

Interakcie liekov v anestéziológii

Lubomíra Romanová

„Najväčší dôkaz múdrosti je mať stále dobrú náladu“

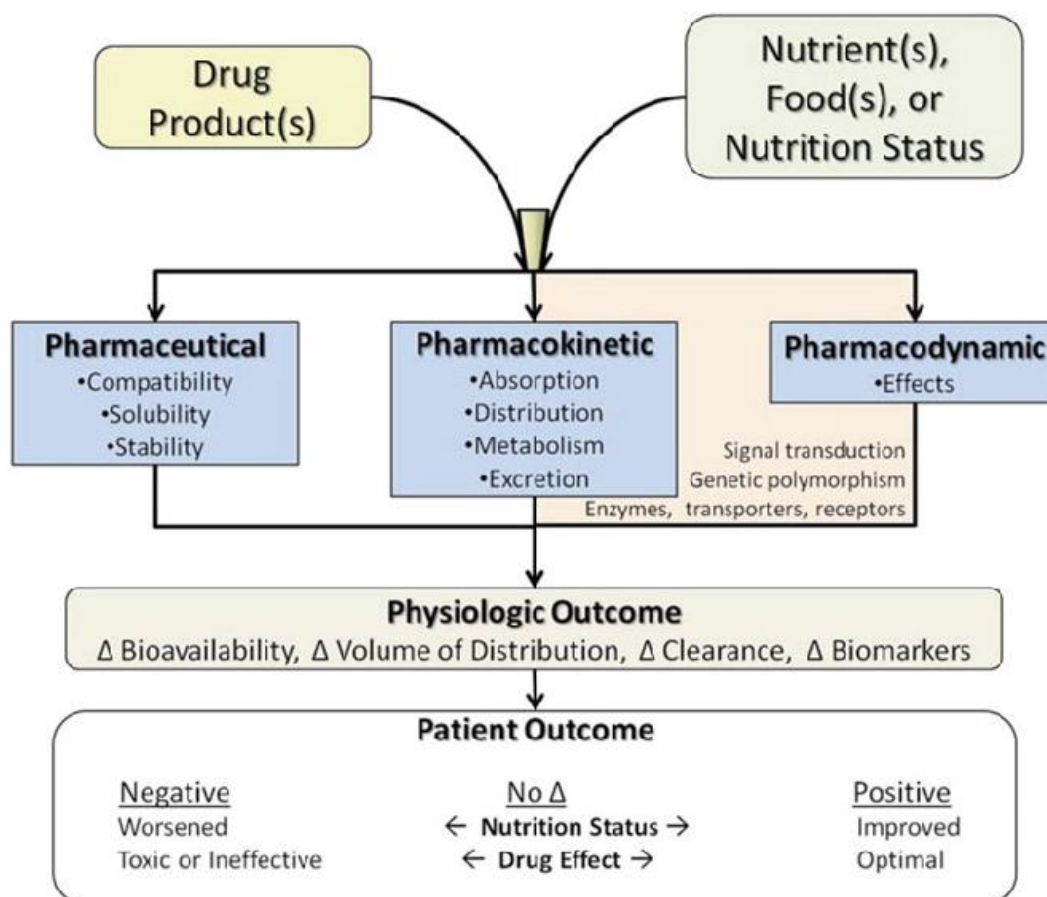
Michel de Montaigne

Interakcie liekov počas anestézie predstavujú široký medicínsky, ekonomický, organizačný aj sociálny problém. Absolútny počet liekov chaoticky stúpa, počet pacientov v zlom fyzickom stave, ktorí farmakoterapiu potrebujú, narastá. Zvyšuje sa počet liekov, ktoré užívajú. Zvyšuje sa aj počet liekov a ich kombinácií podávaných počas anestézie. Mnohé lieky sa počas anestézie podávajú v kombináciách v snahe zabrániť vedľajším účinkom a komplikáciám.

Interakcie liekov môžu byť očakávané, neočakávané alebo požadované. Možno hovoriť o interakciách nebezpečných, popísaných, možných a výhodných (1).

Téma interakcií liekov v tomto priestore vymedzila iba niekoľko problémov:

1. Delenie interakcií liekov
2. Chronická medikácia a interakcie liekov počas anestézie
3. Výhodné interakcie pre potlačenie vedľajších účinkov anestézie
4. Interakcia lieková a teória podstaty anestézie.



Obrázok 1 Model interakcií liekov a jedla (2)

1. Delenie interakcií liekov

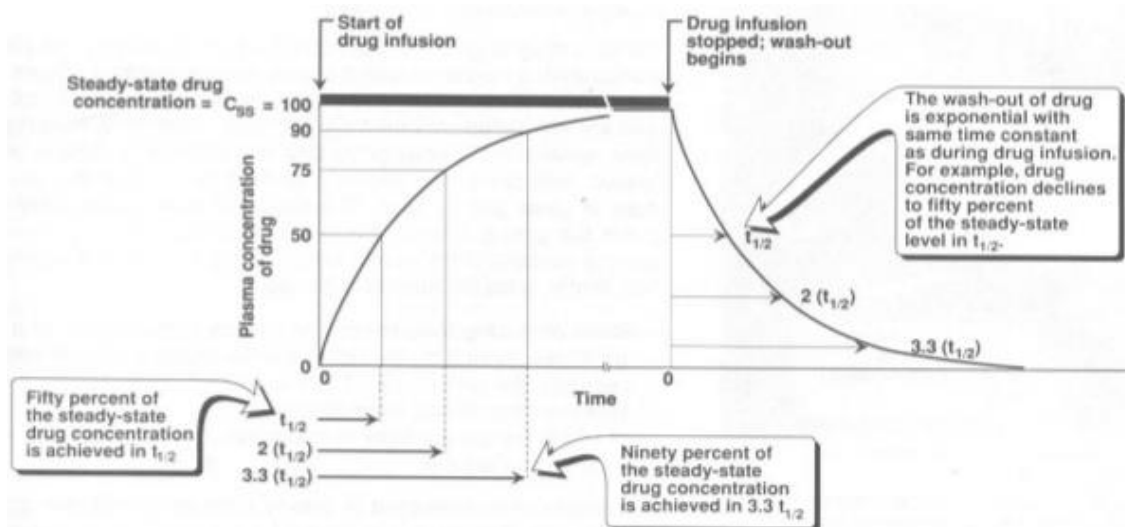
Interakcie liekov sa podľa kritérií farmakológie delia na niekoľko skupín:

