

615.36 B6—035.1:616—089.5

POUŽITÍ VITAMÍNU B6 V ANESTEZIOLOGII

Pplk. MUDr. Vlastimil PROKOP, anesteziologické a resuscitační oddělení ÚVN, Praha

(náčelník plk. doc. MUDr. Jiří Pokorný, CSc.)

Rozvoj chirurgie postavil moderní anesteziologii před úkol nejen využívat účinku látek, které odstraňují bolest a působí amnézii na operační výkon, ale i látek, které stupňují účinek běžných narkotik a příznivě působí na homeostázu operovaného organismu. V posledních letech se tyto vlastnosti často připisují vitamínu B6, který, užíván v řadě klinických oborů, nachází své uplatnění ve prospěch nemocných, i v moderní anesteziologii. Se zprávami v literatuře o jeho příznivém účinku se setkáváme nejen v období vlastní anestézie, ale i v předoperačním období.

Vitamín B6, pyridoxin, je hydroxylovaným derivátem pyridinu. V organismu vstupuje do soustavy fermentů, které obstarávají transaminaci a dekarboxylaci aminokyselin, zúčastňují se metabolismu tryptofanu, methioninu, cystinu, kyseliny glutámové a jiných aminokyselin, podporuje glukoneogenezu a účastní se v mnohých fázích tukového metabolismu. Protože je znám jeho sedativní až hypnotický účinek, zajímá nás v anesteziologii zejména vztah pyridoxinu k funkci mozku.

Důležitost vitamínu B6 v metabolismu nervových buněk zdůraznil „Wintrobe: Vitamín B6 si zaslouží názvu „Aneurin“ tak jako vitamin B1. Již v roce 1934 György a Birsch zjistili u krysa veprů s karencí vitamínu B6 v potravě mimo jiné i vznik epileptických křečí. Snyderman v roce 1950 popsal epileptické křeče u kojence živého dietou s nedostatkem pyridoxinu stup-

ňující se do epileptického stavu, které byly vyléčeny podáním pyridoxinu.

Podobné pozorování bylo uveřejněno v roce 1954 v USA po nedobrovolném experimentu, kdy při sterilizaci mléčného preparátu pro kojence byl snížen obsah vitamínu B6. Takto sterilizované mléko, podané tisícům kojenců, vyvolalo v 31 promile epileptiformní křeče, které vymizely po podání pyridoxinu bez dalších následků a s úpravou dříve abnormálního EEG záznamu. Další zajímavá pozorování byla učiněna u kojenců s familiárním výskytem křečí, léčitelných nitrožilním přívodem pyridoxinu. Toto onemocnění bylo americkými autory nazváno „Vitamín B6 dependency“ a pojímáno jako vrozená porucha metabolismu. Úprava těchto křečí a podíl na regulaci normálního procesu útlumu se děje podle údajů řady experimentálních prací prostřednictvím kyseliny gama-aminomáselné (GABA). GABA vzniká z kyseliny glutámové, její tvorba je katalyzována dekarboxylázou kyseliny glutámové, kterou najdeme jen v centrálním nervovém systému. Koenzymem dekarboxylázy je pyridoxal-fosfát. GABA patří k nejsilnějším inhibičním působkům, je nejhojněji se vyskytující aminokyselinou v mozku a hlavní součástí Floreyova faktoru I. Pyridoxin má význam i v degradaci tryptofanu a vzniku 5-hydroxytryptaminu neboli serotoninu, který mimo jiné má antikonvulzivní účinek a vliv na prodloužení barbituranové narkózy.

Silně sedativní až hypnotický účinek způso-

bený výše uvedenými nebo i jinými, dosud neznámými mechanismy byl klinicky a experimentálně využit v anesteziologii. Acquaviva a spol., Zolnikov a spol., Cristol a spol. ve svých pracích se nezávisle na sobě shodují v tom, že pyridoxin aplikovaný v infúzi v dávce 250-300 mg vyvolává somnolenci a uklidnění nemocných, poskytuje dobrou vegetativní stabilizaci a snižuje potřebnou dávku thiopentalu přibližně o jednu třetinu.

