 5,0$  лет. Статистически значимого различия между групповыми средними значениями возраста не наблюдалось ( $28,27 \pm 4,93$  в группе некурящих пациенток;  $26,9 \pm 5,37$  в группе курящих,  $p > 0,05$ ).

Оперативное вмешательство осуществлялось при сроке гестации  $39,3 \pm 1,16$  недели. Статистически достоверных различий средних значений срока гестации между группами не отмечалось. Также не было обнаружено статистически значимых различий между группами по средним показателям роста, массы тела женщин и исходного артериального давления. Оперативный доступ выполнялся из разреза по Пфаненштилю (27 случаев) и нижнесрединной лапаротомией (108 случаев). Средняя продолжительность операций составила  $27,75 \pm 8,32$  мин. Статистически достоверных различий между исследуемыми группами не наблюдалось. Таким образом, исследуемые группы были статистически однородны по возрастным и антропометрическим характеристикам.

У беременных в исследуемых группах ( $n=135$ ) операция и анестезия протекали без осложнений, значимых изменений гемодинамики не наблюдалось. У всех пациенток был достигнут адекватный уровень анестезии, развитие сенсорного блока было в пределах  $T_4-T_6$ . Для оценки границ сенсорного блока использовался «булавочный тест» и «термотест».

В проведенном исследовании ( $n=135$ ) наличие эпизодов ИОТР было зафиксировано в 22 случаях. Статистически значимого различия между группами по показателю ИОТР не наблюдалось (см. табл.)

#### Частота эпизодов ИОТР

Группа	Частота эпизодов ИОТР (%)
Курящие пациентки	$19,0 \pm 8,6$
Некурящие пациентки	$15,7 \pm 3,5$
Относительный риск ИОТР 1,21 (0,45; 3,21)	

По результатам многих исследований только несколько факторов риска являются независимыми предикторами ИОТР при оперативных вмешательствах [5, 6]. Так, упрощенная шкала Apfel С. и соавт. включает 4 фактора риска: женский пол, некурящие пациенты, тошнота и рвота или морская болезнь в анамнезе и потребность во внутривенном введении опиоидов [4]. Следует отметить, что, по мнению некоторых авторов, многие факторы, которые, как считалось, повышают риск ИОТР, на самом деле не являются независимыми факторами риска [5]. Возможно, это связано с тем, что изменение механизма действия фармакологических средств при анестезии у курящих до конца не изучено [7].

Что побудило нас искать связь между этими двумя явлениями? Анестезиологи хорошо знакомы с периоперационным влиянием курения табака. Хотя существует незначительное количество публикаций, которые отражают фармакологическое влияние курения [7], специфические аспекты анестезии известны еще меньше. И хотя о влиянии курения на ИОТР практически ничего не известно, курение предотвращает послеоперационную тошноту и рвоту [8, 9]. Этому есть разные объяснения, включая повышенный метаболизм летучих веществ посредством CYP2E1.

Все инородные субстанции, которые попадают в дыхательные пути или пищеварительный тракт, включая лекарственные препараты и составляющие еды (ксенобиотики), поглощаются метаболическими ферментами. Они располагаются преимущественно в печени и делают вышеописанные субстанции более водорастворимыми. Такие ферменты делятся на ферменты фазы 1 и ферменты фазы 2. Ферменты фазы 1 составляют ферменты цитохрома P450, ранее известного как фермент смешанной функции оксидазы, и превращают субстанции в водорастворимые. Изоферменты цитохрома P450 (CYP) – это семейство гемопротеинов, которые являются конечными оксидазами смешанной системы оксидазы на мембране эндоплазматического ретикулаума [10]. Настоящая система номенклатуры для различных CYP изоферментов представляет собой трехуровневую классификацию, основанную на молекулярной биологии: число и заглавная буква обозначают порядок аминокислот, а последнее число означает индивидуальный фермент, например CYP3A4. Буквы курсивом означают ген, который кодирует фермент. В животном мире выделено более 270 семейств CYP, а 18 среди млекопитающих. У человека выделяют 43 подсемейства и 57 индивидуальных ферментов,

каждый из которых кодируется своим собственным геном [11].