- **Farmaceutické**

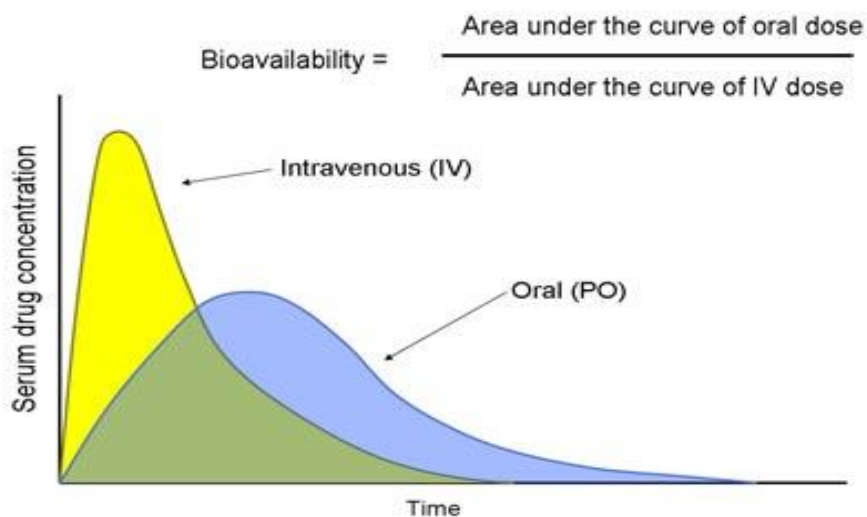
- in vitro (thiopental - zásaditá látka v systéme prírodných hadičiek s kyslou látkou – rocuronium tvorí precipitát)
- in vivo (ketamín a teophylin tvoria in vivo molekuly, ktoré v CNS podporuje kŕčovú aktivitu).

- **Farmakokinetické vznikajú na úrovni**

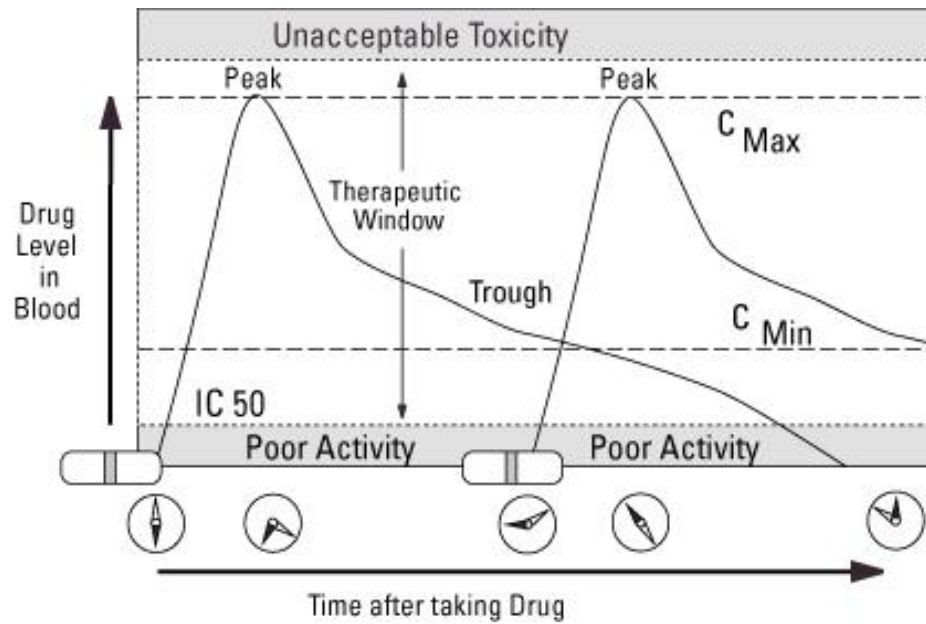
- absorpcie liekov
- distribúcie liekov
- metabolizmu/biotransformácia
- indukcie/exkrécia lieku
- farmakokinetické interakcie sa premietajú do pojmov ako biologický polčas, biologická dostupnosť a hladiny lieku, ktoré sú vysvetlené na obrázkoch.