Kromě sedativního účinku pyridoxinu je popsán příznivý účinek vitamínu B₆ na metabolismus srdečního svalu a na krevní řečiště. O inotropně pozitivním účinku pyridoxinu na srdce žáby referoval Delga Klepping a spol. Zkoušeli účinek pyridoxinu a ATP izolované i v kombinaci na srdce žáby a velikost srdečních kontrakcí registrovali elektrickým ultradynamometrem. Zjistili zvětšení kontrakcí a dilataci koronárních artérií. Cécile na klinických případech referuje o příznivém působení vitamínu B₆ u kardiaků, který ve velkých dávkách zlepšuje metabolismus myokardu v procesu neoglukogenezy a je cennou adjuvantní léčbou ve spojení s klasickými kardiotoniky. Colucci uvádí, že pyridoxin má podobný účinek jako digitalis, je však netoxický, nekumuluje se a nepůsobuje alergie. Používá jej často s úspěchem samotný, hlavně u arytmii na podkladě ischemie myokardu, revmatické horečky a subakutní endokarditidy v dávce 300 mg i. v. na den, a to jak v běžné léčbě, tak v předoperační přípravě. Za kontraindikaci k použití pokládá všechny bradykardie, atriioventrikulární blokádu, Adams-Stokesův syndrom a relativně i blok raménka.

Z dalších dobrých vlastností pyridoxinu je jeho příznivý účinek u akutního a chronického ethylismu. U akutní alkoholové intoxikace působí pyridoxin jako antagonist alkoholu, u chronického ethylismu brání predeliriu, zmatenosti a pooperační agitaci.

Poměrně dlouho je znám jeho účinek antiemetický a s úspěchem je podáván při hyperemesis gravidarum nebo po etérové narkóze.

Metodika

Využitelnost pyridoxinu jsme si ověřili u 2 skupin nemocných. V první skupině jsme sledovali 15 cholecystektomovaných nemocných, ve druhé skupině pak 20 urologicky nemocných.

1. První skupina: Sledovali jsme 15 nemocných, u kterých byla provedena cholecystektomie po aplikaci pyridoxinu, a srovnávali s druhou, stejně početnou skupinou cholecystektomovaných pacientů bez použití tohoto vitamínu. Tento druh operace jsme zvolili pro častý výskyt vegetativních reakcí, zejména při preparaci na žlučových cestách, jejichž ovlivnění jsme chtěli mimo jiné sledovat, a pro poměrně častý výskyt zvracení po operaci. Použili jsme Pyridoxin Spofa v ampulích po 50 mg.

Premedikace: V obou skupinách dostali dospělí nemocní na noc 0,2 g Amobarbitalu. Jednu hodinu před operací bylo podáno u obou skupin 50 mg protazinu a 1 mg atropinu do svalu. Nemocní sledované skupiny dostali navíc 30 minut před úvodem do narkózy 300 mg pyridoxinu ve 150 ml glukózy během 10–15 minut. U obou skupin jsme sledovali intenzitu sedace, vydatnost dýchání před aplikací a po aplikaci pyridoxinu, spotřebu thiopentalu pro klidný úvod do anestézie a toleranci endotracheální rourky po odeznění účinku myorelaxancií. Dále jsme sledovali stav krevního oběhu včetně ekg a vegetativní stabilizaci, celkovou spotřebu svalových relaxancií a thiopentalu během anestézie a posléze rychlost probouzení a výskyt pooperačního zvracení.

2. Druhá skupina: U 20 urologických nemocných jsme si chtěli ověřit sedativní účinek samotného pyridoxinu, a to jednak podle subjektivních údajů nemocných, jednak pomocí flicker-fusion testu, který zavedli Berg, Nilsson a Vinnars k objektivnímu sledování útlumu centrální nervové soustavy. Vyšetření je založeno na skutečnosti, že opakovaně se rozsvěčující světlo stálé intenzity je vnímáno jako blikání prahové rychlosti světelných kmitů. Po zvýšení frekvence vnímá vyšetřovaná osoba blikání jako plynulé, nepřetržité osvětlení a tento okamžik je kritickým prahem, který je odrazem funkčního stavu retinokortikální dráhy a příslušné oblasti mozkové.

Všichni nemocní dostali 1 hodinu před operací 1 mg atropinu do svalu a 30 minut před operací 300 mg pyridoxinu do žíly buď jednorázově (4 nemocní), nebo ve 150 ml 5 % glukózy v infúzi. Podle údajů nemocných v této skupině jsme hodnotili hloubku útlumu do 3 stupňů: ospalý, mírně ospalý, bez účinku.