Мультиэнзимная система цитохрома P450 расценивается как адаптационный ответ на влияние токсических и нетоксических субстанций, что приводит к выработке ответа на специфический токсин. В большинстве случаев это полезная реакция, но может привести к формированию фармакологически активной и даже канцерогенной субстанции. У человека выделяют около 30 СYP энзимов, которые отвечают за метаболизм препаратов. Они относятся к семействам 1–4. Было подсчитано, что 90% окисления препаратов обеспечивается 6 основными энзимами: СYP 1A2, 2C9, 2C19, AD6, 2E1, 3A4. По количеству больше всего СYP3A4, СYP3A4. СYP3A4 находится не только в печени, но также и в стенке кишечника, что также обеспечивает первичную защиту. Препараты, которые действуют на ЦНС, за исключением летучих препаратов, метаболизируются этими энзимами. Сигаретный дым влияет на СYP1A1, СYP1A2, СYP2E1. Семейство СYP 1A состоит из двух энзимов, 1A1 и 1A2. СYP1A1 вырабатывается печенью не в полном объеме. Его также обнаруживают в легких, молочных железах, плаценте и лимфоцитах. Они инактивируют проканцерогены и стимулируются полициклическими ароматическими углеводородами (ПАУ). Также известно, что конденсат сигаретного дыма содержит широкий спектр канцерогенных субстанций, которые также влияют на определенные фармакологические свойства. Эти субстанции известны как ПАУ и являются продуктами неполного сгорания органического материала, такого как древесина, нефть, табак и уголь. Примерами данных субстанций служат нафталин, фенантрен, антрацен, бензатрацен, пайрен, бензипрен, бензфлуорантен. Существует связь между активностью СYP1A1 и риском развития рака легких [12].

Молекулярный механизм индукции энзима химическим веществом изучен достаточно хорошо [13]. ПАУ являются сильными индукторами СYP1A1 и 1A2. Индукция СYP1A1 включает в себя взаимодействие химического элемента или лиганда, в данном случае ароматический углеводород, с гидрофобным цитозольным рецептором, который называется рецептор Ah (ароматический углеводород) и транслокацию комплекса лиганд-рецептор в ядро. В ядре данный комплекс связывается с ядерным транслокатором рецептора Ah (Arnt). Комплекс AhR-Arnt действует как фактор транскрипции, который связывается со специфическим ксенобиотическим элементом

ответа (XREs). Данный элемент формирует часть последовательности действия гена, который кодирует энзим. Далее синтез нового протеина регулируется через транскрипцию мРНК. Новый СYP полностью формируется при связи с геном. Действие ПАУ на печень очень быстрое и возникает в течение 3–6 ч, достигая максимального эффекта через 24 ч. Индукция энзима зависит от возраста, типа сигарет, метода курения. У курильщиков со стажем наиболее выраженная индукция энзимов [14].

СYP1A1 вырабатывается преимущественно печенью и возникает при курении и употреблении некоторых продуктов, таких как крестоцветные овощи (кабачок, розетка брюссельской капусты, капуста), а также барбекю. К препаратам, которые метаболизируются СYP1A2, относятся теофиллин, парацетамол и фенацетин. Изменения активности СYP1A2, например при курении, могут нарушать потребность для теофилина среди астматиков [15] и галоперидола среди психиатрических больных [16]. Курение также влияет на метаболизм кофеина, что объясняет повышение толерантности курильщиков к кофеину [17]. СYP2E1 индуцируется ПАУ и никотином [18].

В нашем исследовании относительный риск ИОТР в группе курящих составил 1,21, однако его 95% доверительный интервал (0,45; 3,21) не позволяет говорить о статистической значимости различия частот в группе исследования и группе контроля. Небольшое увеличение частоты ИОТР в группе некурящих пациенток не является статистически значимым и объясняется стохастической природой и достаточно низкой частотой исследуемого осложнения, а также небольшим объемом выборки курящих пациенток. Полученные нами результаты свидетельствуют о равенстве частот ИОТР в группе курящих и некурящих пациенток и не подтверждают вывод о том, что курение способствует снижению частоты тошноты и рвоты как осложнений СА [19–21]. Однако следует отметить, что авторы этого постулата исследовали частоту и тяжесть постоперационной тошноты и рвоты, тогда как в нашем исследовании эти осложнения изучались интраоперационно. Дальнейшие исследования влияния курения на частоту и тяжесть именно ИОТР на выборках большего объема позволят определить статистическую и клиническую значимость влияния этого фактора на осложнение во время операции.

Конечно же, данный фактор не может рекомендоваться в качестве профилактического средства ИОТР. Тем не менее применение различных

никотинсодержащих препаратов, в частности пластырей для уменьшения никотиновой зависимости, выявило их положительное влияние при таких заболеваниях, как неспецифический язвенный колит, эстрогениндуцированный рак эндометрия, преэклампсия и эклампсия [22, 23].

Можно предположить, что результаты действия курения против ИОТР обусловлены отчасти взаимодействием никотина и местных анестетиков. Доказательств влияния табака на данную

группу препаратов нет. Однако ропивакаин может потенциально расщепляться под воздействием CYP1A2 и CYP3A4. Наблюдается влияние на метаболит 3-ОН ропивакаина, чем на метаболит xylidide [24].

### Выводы

Статистически значимого влияния фактора курения на частоту и тяжесть ИОТР как осложнения СА при операции кесарева сечения не установлено.