Obrázok 2 Biologický polčas lieku (3)



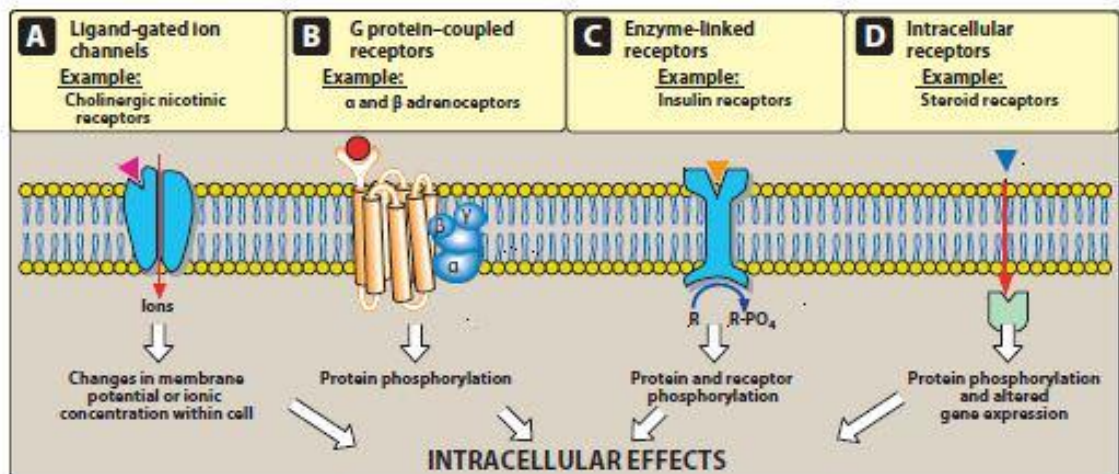
Obrázok 3 Biologická dostupnosť lieku (2)



Obrázok 4 Špičková hladina lieku a terapeutické okno (2)

• **Farmakodynamické interakcie prebiehajú**

- na liekovom receptore
- cestou bunkového mechanizmu
- liek mení prostredie iného lieku
- chemická neutralizácia.



Obrázok 5 Transmembránové pôsobenie liekov na receptore (3)

Existujú 4 mechanizmy transmembránovej signalizácie a pôsobenia lieku na receptor (3)

1. Riadené **iónové kanály** sa otvárajú a zatvárajú pri väzbe ligandom
2. Receptor spojený s **G proteínom**, ktorý spúšťa a riadi druhých poslov
3. Transmembránový receptor je **enzým**, ktorý prechádza cez membránu
4. V tuku rozpustný ligand prechádza cez membránu a pôsobí na **intracelulárny receptor**.

Delenie interakcií liekov podľa terminológie (2)

- **antagonizmus** Efekt $(A+B) < (A) + (B) < 2$
 - priamy vzťah dvoch látok vzájomne sa vylučujúcich z účinku alebo metabolického procesu
- **adícia** Efekt $(A+B) = (A) + (B) = 2$
- **všeobecné sčítanie efektu liekov**
- **potenciácia** Efekt $(A+B) > (A) + (B) > 2$
 - zvýšenie účinku liekov, ktorých súčet efektov je viac alebo rovný ich sčítaniu
- **synergizmus** Efekt $(A+B) > (A) + (B) > 3$
 - súčinnosť efektov liekov, ktorých účinkov je vyšší než by bol súčet účinkov jednotlivých liekov.

Využívaním interakcií anestetík robíme anestéziu účinnou a bezpečnou. Dosiahnutie synergizmu podaním látky pred využitím plnej dávky liekov intraoperačne a pooperačne dosahuje významný farmakologický efekt. Súčasným použitím liečiv je možné dosiahnuť účinok, ktorý nie je možné dosiahnuť pri plnej dávke ktoréhokoľvek z nich.

Rizikové faktory interakcií liekov pre pacienta

- polypragmázia
- polypreskripcia
- genetické predispozície
- špeciálna populácia (deti, ženy, obézni, seniori, kriticky chorí...)
- špeciálne ochorenie – pečenevá insuficiencia, renálna dysfunkcia
- lieky so špeciálnym terapeutickým indexom (digoxín, inzulín, cyklosporín).

Dôsledky interakcií liekov

- zmenený farmakologický efekt liekov
- toxicita
- neočakávaný farmakologický účinok
- prínos – adícia a synergizmus liekov
- chemické reakcie pri miešaní liekov.

Metabolické odchýlky u pacienta pri degradácii liekov pri interakcii liekov vedú k problémom, za ktoré sú najčastejšie zodpovedné:

- enzýmy: napr. cytochrom CYP P450, thiopurine S metyltransferáza
- cieľové receptory: napr. β 2 receptory
- liekové transportéry: napr. P-glycoproteín
- chorobou modifikované gény: napr. apolipoproteín
- DNA polymorfizmus.

2. Predoperačný farmakologický manažment (3)

Predoperačný manažment užívania liekov u každého chorého, ktorý vyžaduje anestéziu začínať plánovaním farmakoterapie. Do tohto plánu patrí:

- zhodnotenie, podávanie/zastavenie chronickej medikácie v perioperačnom období
- výber anestéziologickej techniky a plánovanie liekov použitých počas anestézie
- zhodnotenie rizika pooperačných komplikácií spojených s anestéziou (vracanie, pooperačná bolesť, triaška, svrbenie) a naplánovať aj farmakologickú prevenciu (1).

Súčasťou predoperačnej prípravy je výber a podávanie špecifických liekov, ktoré uľahčujú priebeh celého perioperačného obdobia. Anestéziológ predpokladá, že samotná anestézia nestačí, často musí riešiť problémy, ktoré budú pacienta sužovať v pooperačnom období. Problémy nie vždy súvisia s ochorením a miestom operácie, ale majú vzťah k operačnému výkonu alebo anestézii.

