

Jaká farmaka před anestezií vysadit a jaká vždy ponechat?



Michal Horáček
KAR FN v Motole
Praha





Operant

- nejčastěji 50-64 let
- na 10 obyvatel > 65 let připadá > 1 operace ročně

www.uzis.cz

- léky: 25 % - **50 %** - 70 %
- Ø 9 různých léků (1-47),
21 % léků na trhu < 10 let

J.M.Kennedy et al.: Polypharmacy in a general surgical unit and consequences of drug withdrawal. Br J Clin Pharmacol, 2000; 49:353-362

- 22-32 % užívá alternativní léky

Z reklamy na statin v českém odborném tisku



Operant

- pravidelná léčba: > 2 týdny před přijetím

Wyld R: Do patients fasting before and after operation receive their prescribed drug treatment? Br Med J 1988; 296: 744

- počet léků stoupá s věkem a závažností operace
- kardiovaskulární léky (48 %)
- psychofarmaka (45 %)
- léky na GIT (34 %)

J.M.Kennedy et al.: Polypharmacy in a general surgical unit and consequences of drug withdrawal. Br J Clin Pharmacol, 2000; 49:353-362

Z reklamy na statin v českém odborném tisku

Důležité otázky perioperační farmakoterapie

- Indikace, léková skupina, dávka, snášenlivost
- Vedlejší účinky?
- Interakce s anesteziologií?
- Důsledky odnětí léčby?
- Existuje substituční léčba?
- Znovuzahájení léčby po operaci?

Řešení – optimálně 1 týden před anestezií

Interakce léků s anesteziologií



AISLP

- počet interakcí stoupá exponenciálně
- rozdělení interakcí:
 - **prospěšné**
 - **možné**
 - **hodné zaznamenání**
 - **nebezpečné** – kombinaci léků se vyhnout!
- poučení: SPC, AISLP
 - <http://www.drugdigest.org/>
 - <http://medicine.iupui.edu/clinpharm/ddis/> (Cy P 450)

Huyse FJ et al.: Psychotropic Drugs and the Perioperative Period: A Proposal for a Guideline in Elective Surgery. Psychosomatics 2006; 47:8–22

Vysazení léčby

- vysadit léky, které mají:
 - interakce s anestetiky
 - negativní vliv na operaci
- nevýhody vysazení
 - syndrom z odnětí
 - zhoršení léčené nemoci

Důsledky vysazení léčby

- 1025 pacientů > 16 let, všeobecná chirurgie
- 50 % užívalo léky nesouvisející s operací
- 8 % antidiabetika nebo steroidy
- 53 % kardiovaskulární léky
- relativní riziko komplikací 2,7
relativní riziko komplikací bez KV léků 1,8
- **riziko komplikací stoupá s délkou vysazení**

J.M.Kennedy et al.: Polypharmacy in a general surgical unit and consequences of drug withdrawal. Br J Clin Pharmacol, 2000; 49:353-362

Vysazení léčby

- aspirin 82 %
- ibuprofen 77 %
- inhibitory MAO 51 %
- diuretika 38 %
- tricyklická antidepresiva 9 %
- perorální antikoncepce 4 %

Kroenke K, Gooby-Toedt D, Jackson JL: Chronic medications in the perioperative period. Southern Med J 1998; 91:358–364

Obecné zásady perioperační farmakoterapie

1. Pokračovat v obvyklé léčbě až do dne operace, je-li to možné.
2. Podávat obvyklé léky jinou cestou, dokud není perorální podání znovu možné.
3. Nejsou-li dostupné alternativy, nahradit lék jiným lékem z téže, nebo jiné skupiny.
4. Obnovit co nejdříve perorální příjem.

Ad 1. Kluger MT et al.: Peri-operative drug prescribing pattern and manufacturers' guidelines: an audit. *Anaesthesia* 1991;46:456-9.

Nejdůležitější kardiovaskulární léky

- protideštičková léčba
- betablokátory
- inhibitory ACE
- statiny

Protidestičková a antikoagulační léčba

- ICHS
 - po implantaci stentů
(ČR 2007: 20 070 PCI dle UZIS)
- fibrilace síní
- náhrady chlopní
- srdeční selhání
- onemocnění obvodových tepen



Kdy operovat po PCI?

Helfried Metzler

- 20% mortalita, proto operaci odložit > 2-4 týdny

G.L. Kaluza, J. Joseph, J.R. Lee et al.: **Catastrophic outcomes** of noncardiac surgery soon after coronary stenting.

J Am Coll Cardiol 35 (**2000**), pp. 1288–1294.

- za alespoň 6 týdnů

Wilson SH et al.: Clinical outcome of patients undergoing non-cardiac surgery in the two months following coronary stenting.

J Am Coll Cardiol. **2003** Jul 16;42(2):234-40.

- u potahovaných stentů ještě déle



V čem je problém?

