

Millal lõpetada ja taas alustada igapäevaste ravimite tarvitamine?

Juri Karjagin, anestezioloog

Tartu Ülikool

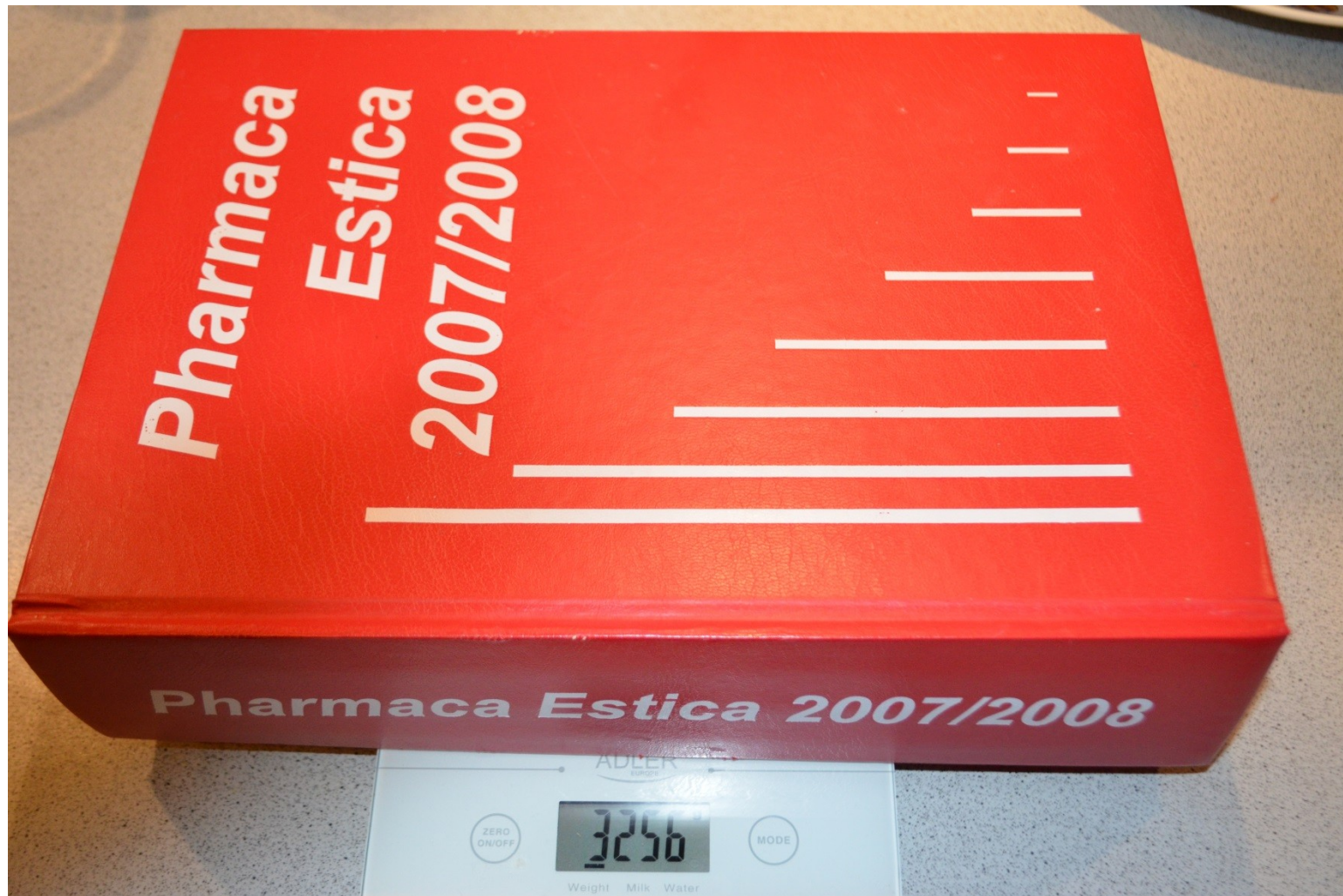
Tartu Ülikooli Kliinikum

juri.karjagin@kliinikum.ee

Probleem

- Ühiskond vananeb
- Haigused noorenevad
- Inimesed tarvitavad rohkem ravimeid
- Inimesed tarvitavad mitu ravimit korraga
- Toidulisandid
- Taimsed vahendid
- Tõenduspõhisust on vähe