Chronická medikácia a interakcie liekov

Kardiologické lieky a problémy spojené s anestéziou

ACE inhibítory (ACEi) a antagonisty receptora A1 pre angiotenzín (ARB)

ACE inhibítory sú v predoperačnej terapii skupinou liekov, ktorú pacienti užívajú alebo môžu začať užívať pri novoobjavenej hypertenzii, zvlášť pri metabolickom syndróme. Nasýtenie a preliečenie pacienta pred elektívnym výkonom môže trvať až 2 týždne. Podávanie ACE inhibítorov ako vazodilatancií v terapii chronického zlyhania srdca môže pri dehydratácii a metabolickom rozvrate viesť k hypotenzii počas anestézie. Dodržiavanie normovolemie pred operáciou je elementárnym opatrením, napriek súčasnej diuretickej liečbe (4).

Cochranovská štúdia (2016) nenašla dôkazy na podporu toho, že perioperačné ACEi alebo ARB môžu znížiť úmrtnosť, chorobnosť alebo komplikácie (hypotenzia, perioperačné cerebrovaskulárne príhody a renálne zlyhanie v kardiochirurgii). Nepodarilo sa preukázať, že použitie týchto liekov môže znížiť výskyt akútneho infarktu myokardu. ACEi alebo ARB môžu perioperačne zvýšiť srdcový výdaj. Vzhľadom na nízku a veľmi nízku metodologickú kvalitu, vysoké riziko predpojatosti a nedostatočnú silu zahrnutých štúdií môže byť skutočný účinok podstatne odlišný od pozorovaných odhadov. Perioperačná aplikácia by mala byť individualizovaná pre liečbu ACEi alebo ARB. Iniciácia liečby je možná, pred nechirurgickou operáciou ich nevysadzovať. Kašeľ, ktorý sprevádza ACE inhibítory, nie je spojený s bronchokonstrikciou, počas anestézie nebol dokázaný (5).

Tabuľka 1 Prehľad ACEi a ARB a ich farmakologická charakteristika (5)

	Captopril	Enalapril	Lisinopril	Ramipril	Losartan	Valsartan
Mechanism of action	ACEI	ACEI	ACEI	ACEI	ARB	ARB
Half-life ^a	2 hours	35-38 hours	12 hours	13-17 hours	6-9 hours	6-9 hours
Frequency of administration	Twice or thrice daily	Once or twice daily	Once daily	Once or twice daily	Once or twice daily	Once or twice daily
Maximum dose	450 mg/day	40 mg/day	40 mg/day	20 mg/day	100 mg/day	320 mg/day
Renal excretion	95%	61%	100%	60%	4%	13%
Discontinuation before non-acute surgery	12 hours	24 hours	24 hours	24 hours	24 hours	24 hours

Avšak, boli popísané interakcie s inhalačnými anestetikami a spinálnou anestéziou. ACE inhibítory a ARB môžu viesť k závažnej hypotenzii pri úvode inhalačnými anestetikami a pri neuroaxiálnej blokáde. Pri refraktérnej hypotenzii možno použiť vazopresin (infúziu) alebo terlipresin (bolus) na zvýšenie tlaku. Prístupovať treba individuálne na základe zhodnotenia komorbidít a iných liekov.

Betablokátory

Podľa zistení hrá perioperačná aplikácia betablokátorov kľúčovú úlohu pri znížení výskytu supraventrikulárnych a ventrikulárnych arytmií, ktoré sú spojené s kardiochirurgickým výkonom. Avšak, ich vplyv na mortalitu, AMI, mozgovú príhodu, kongestívne zlyhanie srdca, hypotenziu a bradykardiu počas operácie ostáva nejasný. Pri nekardiálnej chirurgii existujú dôkazy pre spojenie betablokátorov so zvýšenou úmrtnosťou z dôvodu hypotenzie, bradykardie a tichej ischémie pri zníženom srdcovom minútovom výdaji. Údaje naznačujú zvýšenie frekvencie mŕtvice spojenej s užívaním betablokátorov. Značné zníženie supraventrikulárnych arytmií a AMI v tomto prostredí sa zdá byť kompenzované potenciálnym zvýšením úmrtnosti a mŕtvice (6).

- Odporúča sa pokračovať v liečbe pacientov, ktorí idú na operáciu, ak betablokátory užívali chronicky (trieda I/B)
- Americké odporúčania odporúčajú perioperačnú betablokádu u pacientov so stredným rizikom a rizikom ischémie myokardu (trieda IIb/C)
- Podobné odporúčanie platí u pacientov s tromba a viacerými rizikovými faktormi, s diabetes mellitus, srdcovým zlyhávaním alebo s ischemickou chorobou srdca (IIb/B).

Tabuľka 2 Betablokátory perioperačne (6)

Odporúčanie pre betablokátory	Trieda	Úroveň
BB sa odporúčajú u pacientov, ktorí majú známu ICHS alebo ischémiu myokardu dokázané záťažovým testom	I	B
BB sa odporúčajú u pacientov plánovaných na operáciu s vysokým rizikom	I	B
Pokračovanie s BB sa odporúča kvôli ICHS, AH a arytmií	I	C
BB by sa mali zvážiť u plánovaných operácií so stredným rizikom	IIa	C
Zvážiť BB pri chronickej liečbe s BB pri CHZS a systolickej dysfunkcii	IIa	C
BB zvážiť u pacientov s 1 rizikovým faktorom u pacientov plánovaných na operáciu s nízkym rizikom	IIb	B
Predoperačná vysoká dávka BB bez titrácie sa neodporúča	III	A
BB sa neodporúčajú u pacientov bez rizikových faktorov plánovaných na operáciu	III	B

Alfa-2 adrenergné agonisty

Z prieskumu (Cochran databáza) vyplýva, že profylaktické podávanie alfa-2 adrenergných agonistov nezabráni perioperačnej smrti alebo závažným srdcovým komplikáciám. Pre nekardiálnu chirurgiu existuje stredne vysoká kvalita dôkazu, že tieto látky nezabránia smrti, infarktu myokardu alebo mŕtvici. Naopak, existuje stredne kvalitný dôkaz, že tieto látky majú závažné nepriaznivé účinky, a to zvýšené riziko hypotenzie a bradykardie. Pri srdcovej chirurgii existuje stredne kvalitný dôkaz, že alfa-2 adrenergné agonisty nemajú žiadny vplyv na riziko úmrtí alebo infarktu myokardu a že zvyšujú riziko bradykardie. Kvalita dôkazov nebola dostatočná na vyvodenie záverov týkajúcich sa účinkov alfa-2 agonistov na mozgovú príhodu alebo hypotenziu počas kardiochirurgie (7).