Helfried Metzler

- riziko trombózy stentu x riziko krvácení
 - dvojí protidestičkový režim (ASA + clopidogrel)
 - 1 měsíc u holých stentů
 - 3 měsíce u stentů se sirolimem (rapamycin, systém Cypher, Cordis Corp., J&J)
 - 6 měsíců u stentů s paclitaxelem (systém Taxus, BSC)
 - 12 měsíců ideálně, není-li vyšší riziko krvácení
- úroveň důkazů B

ACC/AHA/SCAI 2005 Guidelines Update for Percutaneous Coronary Intervention
J Am Coll Cardiol 2006; 47: 216-35.



Problém (riziko trombózy x krvácení) doporučený postup

Helfried Metzler

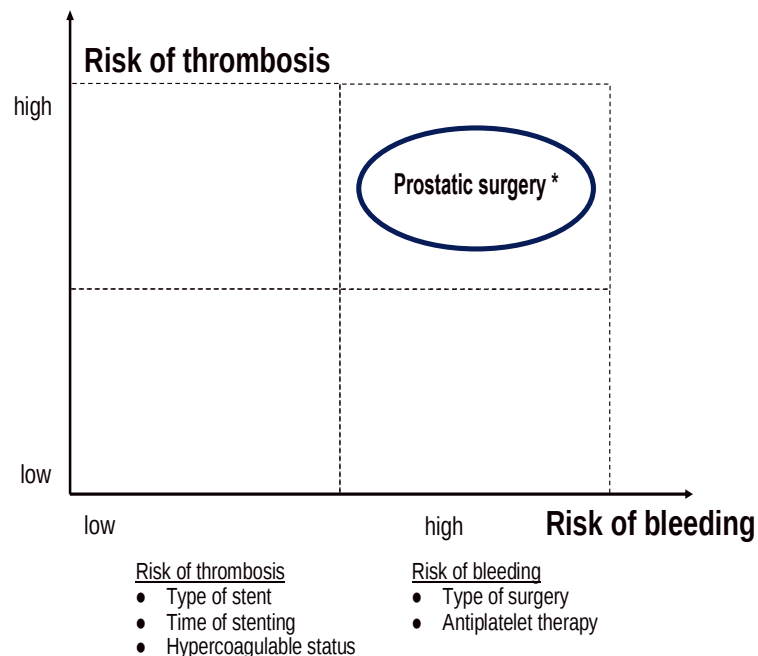


Fig. 2: Schematic assignment of surgical patients under dual antiplatelet therapy according to the risk of thrombosis and bleeding.

*indicates a patient with a drug eluting stent 4 weeks ago, who is scheduled for prostatic surgery.

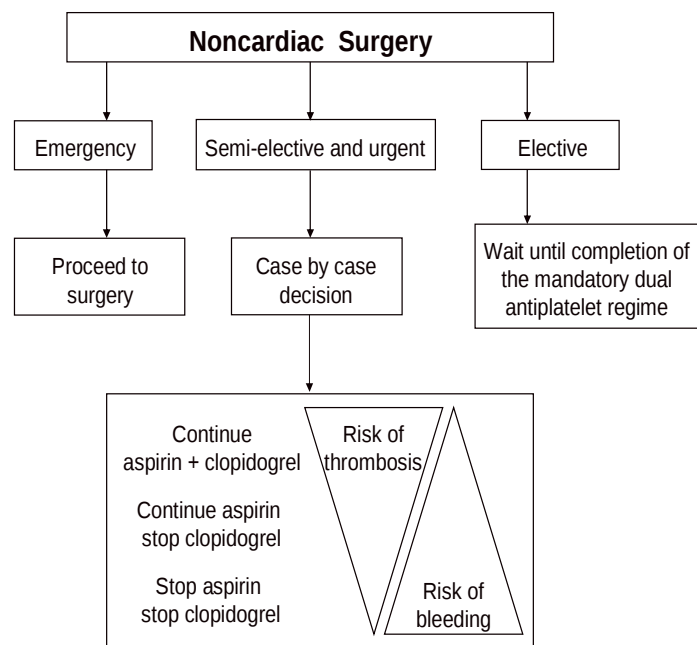


Fig. 3: Algorithm for preoperative management of patients after PCI with dual antiplatelet drug therapy.

H. Metzler in Book of Proceedings, 10th ICCVA, Praha, 2006



D. Mangano

Betablokátory



D. Poldermans

- 1972 Viljoen et al.: **vysadit 2 týdny před operací**
- 1975 Kaplan et al.: nebezpečí odnětí,
pokračovat do 12-24 hodin před operací
- 1982 Ponten et al: randomizovaná studie
 - vysoká a nestabilní srdeční frekvence vs. pokles TK při úvodu
 - přínos BB za cenu hypokinetické cirkulace, dop. vazodilatace
- 1996, 1999 studie Mangana a Poldermanse
- 2001 Shammash et al.: **NEVYSAZOVAT BB**
140 pacientů cévní chirurgie, u 8 po operaci vysazeny,
u 3 pro KI, mortalita 50 % vs. mortalita při pokračování 1,5 %
Shammash JB: Perioperative beta-blocker withdrawal and mortality
in vascular surgical patients. Am Heart J. 2001 Jan;141(1):148-53