3256 g ja 1700 lk ravimeid



Ravimite kasutamise üldkirurgias

49%

2.4

48%

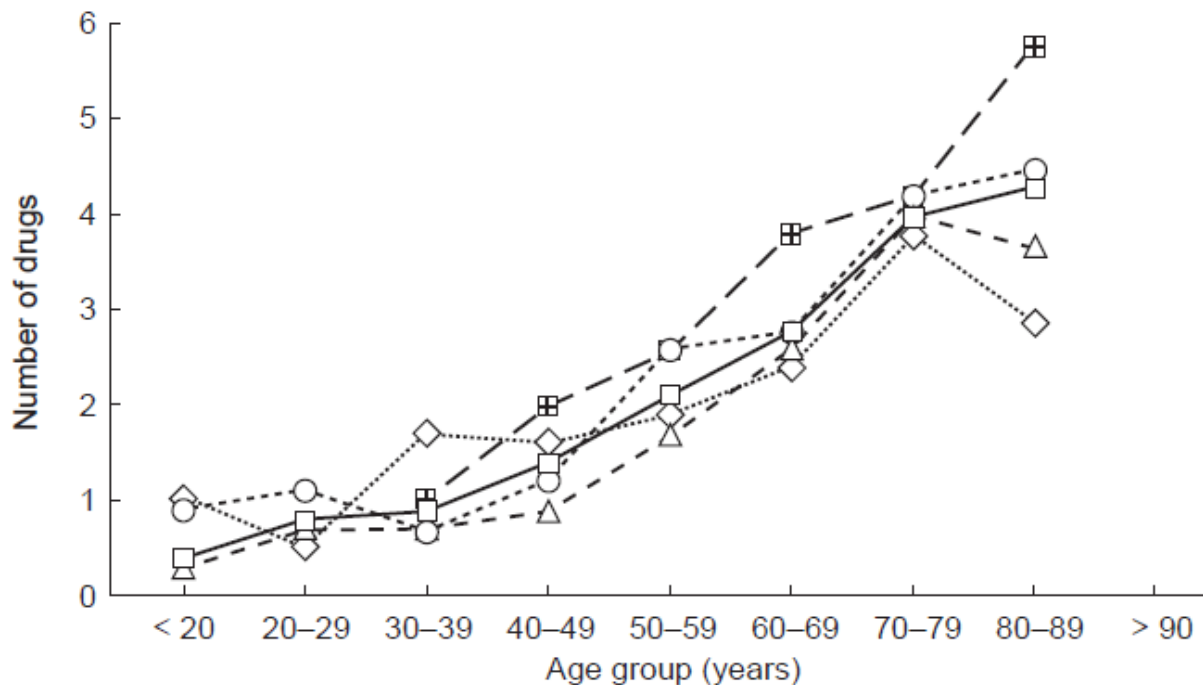
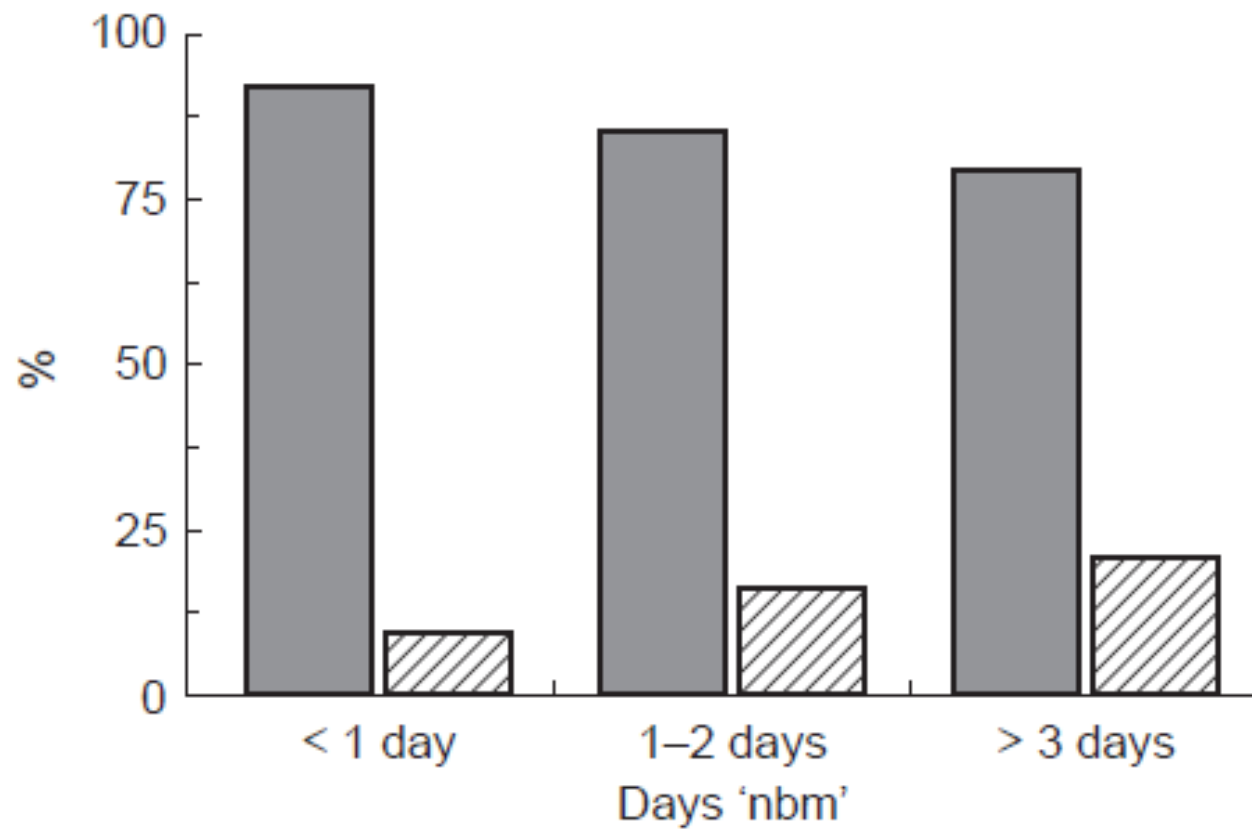