Nitráty

Systematický prehľad (Cochran databáza) naznačuje, že nitroglycerín alebo izosorbid dinitrát nie sú spojené so zlepšením mortality a srdcových komplikácií u pacientov podstupujúcich nekardiálnu chirurgiu. Z obmedzených dôkazov vyplýva, že nikorandil môže znížiť riziko ischémie srdca u pacientov, ktorí podstupujú nekardiálnu chirurgiu. Na konsolidáciu dôkazov sú potrebné ďalšie štúdie. Avšak, údaje obsiahnuté v mnohých analýzách sú „riedke“ - málo dostatočných údajov, veľmi nízka sila. Objektívnejšie by bolo uviesť, že dostupné dôkazy nie sú dostatočné na to, aby dokázali, či sú nitráty spojené so zlepšením mortality a znížením počtu srdcových komplikácií u pacientov podstupujúcich nekardiálnu chirurgiu. V priebehu posledného desaťročia sa nevyskytli žiadne vysoko kvalitné štúdie pre asociáciu kardiálnej smrti a morbidita pri použití nitrátov počas nekardiálnej chirurgie (8).

Blokátory kalciového kanála

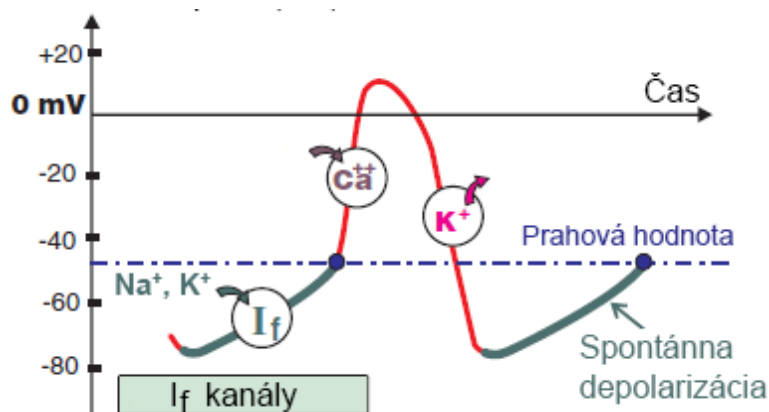
Rutinné predoperačné podávanie blokátorov vápnikového kanála nie je odporúčané v rámci redukcie perioperačného rizika kardiovaskulárnych príhod (5). Podanie blokátorov kalciového kanála je možné individuálne zvážiť u pacientov, u ktorých je potrebné zníženie srdcovej frekvencie a zároveň je u nich kontraindikované podávanie β -blokátorov (3).

Statíny

Statíny nachádzajú svoje využitie pre svoj hypolipidemický účinok v liečbe ICHS alebo u pacientov s rizikom jej vzniku. Využívajú ich v sekundárnej prevencii kardiovaskulárnej príhody u pacientov s periférnou lokalizáciou aterosklerotického procesu. DECREASE III je randomizovaná štúdia, ktorá sledovala vplyv podávania statínov pacientom pred angiochirurgickou operáciou. Výskyt ischemických príhod pri podávaní fluvastatínu bol nižší oproti skupine pacientov dostávajúcich placebo - 10,8 % vz. 19 %. Úmrtie z kardiálnych príčin alebo infarkt myokardu sa vyskytol u pacientov užívajúcich fluvastatin v 4,8 % prípadov a pri užívaní placebo incidencia IM dosiahla až 10,2 %. Na premostenie perioperačného obdobia sa odporúča podávať statíny s dlhým polčasom pôsobenia alebo formou preparátov s predĺženým uvoľňovaním. Obávaný vplyv statínov na vznik rabdomyolýzy a obličkového zlyhania sa v perioperačných štúdiách nepotvrdil (3).

Ivabradín

Ivabradín je antiarytmikum. Inhibuje pacemaker v sinoatriálnom uzle. Pôsobí na f-kanály lokalizované na membráne buniek v sinoatriálnom uzle (obr. 6). Aktivita rôznych elektrických prúdov v AV uzle je zodpovedná za tvorbu akčného potenciálu. Prúd I_f je zodpovedný za fázu diastolickej depolarizácie a za srdcovú frekvenciu. Ivabradín sa viaže na f-kanály a selektívne inhibuje prúd I_f . Znižuje srdcovú frekvenciu nezávisle od sympatikovej aktivácie. V randomizovanej štúdii, ktorej sa zúčastnilo 111 pacientov podstupujúcich vasculárnu operáciu rovnako ivabradín aj metoprolol signifikantne znižovali výskyt myokardiálnej ischemie a IM v porovnaní s placebom. Zatiaľ sa dá predpokladať, že predoperačné podávanie ivabradínu je možné zvážiť u pacientov so striktnými kontraindikáciami podávania β – blokátorov (3).