Studie POISE

PeriOperative ISchemic Evaluation

- zaslepená RCT metoprolol CR vs. placebo
- 8 351 s aterosklerózou v období 2002-7/2007 v 193 centrech 23 zemí k nekardiochir. operacím
- metoprolol CR 100 mg 2-4 h před operací, 100 mg v období 6 hodin po operaci, 200 mg 12 h a 200 mg denně do 30 dnů
- sloučený výsledný ukazatel:
smrt + nefatální IMI + nefatální ZO do 30 dnů

POISE Study Group. Effects of extended-release metoprolol succinate in patients undergoing non-cardiac surgery (POISE trial): a RCT. **Lancet (2008)** 371:1839–47

Studie **POISE**

Peri**O**perative **I**Schemic **E**valuation

- snížení počtu IM, revaskularizací a FiS
- vzestup počtu úmrtí, iktů, hypotenze a bradykardie
- Závěr:
metoprolol CR by na 1000 léčených pacientů
zabránil 15 IM za cenu **8 úmrtí** a **5 iktů** navíc

Studie **POISE**

- Dávka příliš vysoká a bez titrace
- „Podávání beta-blokátorů by nemělo zahajovat v perioperačním období jako rutinní léčba ke snížení výskytu kardiálních příhod.“



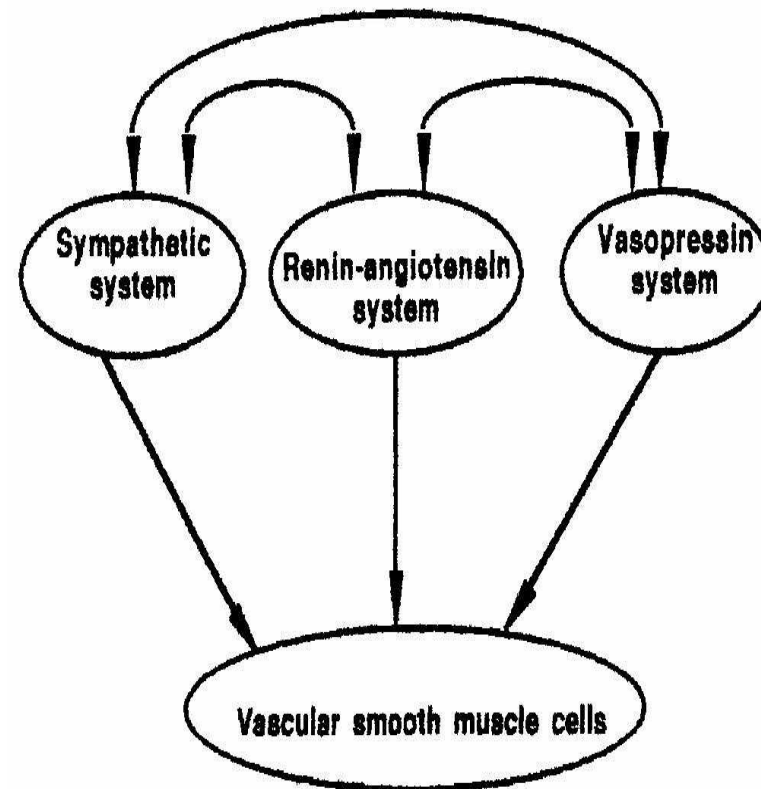
P.J. Devereaux



Judith Hochman

Inhibitory ACE

- **přínos**
 - prevence hypertenze
 - prevence vasokonstrikce v ledvinách a splanchniku
- **nebezpečí**
 - hypotenze
 - obstrukce dýchacích cest při angioedému





Předoperační podávání ACE inhibitorů

Prof. Uwe Schirmer

- randomizovaná dvojitě slepá studie
- 100 hypertoniků léčených ACEI
(captopril, enalapril)
- poslední dávka „den před“ vs. „ráno v den op.“
- práh hypotenze MAP 60 mm Hg
- srovnání TK a SF při úvodu a ukončení anestezie

Schirmer U, Schürmann W.: Preoperative administration of ACE inhibitors.
Anaesthesist 2007;56(6):557-61