Výsledky

Sedativní účinek: Zatím co po premedikaci pouhým protazinem byla sedace většinou nevýrazná, dochází po ukončení infúze s pyridoxinem k centrálnímu útlumu nemocných, který se postupně prohluboval. V první skupině 8 nemocných těsně před úvodem udávalo příjemný pocit ospalosti a uklidnění, oči otvírali jen na vyzvání, u dalších sedmi byla sedace vyjádřena méně. V druhé skupině bylo 10 nemocných pocítujících ospalost, mírnou ospalost udávalo 8 nemocných, ospalost neudali 2 nemocní. Dále jsme se snažili objektivizovat hloubku útlumu výše zmíněným flicker-fusion testem, a to těsně před aplikací preparátu a 15 minut po aplikaci v poloze vleže. Vyšetření jsme provedli vždy 3krát a hodnotili aritmetický průměr odečtených kmitů. Zjistili jsme tento rozdíl obou vyšetření: U 2 pacientů byl rozdíl 4 kmitů, u 12 nemocných rozdíl 3 kmitů, u 4 nemocných rozdíl 2 kmitů a u 2 pacientů nebyl rozdíl mezi oběma vyšetřeními.

Spotřeba thiopentalu k úvodu: Používali jsme 5% roztoku thiopentalu a 8 mg dekamethonia (Procuran, Spofa) u obou skupin, a to tak, že jsme pomalu aplikovali 250 mg thiopentalu, potom relaxans a hodnotili reakci nemocného při úvodu narkózy. Po aplikaci pyridoxinu stačila ke klidnému úvodu do anestézie úvodní dávka thiopentalu u 10 nemocných, ve 2. skupině, bez pyridoxinu, jen u 6 nemocných za stejných podmínek.

Průběh anestézie a vegetativní stabilizace: U 1. skupiny byla ve všech případech anestézie velmi vyrovnaná bez větších výkyvů pulsu a krevního tlaku.

Ve 2. skupině až na 2 nemocné byly výsledky stejné. Z testů vegetativní stabilizace jsme hodnotili dermatografismus, a to dobu latence podle Hoffa a Keszlera, dobu trvání podle Nothaase a okulokardiální reflex. U obou skupin nebyly podstatné rozdíly a vegetativní stabilizace byla dobrá. Anestézie byla vedena Grayovou technikou směsí 2 litry kysličníku dusného a 1 litrem kyslíku za minutu polozavřeným způsobem.

Spotřeba svalových relaxancií a thiopentalu během anestézie: Spotřeba relaxancií byla v obou skupinách přibližně stejná. Úvodní dávka 8 mg dekamethonia zpravidla stačila na rychle provedenou 30–40 minut trvající prostou cholecystektomii u obou skupin, u déle trvajících výkonů zejména provázených peroperační cholangiografií jsme spotřebovali u obou skupin v průměru 20 mg d-tubokurarinu. Rozdíl se nám zdál v peroperačních dávkách thiopentalu, který jsme nemuseli aplikovat u skupiny s pyridoxinem. Velmi obézní pacientce, u které byla provedena peroperační cholangiografie, cholecystektomie a plastika břišní kýly, přičemž výkon trval 3 hodiny, stačilo 250 mg thiopentalu při běžných dávkách relaxancií.

Rychlost probuzení a výskyt pooperačního zvracení: Všichni nemocní obou skupin se probouzeli bezprostředně po ukončení operace. Stav algézie v obou skupinách byl přibližně stejný. Pooperační zvracení se vyskytlo ve skupině s pyridoxinem 2krát, ve druhé skupině 6krát.

Dýchání: Ventilometrické hodnoty před aplikací a po aplikaci pyridoxinu byly prakticky stejné. Dechové objemy se pohybovaly mezi 400–500 ml, dýchání bylo klidné.

Krevní oběh: Srovnáváním hodnot pulsu a krevního tlaku před aplikací a po aplikaci jsme nezjistili podstatný rozdíl. Rovněž elektrokardiogramy pořízené u 7 nemocných byly bez difference jak v tvaru křivky, tak v rytmu.

Vnitřní prostředí: Pro poměrně vysokou dávku pyridoxinu intravenózně aplikovaného jsme si ověřili, zda preparát nepříznivě neovlivní acidobazickou rovnováhu nemocných. Byly pro-

to odebrány krevní vzorky před aplikací a 10 minut po aplikaci pyridoxinu a na přístroji Eschweiler vyšetřeny hodnoty pH, BE, BB, standardní bikarbonáty, aktuální bikarbonáty, pCO₂ a celkový CO₂. Protože jsme nenašli odchylky od normálních hodnot, nepokračovali jsme v dalším vyšetřování.

Po těchto vyšetřeních následovala klidná celková anestézie vedená thiopentalem, succinylcholinem a směsí kysličníku dusného, kyslíku a halotanu. V žádném případě nedošlo k pooperačnímu zvracení.