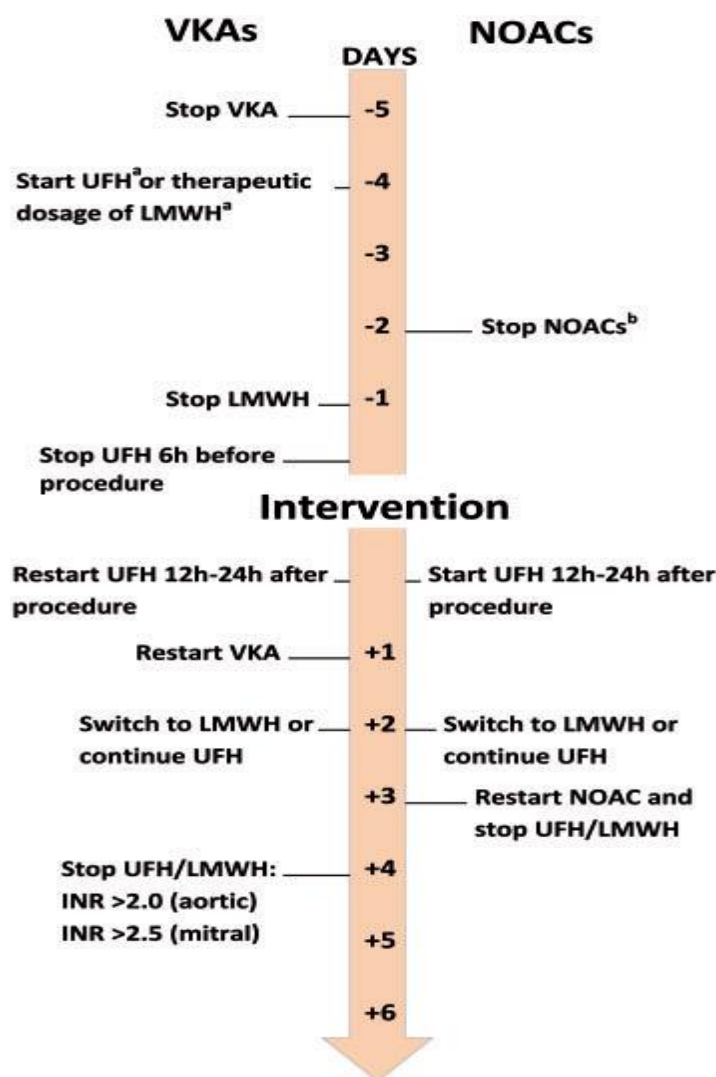
Obrázok 6 Akčný potenciál a účinkovanie I_f prúdu

Diuretiká

Diuretiká v deň operačného zákroku sa odporúča vynechať a podať až v prípade potreby. Diuretiká v perioperačnom období treba podávať intravenózne na kontrolu objemového preťaženia. Diuretiká spôsobujú poruchy v elektrolytovej rovnováhe, je potrebné kontrolovať a riešiť iónovú dysbalanciu, aby sa predišlo vzniku srdcových dysrytmii. Hypokaliémia sa vyskytuje až u 34 % pacientov podstupujúcich zväčša nekardiochirurgický operačný výkon; hradenie kálie musí sprevádzať aj korekcia magnézia.

Antiagregancia

Mnohí pacienti užívajú inhibítory agregácie trombocytov ako primárnu alebo sekundárnu prevenciu na zníženie rizika kardiovaskulárnych príhod. Najmä počas perioperačného obdobia je toto zníženie rizika relevantné vzhľadom na zvýšené riziko srdcových príhod (približne v 6,2 %). V dôsledku predpokladaného zvýšeného rizika krvácania sa inhibítory agregácie krvných doštičiek často perioperačne zastavujú. Ak sa liečba kyselinou acetylsalicylovou (ASA) používa výlučne ako primárna prevencia, môže sa počas perioperačného obdobia zastaviť, zatiaľ čo liečba ASA na sekundárnu prevenciu by sa mala zastaviť len v prípade výkonov, kde hrozí riziko veľkého krvácania. Pri zastavení ASA by mal byť pred operáciou zachovaný dostatočný časový interval. Okrem toho existuje syndróm odňatia ASA so zvýšenou predispozíciou na hyperkoaguláciu. Vysokú pozornosť treba venovať perioperačnej manipulácii s inhibíciou agregácie trombocytov po implantácii koronárneho stentu. V dôsledku zvýšeného rizika trombózy v stentoch sa inhibícia agregácie krvných doštičiek veľmi vážavo zastavuje. Urgentný chirurgický zákrok sa musí uskutočniť, aj keď nie sú zastavené antiagregancia. Existujú prípady, keď riziko krvácania z chirurgického výkonu môže byť príliš vysoké a riziko trombózy v stentoch nižšie. Antiagregancia možno vtedy zastaviť. Operácia sa vykonáva s nahradením ASA terapie antikoagulačnou látkou v terapeutickom režime (10).



Obrázok 7 Manažment podávania/zastavenia antiagregancií perioperačne (10)

Perorálne antiagreganciá a antikoagulácia: predoperačné premostenie s UFH/LMWH by sa malo začať, keď INR je nižšie ako potrebné terapeutické rozmedzie. INR: medzinárodný normalizovaný pomer; LMWH: heparín s nízkou molekulovou hmotnosťou; NOAC: perorálny antagonist, UFH: nefrakcionovaný heparín; VKA: antagonisti vitamínu K.