Předoperační podávání ACE inhibitorů

Prof. Uwe Schirmer

Skupina „ráno“

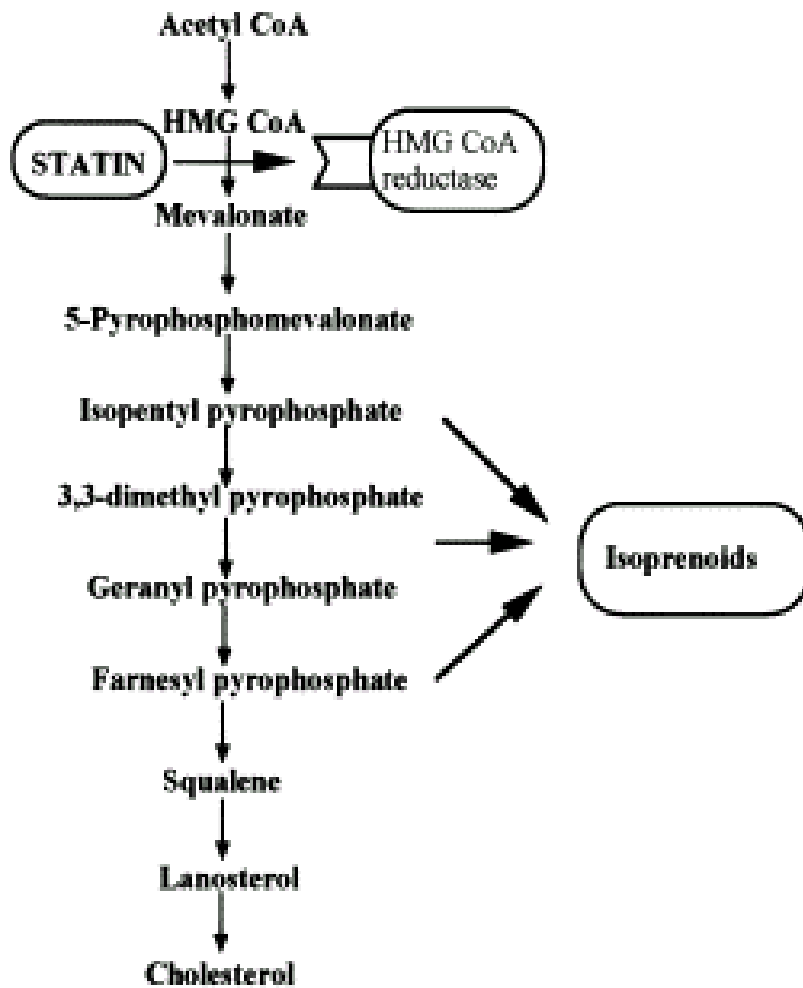
- po úvodu do anestezie TK a SF nižší
- potřeba vasopresorů vyšší
- max. hodnoty TK a SF při úvodu a ukončení se nelišily

Závěr:

**Pacienti léčení ACEI by měli dostat poslední dávku
den před operací.**

Schirmer U, Schürmann W.: Preoperative administration of ACE inhibitors.
Anaesthesist 2007;56(6):557-61

Statiny - mechanismus účinku



- ↓ syntézy cholesterolu o 10-60 %
- ↑ exprese LDL receptorů a ↑ vychytávání LDL částic
- ↓ syntézy apolipoproteinu B
- ↓ TC, LDL-C, VLDL-C, TG
↑ HDL-C
- ↓ isoprenoidů – pleiotropní účinky

Statiny - vysazení

- 298 pacientů cévní chirurgie, u 23 % vysazeny statiny, relat. riziko uvolnění troponinu 4,5, IM a smrti 7,5

Schouten O, Hoeks SE, Welten GMJM, et al. Effect of statin withdrawal on frequency of cardiac events after vascular surgery. Am J Cardiol 2007; 100: 316–20

- infrarenální operace aorty
odnětí statinů > 4 dny zvyšuje morbiditu

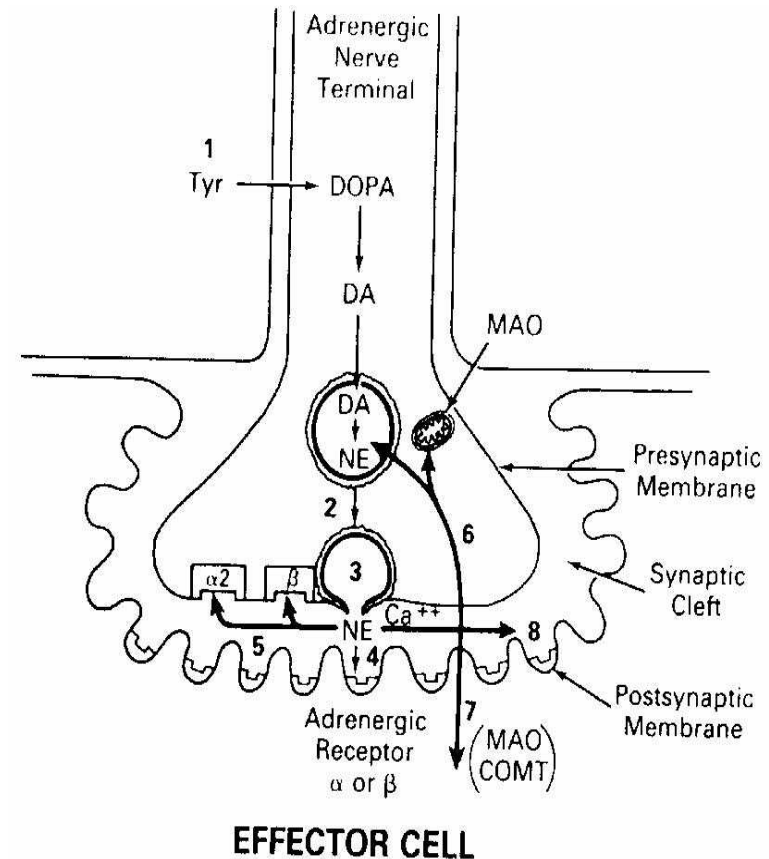
Le Manach Y, Godet G, Coriat P, et al. The impact of postoperative discontinuation or continuation of chronic statin therapy on cardiac outcome after major vascular surgery. Anesth Analg 2007; 104: 1326–33