Figure 3 Mean number of drugs unrelated to the surgical admission in each age group according to the specified disease categories. (vascular (⊕), *n* = 167; neoplasms (◇), *n* = 207; inflammatory (△), *n* = 228; others (○) *n* = 225; all admissions (□)).

Ravimite katkestamine ja tuisistused



Ravimite taasalustamine

Potentially Unintended Discontinuation of Long-term Medication Use After Elective Surgical Procedures

Chaim M. Bell, MD, PhD; Jana Bajcar, BScPhm, MScPhm, EdD; Arlene S. Bierman, MD, MS; Ping Li, PhD; Muhammad M. Mamdani, PharmD, MA, MPH; David R. Urbach, MD, MSc

- 1997 – 2002 kõik üle 66 aastased patsiendid, kes vähemalt 1 a. tarvitasid kas warfariini, statiini või silmatilkasi
- Kolm rühma: statsionaarne kirurgia, päevakirurgia, ilma kirurgiata
- ca 45 000 warfariin, ca 156 000 statiinid, ca 32 000 silmatilgad

- 11.5 % statsionaari patsientidest katkestasid warfariini tarvitamise
- 7.5 % päevakirurgia patsientidest
- 4.8% protseduurita patsientidest



Katkestamine võib ootamatult muutuda püsivaks

Enne otsust...

- Katkestamise mõju
 - Ärajätmissümptomid (statiinid, β -blokaatorid, SSRI, parkinsonismi vastased ravimid)
- Mitte-katkestamise mõju
 - Võimalikud koostoimed anesteesia ja kirurgiaga

Koostoimed anesteesiaga

- Ravimi foonil on piiratud anesteesias kasutatavate ravimite valik
 - Mitte-selektiivsed MAO inhibiitorid ja noradrenaliini vabastavate ainete (nt. efedriini) kasutamine / petidiini kasutamine
 - Hüübimist mõjutavad ained
- Ravimi foonil on võimalikud muutused anesteesias kasutatavate ainete metabolismis, cypP450 interaktsioonid
 - Antiepileptilised preparaadid (carbamasepin)
 - SSRI
 - Teofülliin
 - Seenevastased ained

Table 9.4 Common substrates, inhibitors, and inducers of cytochrome P450 enzymes

CYP1A2	CYP2C9	CYP2C19	CYP2D6	CYP2E1	CYP3A4
Substrates					
Lidocaine Ropivacaine Amitriptyline Imipramine Clomipramine Theophylline Caffeine	Phenytoin Celecoxib Diclofenac Ibuprofen Valdecoxib S-Warfarin	Diazepam Clomipramine Imipramine Moclobemide Omeprazole Propranolol	Codeine Ethylmorphine Oxycodon Tramadol Amitriptyline Clomipramine Nortriptyline Fluoxetine Venlafaxine Debrisoquine Paroxetine Haloperidol	Desflurane Enflurane Halothane Isoflurane Sevoflurane Acetaminophen	Midazolam Triazolam Alfentanil Buprenorphine Codeine Fentanyl Ethanol Bupivacaine Lidocaine Ropivacaine Valdecoxib Granisetron Ondansetron Venlafaxine Methylprednisone Cortisol Lovastatin Simvastatin Cyclosporin HIV protease inhibitors
Inhibitors					
Cimetidine Ciprofloxacin Fluvoxamine	Miconazole Fluconazole	Fluvoxamine Ketoconazole Omeprazole	Fluoxetine Paroxetine Haloperidol Quinidine Celecoxib Valdecoxib	Disulfiram	Itraconazole Ketoconazole Diltiazem Verapamil Erythromycin Fluvoxamine Grapefruit juice
Inducers					
Smoking	Phenobarbital Rifampicin	Phenobarbital Rifampicin		Ethanol	Carbamazepine Phenobarbital Rifampicin Glucocorticoids

Enne otsust...