Tabuľka 3 Antikoagulanciá (11)

	Clopidogrel	Prasugrel	Ticagrelor	Cangrelor
Bioavailability	50%	80%	36%	100%
Half-life (active metabolite)	1-2 hours	2-15 hours	7-9 hours	3-6 minutes
Binding reversibility	Irreversible	Irreversible	Reversible	Reversible
Onset of action	2-6 hours	30 minutes	30 minutes	2 minutes
Frequency of administration	Once daily	Once daily	Twice daily	Intravenous infusion
Duration of effect	3-10 days	7-10 days	3-5 days	1-2 hours
Antidote	No	No	No	No
Discontinuation before non-acute surgery	At least 5 days	At least 7 days	At least 3 days	1 hour

Perorálne antidiabetiká

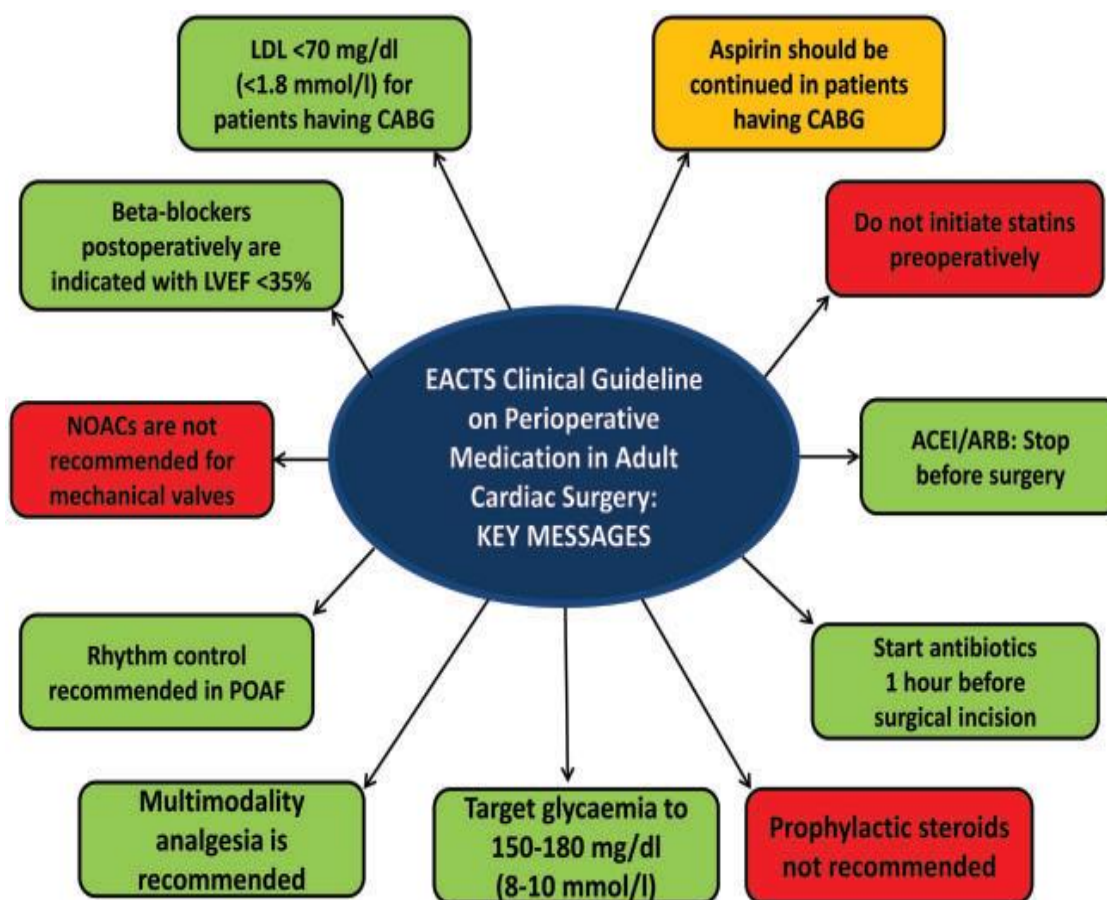
U pacientov užívajúcich perorálne antidiabetiká sa debatuje o prínose/riziku pozastavenia počas operácie. Intervencie môžu viesť k množstvu metabolických posunov, vrátane glykémie a využitia glukózy. Hyperglykémia v perioperačnom období je rizikovým faktorom pre pooperačnú sepsu, dysfunkciu endotelu, cerebrálnu ischémiu a zlé hojenie rany. Kvôli perioperačnému lačneniu perorálne antidiabetiká môžu viesť k závažnej hypoglykémii. Hypoglykémia vedie k zvýšenej chorobnosti a úmrtnosti v perioperačnom období a predlžuje dobu pobytu v jednotke intenzívnej starostlivosti (ICU), ako aj celkový pobyt v nemocnici. Perorálne antidiabetické lieky by mali byť v deň operácie zastavené a ich návrat do liečby má byť v súlade s postupným návratom k strave.

Metformín, najčastejšie používaný liek na liečbu diabetu 2. typu, by mal byť perioperačne zastavený v dôsledku závažného rizika laktátovej acidózy u pacientov nad 65 rokov. Vzhľadom na narastajúci vek našej populácie sa zvýšil počet pacientov užívajúcich perorálne antidiabetiká (9).