Nejdůležitější kardiovaskulární léky

- protidestičková léčba **vysadit** podle indikace
- betablokátory **nevysazovat, pokračovat**
- inhibitory ACE **nedávat** v den výkonu
- statiny **nevysazovat**

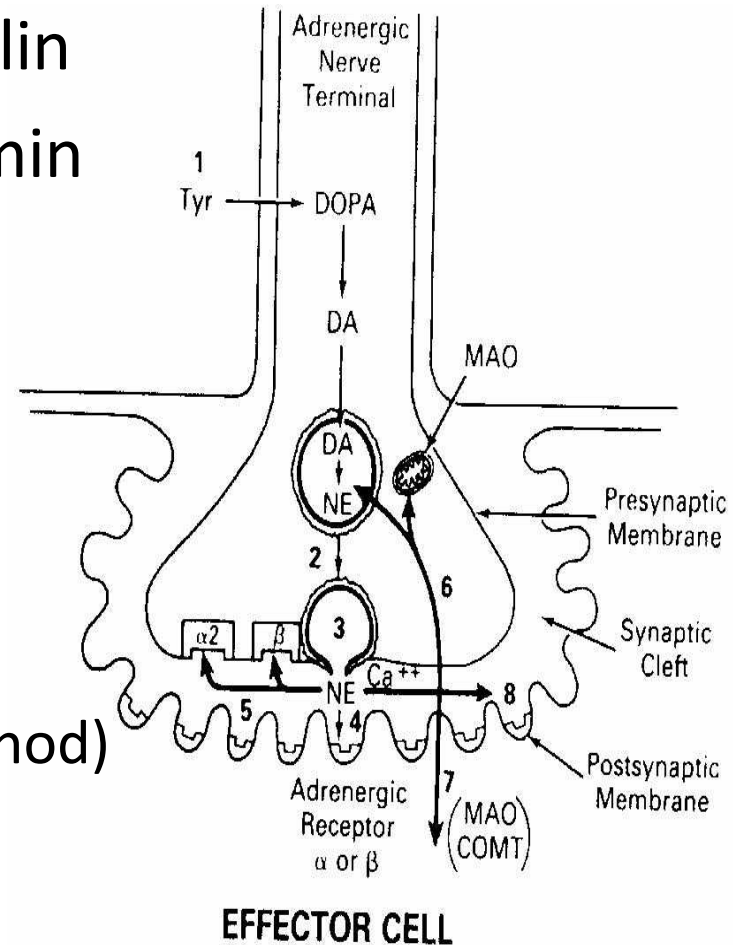
Psychofarmaka

- neuroleptika, antipsychotika
- antidepressiva
 - 1. generace:
inhibitory reuptake (RUI)
NA, D, serotoninu + anticholinergní úč.
 - 2. generace:
jako 1. gen. + ↓↓ anticholinergní úč.
 - 3. generace:
SSRI, serotoninový sy, interakce Cyp450
 - inhibitory monoaminoxidázy
 - lithium
- anxiolytika aj.



Inhibitory monoaminoxidázy

- MAO A - serotonin, noradrenalin
MAO B – fenyletylamin, dopamin
- irreverzibilní
 - tranylcypromin, fenelzin,
selegilin (Jumex)
- reverzibilní (RIMA)
 - moclobemid (Aurorix) (t_{1/2} 1-3 hod)