- Katkestamise mõju
 - Ärajätmissümptomid (statiinid, β -blokaatorid, SSRI, parkinsonismi vastased ravimid)
- Mitte-katkestamise mõju
 - Võimalikud koostoimed anesteesia ja kirurgiaga
 - Võimalik oht patsiendi elule (hüpoglükeemilised preparaadid, suukaudsed kontratseptiivid, ACE inhibiitorid)

Ravimameti Statistika aastaraamat 2012

- Kardiovaskulaarsed ravimid
 - ACE inhibiitorid ja AR blokaatorid
 - Statiinid
 - β -blokaatorid
 - Diureetikumid
 - Teised
- Diabeet
 - Suukaudsed preparaadid
- KNS
 - Antidepressandid
- Suukaudsed kontratseptiivid

Statiinid

The Impact of Postoperative Discontinuation or Continuation of Chronic Statin Therapy on Cardiac Outcome After Major Vascular Surgery

- Ajalooliste rühmade võrdlus andmebaasi abil
- 2001-2003 491 pt., kellel kasutamist katkestati keskmiselt 4 päevaks
- 2004 aastal 178 pt, kellel katkestamine oli maks. 1 päev
- Müokardi nekroosi olemasolu ja 30 päeva suremus

ÄMI riskifaktorid postop. perioodis

Table 4. Independent Variables Associated with Postoperative Cardiac Myonecrosis in Patients Chronically Treated with Statins Regardless of the Period of Study Where Delay Between Surgery and Restarting of Statins was Known ($N = 262$)

Variables	Odds ratio (95% confidence interval)	<i>P</i> value
Obliterative vascular disease	1.8 (1.1–3.2)	0.04
Coronary artery disease	1.8 (1.1–3.2)	0.03
Age >75 yr	2.0 (1.1–3.7)	0.03
Statins withdrawal = 4 days	2.9 (1.6–5.5)	0.001
Reintervention (any type)	3.7 (1.9–7.1)	<0.001
PRBC >3 units	4.1 (2.4–7.2)	<0.001

PRBC = Packed red blood cell units.

Effect of Statin Withdrawal on Frequency of Cardiac Events After Vascular Surgery

Olaf Schouten, MD^a, Sanne E. Hoeks, MSc^b, Gijs M.J.M. Welten, MD^a, Jean Davignon, MD^d, John J.P. Kastelein, MD^e, Radosav Vidakovic, MD^b, Harm H.H. Feringa, MD^c, Martin Dunkelgrun, MD^a, Ron T. van Domburg, PhD^b, Jeroen J. Bax, MD^f, and Don Poldermans, MD^{c,*}

- Randomiseerimata järjestikused 294 patsienti aastatel 2000...2006
- Alajaseme arterite rekonstruktiivsed operatsioonid – 48%
- Aordi aneurüsmi operatiivne ravi – 52%
- Kõik patsiendid – β -blokaator ravil
- Katkestamine tähendas kasvõi ühe annuse vahelejätmist
 - Mediaan 3 päeva
- Tulemid
 - Troponiini vabastamine
 - mitte-fataalne ÄMI
 - Südame äkksurm
 - Komposiit: ÄMI ja KV surm

Table 5
Predictors for the combined end point of nonfatal myocardial infarction and cardiac death

Variable	Univariate Analysis		Multivariate Analysis		Multivariate Analysis*	
	HR	95% CI	HR	95% CI	HR	95% CI
Statin interruption	7.6	3.6–16.1	7.3	2.8–18.9	7.5	2.8–20.1
Cardiac risk			1		1	
	1.4		8.0	1.0–64.6	8.8	1.0–76.5
	1.4		14.6	1.7–123.9	17.3	1.7–174.8
			1		1	
			4.1		4.1	1.1–14.8
			5.7		5.7	1.2–26.8
			4.6		4.6	1.3–16.3
			1		1	
	1.7		1.0	0.4–2.8	1.3	0.3–6.1
	1.1		0.8	0.3–1.7	0.8	0.3–1.8
pulmonary disease						
Hypertension	1.5	0.7–3.1	1.2	0.5–2.6	1.2	0.5–2.8
C-index				0.83		0.84

- Aeglase vabanemisega preparaat
- Metabolism CYP3A4 vs 2C9
- Ratseemiline segu

* Propensity score included in analysis.