### Литература

1. *Balki M., Carvalho J. C. A.* Intraoperative nausea and vomiting during cesarean section under regional anesthesia // *Int. J. Obstet. Anest.* 2005 Jul; 14 (3): 230–241.
2. *Погодин А. М., Шифман Е. М.* Профилактика тошноты и рвоты при спинномозговой анестезии во время операции кесарева сечения // *Регионарная анестезия и лечение острой боли.* 2009; III(1): 11–14.
3. *Заболотских И. Б.* Послеоперационная тошнота и рвота: механизмы, факторы риска, прогноз и профилактика. М: Практическая медицина, 2009. 16–17.
4. *Apfel C. C., Roewer N.* Risk factors for nausea and vomiting after general anesthesia: fictions and facts // *Der Anaesthesist.* 2000; 49(7): 629–642.
5. *Анфель К.* Послеоперационная тошнота и рвота: мифы, факты, теория и реальность (перевод Е. Л. Непорада) по данным сайта <http://sibanest.org/>
6. *Глумчер Ф. С.* Осложнения раннего послеоперационного периода // *Острые и неотложные состояния в практике врача.* 2008; 12(4): 15–19.
7. *Sweeney B. P., Grayling M.* Smoking and anaesthesia: the pharmacological implications // *Anaesthesia* 2009; 64: 179–186.
8. *Chimbira W., Sweeney B. P.* The effect of smoking on postoperative nausea and vomiting // *Anaesthesia.* 2000; 55: 540–543.
9. *Sweeney B. P.* Why are smokers protected against PONV? // *British Journal Anaesthesia.* 2002; 89: 1–4.
10. *Wang J. S., Backman J. T., Taavitsainen P.* Involvement of CYP1A2 and CYP3A4 in lidocaine N-deethylation and 3-hydroxylation in humans // *Drug Metabolism and Disposition.* 2000; 28: 959–965.
11. *Powell R. J., Thiercelin F. F., Vozeh S., Riegelman S.* The Influence of cigarette smoking and sex on theophylline disposition // *American Review of Respiratory Disease.* 1977; 116: 17–23.
12. *Wolf C. R., Mahmood A., Henderson C. J. et al.* Modulation of the cytochrome P450 system as a mechanism of chemoprotection // *International Agency for Research on Cancer Scientific Publications.* 1996; 139: 165–173.
13. *Conney A. H.* Induction of microsomal enzymes by foreign chemicals and carcinogenesis by polycyclic aromatic hydrocarbons // *Cancer Research.* 1982; 42: 4875–4917.
14. *Park B. K., Breckenridge A. M.* Clinical implications of enzyme induction and enzyme inhibition // *Clinical Pharmacokinetics.* 1981; 6: 1–24.
15. *Lee B. I., Benowitz N. L., Jacob P.* Cigarette abstinence, nicotine gum and theophylline disposition // *Annals of Internal Medicine.* 1987; 106: 553–559.
16. *Santos J. L., Calabranes J. A., Almoquera I. et al.* Clinical implications of determination of plasma haloperidol levels // *Acta Psychiatrica Scandinavica.* 1989; 79: 348–354.
17. *Kalow B. K., Tank B. K.* Use of caffeine metabolite ratios to explore CYP1A2 and xanthine oxidase activities. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* // 1992; 50: 508–519.
18. *Zevin S., Benowitz N. L.* Drug interactions with tobacco smoking // *Clinical Pharmacokinetics.* 1999; 36: 425–438.
19. *Biedler A., Wermelt J., Kunitz O. et al.* A risk adapted approach reduces the overall institutional incidence of postoperative nausea and vomiting // *Can. J. Anaesth.* 2004; 51(1): 13–19.
20. *Cohen M. M., Duncan P. G., De Boer D. P. et al.* The postoperative interview: assessing risk factors for nausea and vomiting // *Anesth. Analg.* 1994; 78: 7–16.
21. *Hagemann E., Halvorsen A., Holgersen O. et al.* Intramuscular ephedrine reduces emesis during the first three hours after abdominal hysterectomy // *Acta Anaesthesiolog. Scand.* 2000; 44: 107–111.
22. *Borgeat A., Ekatodramis G., Schenker C. A.* Postoperative nausea and vomiting in regional anesthesia // *Anesthesiology.* 2003; 98: 530–547.
23. *Шифман Е. М.* Преэклампсия, эклампсия, HELLP-синдром. Петрозаводск: Издательство «ИнтелТек», 2002. 432.
24. *Jokinen M. J., Olkolla K. T., Ahonen J., Neuvonen P. J.* Effect of rifampicin and tobacco smoking on the pharmacokinetics of ropivacaine // *Clinical Pharmacology and Therapeutics.* 2001; 70: 344–350.