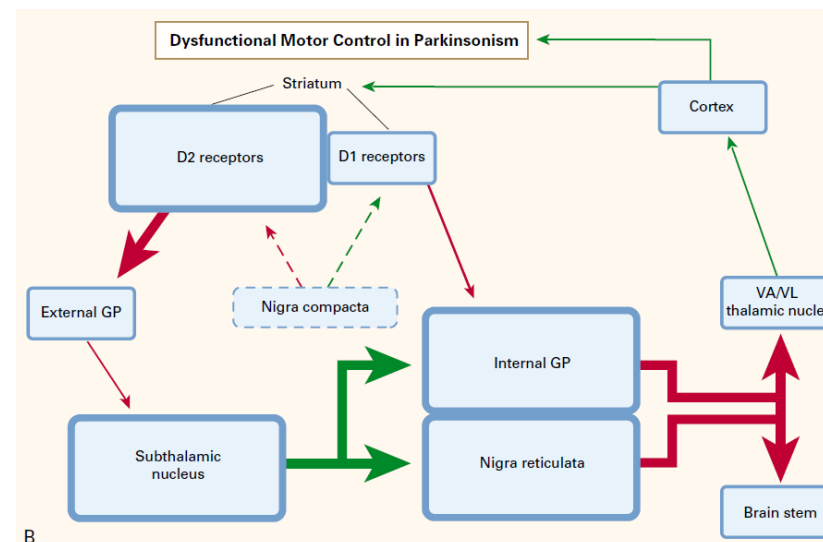


Inhibitory monoaminoxidázy

- tradičně vysadit 2 týdny před operací
 - excitační reakce při zvýšení centrální serotoninergní aktivity
 - depresivní reakce kvůli vzestupu opioidů vyvolané inhibicí jaterních enzymů
- ale **možný syndrom z odnětí!**
- KI:
 - sýry s tyraminem (Camembert, Niva), zvěřina, banány, pivo
 - petidin, pentazocin, tramadol **serotonin-free anestezie**
 - nepřímá sympatomimetika (efedrin)

Parkinsonova choroba

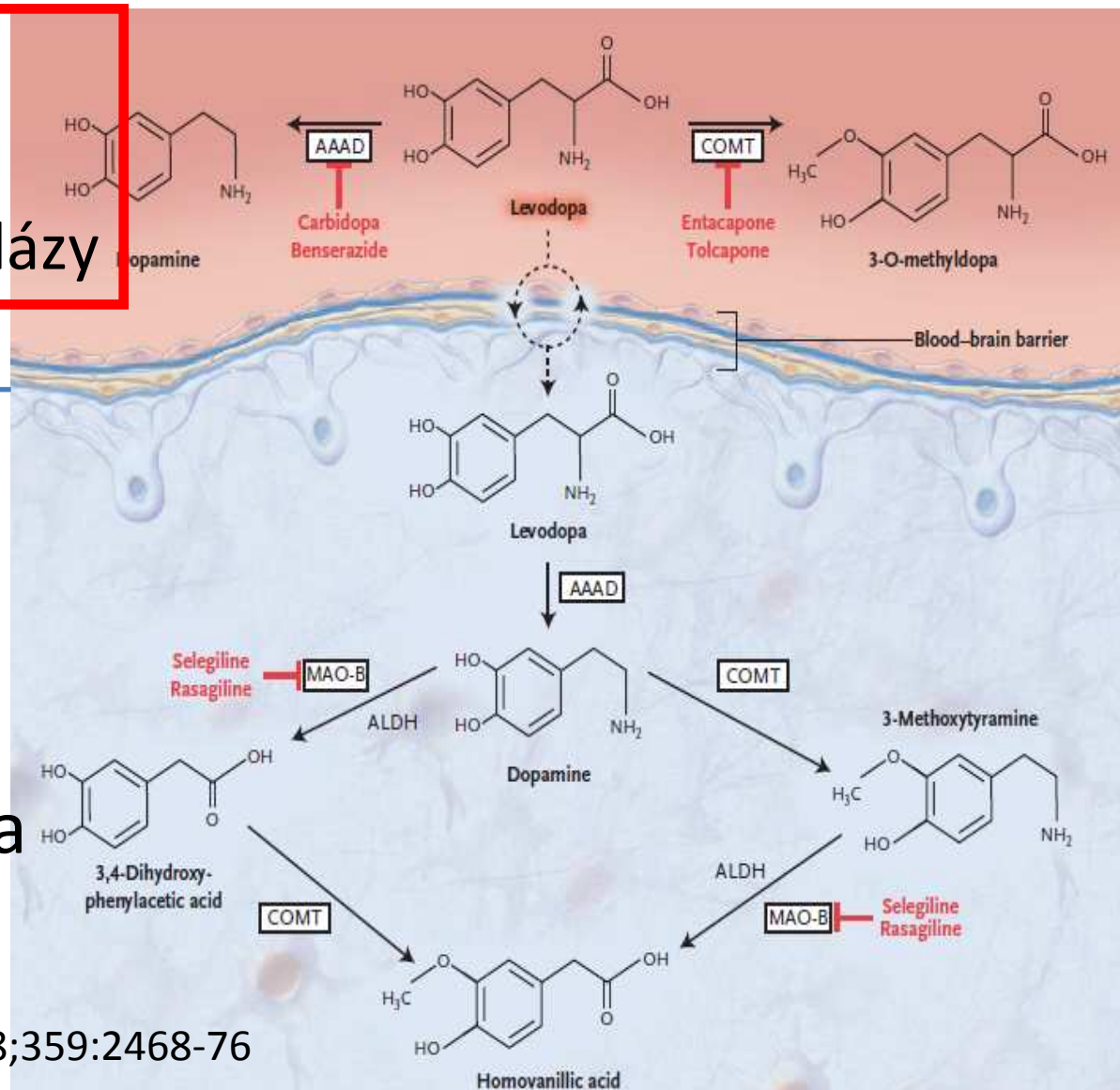
- 0,3 % populace
3 % starších 65 let
- ztráta dopaminergních neuronů v pars compacta substantia nigra
- **akineze, rigidita, třes**, abnormality stoje a chůze, dysautonomie
- léčba
 - L-DOPA
 - agonisté dopaminergních r.
 - inhibitory MAO
 - anticholinergika
 - amantadin