Statiinid

- Kroonilised kasutajad peaksid kasutama kuni operatsioonipäeva hommikuni ja taasalustama võimalikult kiiresti

β-blokaatorid

- 1975 NEJM Richard R. Miller et al.
 - Propranolol-Withdrawal Rebound Phenomenon — Exacerbation of Coronary Events after Abrupt Cessation of Antianginal Therapy
- 1996 Mangano DT et al.
 - Effect of Atenolol on Mortality and Cardiovascular Morbidity after Noncardiac Surgery

Increase of 1-year Mortality After Perioperative Beta-blocker Withdrawal in Endovascular and Vascular Surgery Patients

S.E. Hoeks,¹ W.J.M. Scholte op Reimer,¹ H. van Urk,² P.J.G. Jörning,³
E. Boersma,¹ M.L. Simoons,¹ J.J. Bax⁴ and D. Poldermans^{5*}

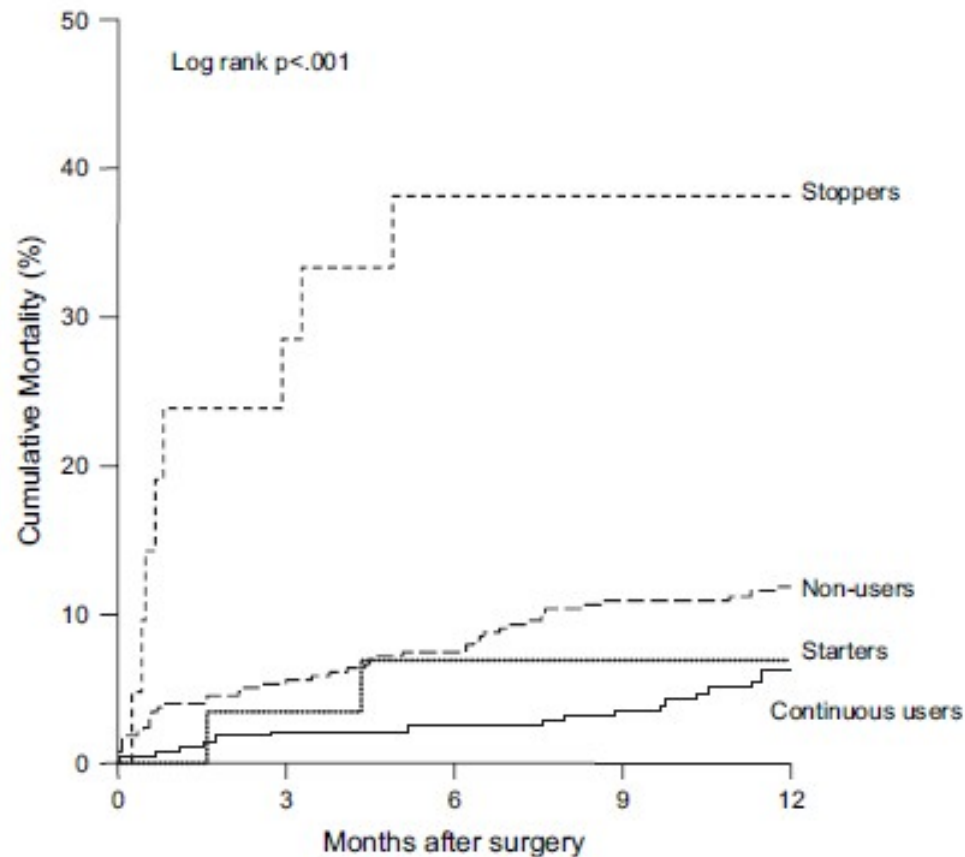
- Prospektiivne mitmekeskuseline ülevaade (survey) 11 haiglat Hollandis
- 711 järjestiku patsienti aastal 2004

Table 1. Definitions of beta-blocker use

	Use at day of surgery	Use at discharge*	<i>N</i>
Beta-blockers			
Continuous users [†]	Yes	Yes	285
Stoppers	Yes	No	21
Starters	No	Yes	29
Non users	No	No	376

Increase of 1-year Mortality After Perioperative Beta-blocker Withdrawal in Endovascular and Vascular Surgery Patients