Na závěr naší práce jsme se snažili objektivizovat sedativní a stupňující účinek pyridoxinu na thiopental pomocí kontinuálního eeg sledování. Vyšetření bylo provedeno takto:

U tří zdravých, dvacetiletých dobrovolníků byly pořízeny nejdříve klidové záznamy, potom záznamy po aplikaci 25 mg 2,5 % thiopentalu. Za dalších 30 minut byla během 20 minut podána infúze 150 ml 5% glukózy s 300 mg pyridoxinu, během které byl opět snímán eeg záznam. Ihned po ukončení infúze bylo aplikováno opět 25 mg 2,5% thiopentalu s cílem zjistit, zda se eeg záznam liší ve smyslu prohloubení útlumu ve spojení s účinkem pyridoxinu. Ve všech případech došlo k poklesu elektrické aktivity kůže, ve dvou případech byla theta aktivita (známky ospalosti). U všech vyšetřovaných došlo na současně sledovaném ekg záznamu k výrazné respirační arytmii a k snížení tepové frekvence. Potenciace thiopentalu pyridoxinem, hodnocená výskytem barbiturátových vřetének, byla výrazná u 1 vyšetřovaného, méně výrazná u 2. vyšetřovaného a neprokázána u třetího dobrovolníka. Z hlediska elektrofyziologických údajů byl sedativní účinek vyjádřen u všech vyšetřovaných, potenciační účinek pyridoxinu na thiopental se ukázal nestabilním.

Diskuse

Při hodnocení našich výsledků jsme si plně vědomi obtíží vyplývajících z malé početnosti sestav a určitého subjektivismu při hodnocení útlumu pacientů a spotřeby thiopentalu, ačkoliv ve většině případů s pomocí flicker-fusion testu a kontinuálním eeg vyšetřením jsme došli ke kladným výsledkům. Zolnikov a spol. určovali velikost nutné dávky thiopentalu sledováním bioelektrické aktivity mozku a s aplikací thiopentalu ustali po dosažení 1. stupně chirurgického stádia. Užili dávky 5 mg pyridoxinu na 1 kg váhy v 100 ml glukózy před úvodem do anestézie a pomocí tohoto vyšetření udávají redukci thiopentalu přibližně 30 %. Výrazný antiemetický efekt pyridoxinu prokázal Něve na skupině 100 ortopedicky nemocných, kteří dostali před narkózou podle váhy 50–200 mg vitamínu B₆ do žíly. Proti 50–80 % v literatuře udávanému výskytu pooperačních zvracení vyskytlo se v jeho vyšetřované skupině v 18 %. Sedativní účinek, který je výraznější podle našich zku-

šeností po pomalé infúzi než po jednorázové aplikaci, je nesporně intenzivní u různých nemocných, a je proto vhodné přidat v premedikaci běžnou dávku fenothiazinů. Antiemetický efekt nelze hodnotit u skupiny halotanových anestézií, po kterých bývá zvracení poměrně vzácné, je však výrazný u skupiny cholecystektomovaných, a to ne pro druh anestézie (Grayova hyperventilační technika kyslíkem a kyslíč-níkem dusným), ale pro druh operace. Neměli jsme příležitost ověřit si v literatuře popisovaný protikřečový efekt vitamínu B6 a pyridoxin jako antidotum při akutním etylismu. V interní praxi by bylo užitečné ověřit antiarytmický a digitá-lisu podobný účinek u chronických kardiaků.

Závěr

Pyridoxin se nám jeví podle literárních údajů a naší zkušenosti jako určitý přínos do anesteziologické farmakoepy. Použit v premedikaci

může pro sedativní účinek, redukci spotřeby thiopentalu, antiemetický efekt, příznivé působení na srdeční sval a jaterní činnost být přínosem především u operovaných kardiaků a hepatiků, podle literárních údajů pak použit u alkoholových stavů zmatenosti, akutního a chronického etylismu a jako adjuvans v léčbě kardiaků.

Vyšetření bylo provedeno v ÚLZ, Praha s laskavostí MUDr. Milana Morávka, CSc.

Souhrn

U 35 nemocných byl sledován sedativní, antiemetický a stupňující efekt pyridoxinu na thiopental. Při dobrém antiemetickém účinku bylo zjištěno, že přes většinu pozitivních výsledků je sedativní a stupňující efekt pyridoxinu na thiopental nestabilní a je vhodné jej zesílit fenothiaziny.

Písemnictví u autora