Parkinsonova choroba - léčba

- L-DOPA
- inhibitory DOPA-dekarboxylázy
- inhibitory COMT
- agonisté dopaminových receptorů
- IMAO-B
- anticholinergika
- amantadin

LeWitt PA: N Engl J Med 2008;359:2468-76



Parkinsonova choroba - léčba

- DOPA
 - krátký poločas 1-3 hodiny – NEVYSAZOVAT ani v průběhu výkonu
 - nutno per os nebo sondou
- apomorphin jako agonista dopaminových receptorů?
- nepodávat látky s antidopaminovým účinkem fenothiaziny, butyrofenony, **metoclopramid!**

Existují i léky, které se mají nasadit?

Statiny?



British Journal of Anaesthesia 103 (1): 99–107 (2009)
doi:10.1093/bja/aep149 Advance Access publication June 5, 2009

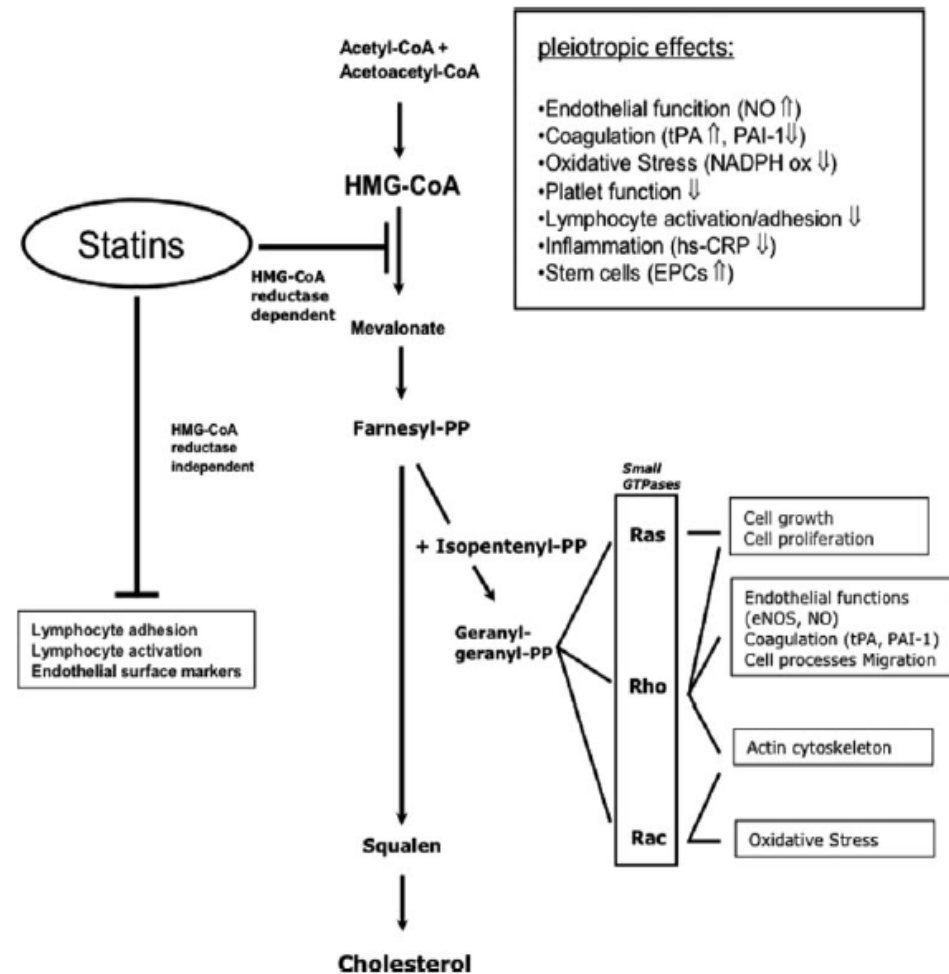
Statins for all: the new premed?

Z. L. S. Brookes, C. C. McGown and C. S. Reilly*

Existují i léky, které se mají nasadit?

Statiny

- hypolipidemika
(↓↓ LDL-C, ↓ TG, apo-B)
- **pleiotropní účinky**
 - NO dependentní
(ochrana endotelu)
 - protizánětlivé
(↓ konc. TNF- α , IL-6)
 - antikoagulační
(↑ tPA, ↓ PAI)



Existují i léky, které se mají nasadit?