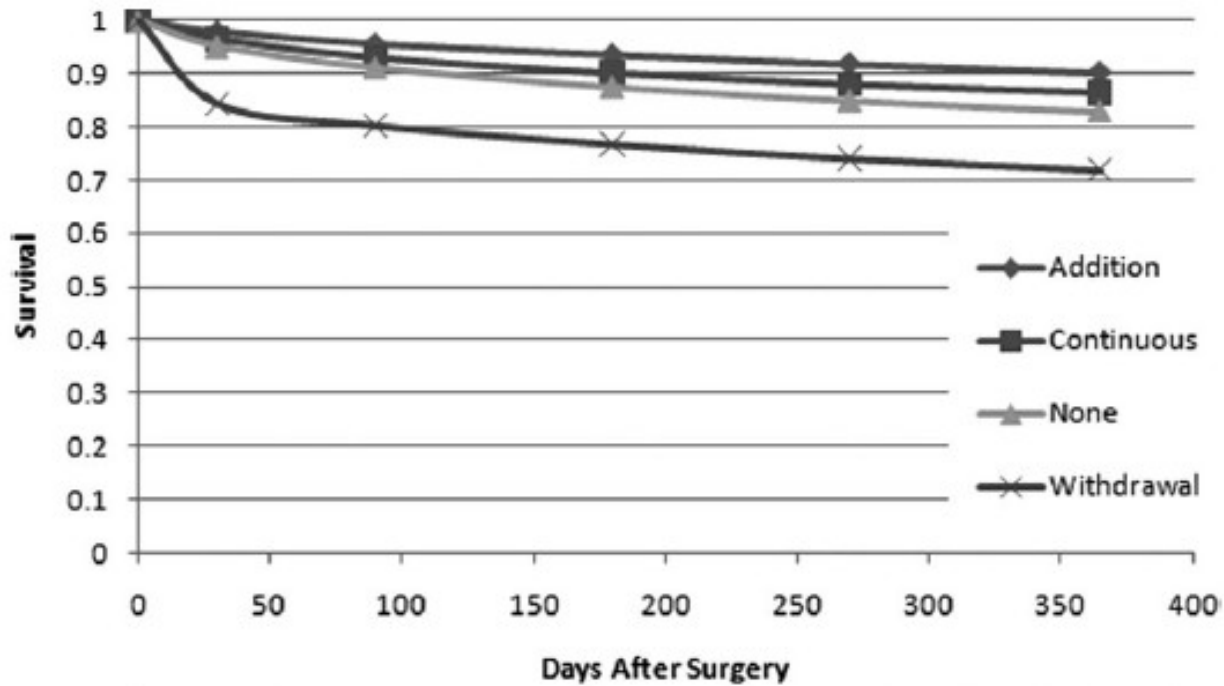
S.E. Hoeks,¹ W.J.M. Scholte op Reimer,¹ H. van Urk,² P.J.G. Jörning,³
E. Boersma,¹ M.L. Simoons,¹ J.J. Bax⁴ and D. Poldermans^{5*}



Association of the Pattern of Use of Perioperative β -Blockade and Postoperative Mortality

Arthur W. Wallace, M.D., Ph.D.,* Selwyn Au, M.S.,† Brian A. Cason, M.D.‡

- ca 20 000 patsiendi retrospektiivne analüüs aastatest 1996...2008
- 5% patsientidest katkestasid β -blokaator ravi (kasvõi üks annus)



Number at Risk						
Days After Surgery	0	30	90	180	270	365
Addition	1226	1200	1172	1137	1082	1040
Continuous	3644	3517	3389	3233	3025	2890
None	1517	1444	1383	1309	1225	1167
Withdrawal	344	290	276	258	235	221

- Seletuseks,
- β -retseptorite arvu suurenemine blokaadi tingimustes ja „hüpersensitiivsuse“ olukord katkestamisel

β -blokaatorid

- Kroonilised kasutajad peavad jätkama, kui suukaudne kasutamine ei ole võimalik i/v on alternatiiv

ACE inhibitorid ja AR blokaatorid

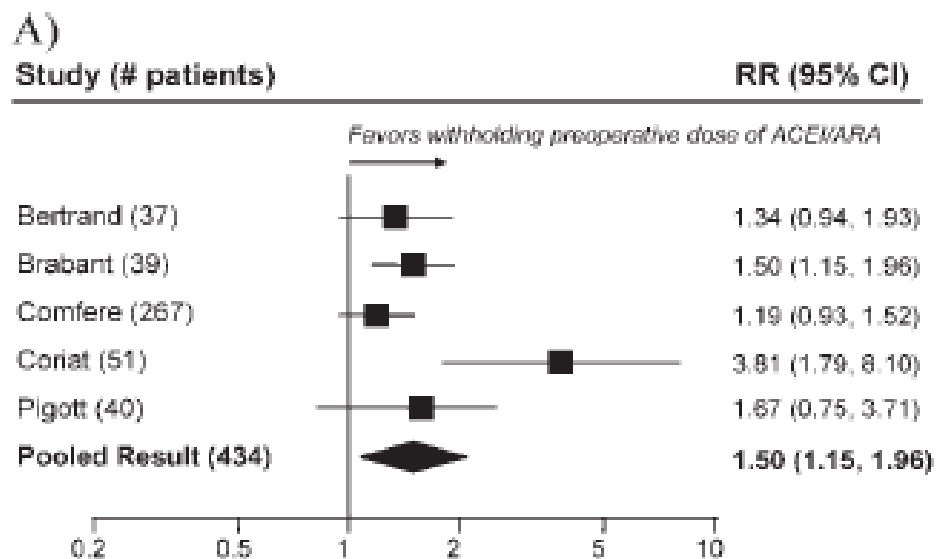
Clinical Consequences of Withholding Versus Administering Renin-Angiotensin-Aldosterone System Antagonists in the Preoperative Period

509 uuringut >>5 uuringut meta-analüüsi kõlbulikud

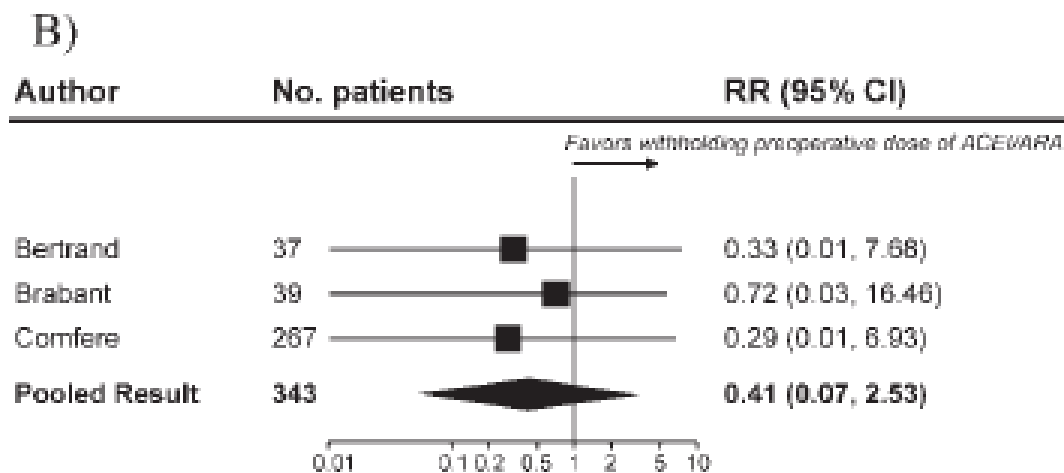
Kolm RCT ja kaks ülevaate uuringut

434 patsienti

Hypotension



Äge müokardi infarkt



ACE inhibiitorid ja kardiokirurgia

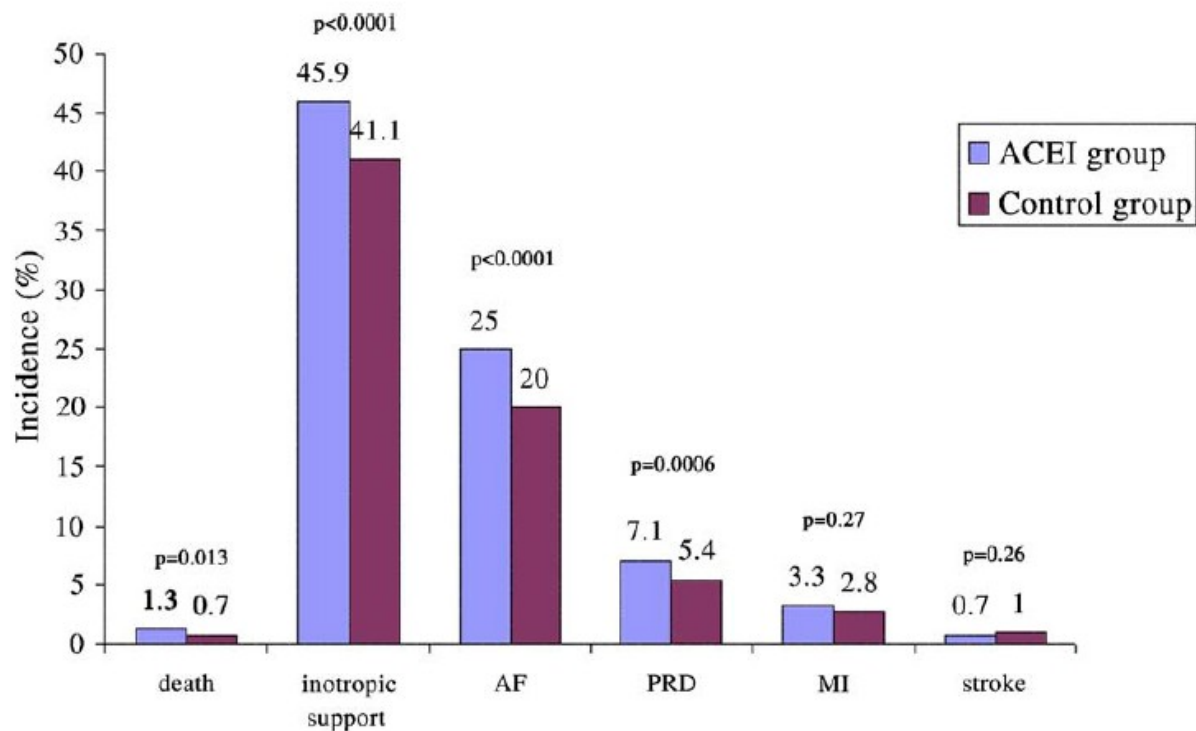


Figure 2 Clinical Outcomes in Propensity-Matched Cohort

ACEI = angiotensin-converting enzyme inhibitors; AF = atrial fibrillation; MI = myocardial infarction; PRD = post-operative renal dysfunction.