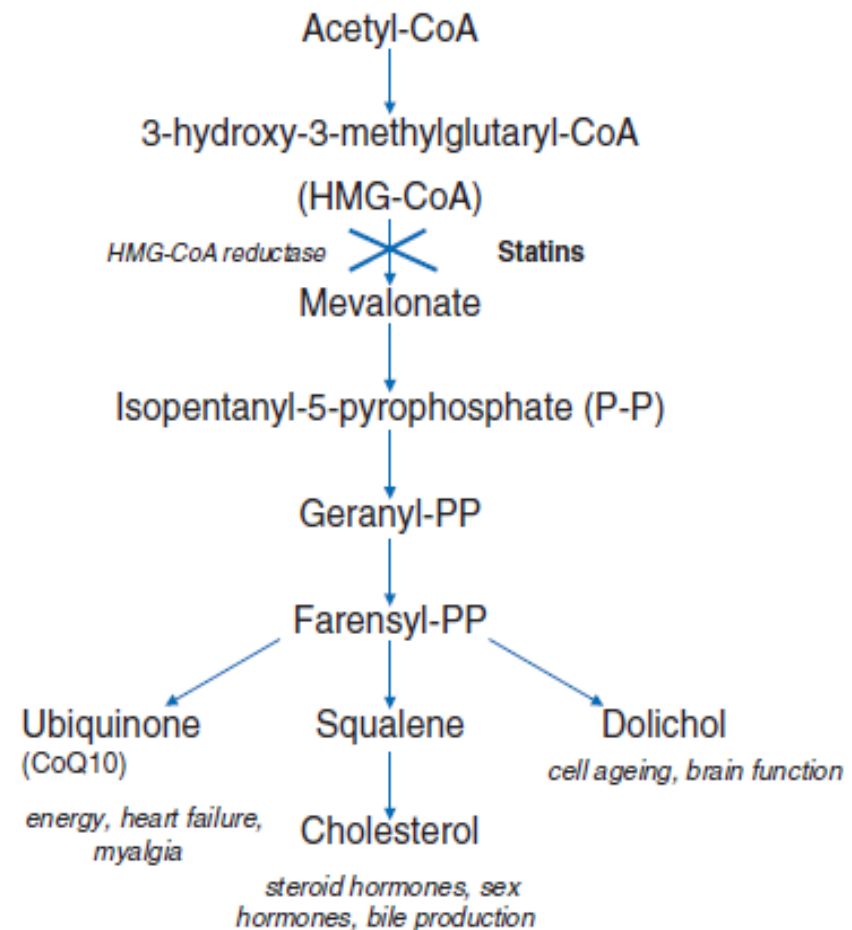
Statiny

Cholesterol nutný pro:

- fluiditu membrán
- vitamin D
- steroidní hormony
- koenzym Q10, dolichol

- **Nežádoucí účinky**

- bolesti svalů, myopatie
- hepatopatie
- pokles steroidních hormonů
- pokles Q10



Brookes ZSL: Statins for all: the new premed?

Br J Anaesth 2009; 103: 99–107

Statiny jako premedikace?

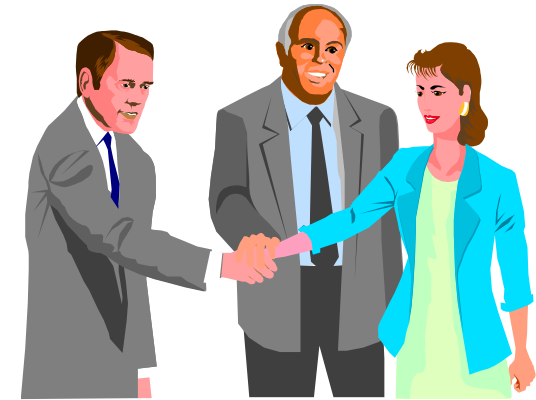
Je prokázáno:

- jsou prospěšné
- jsou kardioprotektivní
- **určitě nevysazovat!**

ale

- jako premedikace ještě předčasné!
- **a kdo ví...?**

Shrnutí



- předoperační období příležitost k optimalizaci farmakoterapie
- postupovat ve shodě s ostatními
- nepotřebné léky vysadit s předstihem 3-5 poločasů a déle, jsou-li aktivní metabolity
- při nejistotě spíše v léčbě pokračovat



Michael F. Roizen



Lee A. Fleisher

Shrnutí

Jediná výjimka z obecného pravidla

„Neměnit předoperační farmakologickou léčbu“ by se mohla vztahovat k:

1. inhibitorům MAO
2. antikoagulaci (podle stavu pacienta, léku a operaci)
3. kyselině nikotinové
4. dávkování inzulinu a kortikoidů
5. inhibitorům ACE a antagonistům angiotensinu II
6. léčbě erektilní dysfunkce (Viagra apod.)

Michael F. Roizen , Lee A. Fleisher: Anesthetic Implications of Concurrent Diseases.

In: **Miller's Anesthesia, 7. vyd.,** Churchill Livingstone **2009**