Anesthetic Management and One-Year Mortality After Noncardiac Surgery

Terri G. Monk, MD, MS*, Vikas Saini, MD, FACCT†, B. Craig Weldon, MD*, and Jeffrey C. Sigl, PhD‡

*Department of Anesthesiology, Duke University Medical Center, Durham, North Carolina, †The Cardiovascular Specialists LLC, Hyannis, Massachusetts, ‡Aspect Medical Systems, Newton, Massachusetts

Riskifaktor	RR	p
Charlson'i skoor (3+ vs 0-2)	16.116 (10.110-33.717)	<0.0001
Summaarne sügava anesteesia aeg (tunnid)	1.244 (1.062-1.4441)	0.0121
Süstoolne rõhk alla 80 mmHg (minutid)	1.036 (1.006-1.066)	0.0125

ACE inhibitorid ja AR blokaatorid

- Kontrollitud arteriaalse hüpertensiooni ravi puhul
 - Operatsioonipäeva hommikul katkestada
- Kontrollimata hüpertensioon või krooniline südame puudulikus süstoolse funktsiooni langusega
 - Jätkata ka operatsioonipäeva hommikul ja nõ valmistuda hüpotsensiooni raviks operatsiooniajal

Diureetikumid

- Tõendus põhjus on puudulik
- Kontrollitud arteriaalse hüpertensiooni ravi puhul
 - Operatsioonipäeva hommikul katkestada
- Kontrollimata hüpertensioon või krooniline südame puudulikus süstoolse funktsiooni langusega
 - Jätkata ka operatsioonipäeva hommikul

Antidepressandid

- SSRI (selektiivsed serotoniini tagasihaarde inhibiitorid) ja SNRI (selektiivsed noradrenaliini tagasihaarde inhibiitorid)
 - Pearinglus
 - Iiveldus
 - Nõrkus
 - Lihasvalud
 - Külmaärritused
 - Ärritatavus
 - Ängistus
- Avalduvad päevadega, sõltuvalt preparaadi poolväärtusajast
 - Paroksetiin 15 tundi < fluoksetiin 7 päeva

- Teisalt,
- SSRI on näidatud veritsuse suurenemist, mis on suurem antiagregantide koosmanustamisel

- Millal? Kõrge veritsusrisiko

Enamjaolt mitte-katkestada, va operatsioonid kus väiksem veritsusrisk
võib olla ohtlik

Suukaudsed diabeedi ravimid

- Soovitatakse jätkata raviga operatsiooni päeva hommikuni
- Operatsioonipäeva hommikul mitte manustada, sest:
 - Sulfonüüluurea preparaadid suurendavad hüpoglükeemia riski
 - Metformiin neerude hüpoperfusiooni tingimused võib põhjustada laktaadi akumulatsiooni >> laktatsidoos
 - Thiazolidinedione'd võivad soodustada vedeliku retensiooni ja kudede turset
 - Uuemad ravimid (nt dipeptüülpeptidaas ja GLP-1 analoogid) halvendavad seedetrakti motiilsust > PONV, dүн iileus

Suukaudsed diabeedi ravimid₂

- Enamike ravimeid võib jätkata kohe peale operatsiooni
 - v.a. metformiin, mille puhul peaks olema tõestatud adekvaatne neerufunktsioon (diurees ja kreatiniin normis)
 - Osades juhendites metformiin katkestada 48h postop-lt.

Suukaudsed kontratseptiivid

- Venosse tromboosi risk tõuseb esimese 4 kuu jooksul ja langeb 3 kuu jooksul pärast lõpetamist
- Patsiendid madala tromboosiriskiga võivad jätkata perioperatiivses perioodis ja ei vaja „ekstra“ profülaktikat
- Patsiendid mõõduka ja kõrge riskiga
 - Katkestada 4-6 nädalat enne operatsiooni
 - Mitte-katkestada >> patsient peab olema teadlik riskidest ja tuleks valida adekvaatse perioperatiivse ennetamise meetodi (kuula järgmist lektorit)

Koju kaasa

- Inimesed kasutavad ravimeid ja nende kombinatsioone, trend on suurenemisele
- Ravimeid on nii palju >> ei ole võimalik kõike mäletada >> infoallikad (Ravimiamet, internet, raamatud)
- Regulaarselt kasutatavad ravimid
 - Rusikareegel on jätkamine
 - Väga väheseid ravimeid peab katkestama
- Katkestamise põhjused
 - Koostoime kirurgiaga – veritsus
 - Koostoime anesteesiaga – veritsus, muu väga harva
 - Oht patsiendi elule/tervisele – hüpopglükeemilised preparaadid, ACE inhibiitorid
- Taasalustamine võimalikult varakult