Imunosupresia

Mnoho pacientov podstupujúcich operácie má autoimunitnú poruchu (reumatoidná artritída, psoriáza alebo chronické zápalové črevné ochorenie, ktoré si vyžaduje liečbu). Imunosupresíva sú široko používané. Lekári musia urobiť rozhodnutie, či imunosupresívny liek podávať perioperačne alebo lieky zastaviť. Manipulácia s imunosupresívami počas perioperačného obdobia je veľmi dôležitá, pretože mnohí pacienti, napr. s reumatoidnou artritídou, potrebujú náhradu bedrového alebo kolenného kĺbu alebo pacienti so zápalovým ochorením čriev potrebujú operáciu kvôli chronickému ochoreniu. Prerušenie imunosupresívnej liečby by sa malo prerokovať v interdisciplinárnom konzíliu podľa základného ochorenia, pretože pokračovanie imunosupresív v perioperačnej fáze môže viesť k zvýšenému počtu komplikácií, najmä porúch hojenia rán. Ak pacient užíva glukokortikoidy, musí sa zväžiť nasledujúce: počas perioperačného obdobia má organizmus vyššiu potrebu glukokortikoidov v dôsledku

stresovej reakcie. Ak sa glukokortikoidy podávajú v dávke viac ako 7,5 mg/deň, potrebný je ekvivalent prednizolónu; vlastná stresová reakcia a vylučovanie kortikoidov sú inhibované. Odporúčaná je perioperačná substitúcia hydrokortizónom (12).



Obrázok 8 Odporúčania pre jednotlivé kardiologické lieky (11)

ACEi - inhibitor enzýmu konvertujúceho angiotenzín; ARB: blokátor receptora angiotenzínu II; CABG: koronárne artériové bypassové štep

Stresové vtedy a redukcia žalúdočnej sekrécie

Je potrebné zvážiť prevenciu aspirácie a zápalu pľúc, ktorý je spôsobený opakovanou regurgitáciou žalúdočnej šťavy z plného žalúdka počas perioperačného obdobia. Regurgitácia u pacienta, ktorý nemá prázdny žalúdok je obávanou anesteziologickou komplikáciou. Okrem pôstu, existujú aj iné vhodné opatrenia na prevenciu aspirácie. Patrí medzi ne dekompresia žalúdka, zrýchlenie vyprázdňovania, použitie techniky rýchleho úvodu, alebo intubácia so Sellickovým manévrom. Na druhej strane stojí riziko stresového vtedu u pacientov s operačným stresom, alebo dlhodobo užívajúcich antikoagulancií. Prevenciu potrebujú pacienti s chronickým ochorením žalúdka a dvanástnika vredovou chorobou. Farmakologicky existujú lieky, ktoré môžu inhibovať sekréciu žalúdočných štiav, znížiť objem a pH žalúdočnej šťavy, ako napríklad antagonisti H₂-receptorov (H₂RAs), alebo inhibitory protónovej pumpy (PPI). Stresový vred je vážnou komplikáciou perioperačného obdobia.

Mnohé štúdie a analýzy porovnávali účinky ranitidínu a PPI na žalúdočnú sekréciu. Je zaujímavé, že pre „starší preparát“ - H₂ antagonistu vyšli lepšie výsledky. Ranitidín bol účinnejší ako PPI pri znižovaní objemu žalúdočnej šťavy a jeho kyslosti. V ďalšej metaanalýze sa ukázalo, že H₂ antagonisti boli lepšie ako PPI pri znížení žalúdočnej kyslosti, ak boli

podávané perorálne v jednej dávke niekoľko hodín pred anestéziou. Avšak, neboli pozorované žiadne rozdiely, pokiaľ ide o účinné látky ak boli podávané v dvoch dávkach (v noci pred operáciou a ráno v deň operácie), alebo boli podávané intravenózne.

Tabuľka 4 Predoperačné antibiotiká a čas podania (3)

Antibiotic agent	Half-life
Ampicilline	60 minutes
Ampicilline/sulbactam	60 minutes
Amoxicilline	60 minutes
Amoxicilline/clavulanate	60 minutes
Cefazolin	94 minutes
Cefotaxime	60 minutes
Cefotiam	45 minutes
Ceftriaxone	7-8 hours
Cefuroxime	70 minutes
Ciprofloxacin	3-5 hours
Clindamycin	2.5 hours
Gentamicin	1.5-2hours
Imipenem	60 minutes
Levofloxacin	7-8 hours
Meropenem	60 minutes
Metronidazole	7 hours
Piperacillin	60 minutes
Piperacillin/Tazobactam	45 minutes
Tobramycin	1.5-2 hours
Vancomycin	6 hours

Polypragmázia a nežiaduce interakcie

Nevhodná polyfarmácia hlavne u starších ľudí spôsobuje značné problémy s nežiaducimi účinkami a interakciami liekov. Tie zvyšujú morbiditu, mortalitu, výskyt kognitívnych dysfunkcií, zhoršujú imobilizáciu, predlžujú hospitalizáciu. Najdôležitejším prediktorom nevhodného predpisovania a rizika nežiaducich účinkov liekov u starších pacientov je počet liekov. Proces znižovania alebo zastavenia liečiv zameraný na minimalizáciu polypragmázie zlepšil výsledky pacientov. Dôkazy o účinnosti tejto stratégie vychádzajú z randomizovaných štúdií. Navrhujú protokol na znižovanie rizika interakcií. Zahŕňa 5 krokov (13):

1. Zistiť všetky lieky, ktoré pacient v súčasnosti užíva, a dôvody pre každý z nich
2. Zvážiť celkové riziko poškodenia vyvolaného liekmi u jednotlivých pacientov pri určovaní intenzity rizika a jeho zníženie
3. Posúdiť každý liek vzhľadom na súčasný alebo budúci prospešný potenciál v porovnaní so súčasným alebo budúcim poškodením alebo potenciálnym zaťažením
4. Uprednostniť lieky s možným vysadením/ prerušením, ktoré majú najnižší pomer riziko/prínos a najnižšiu pravdepodobnosť nežiaducich reakcií pri vysadení alebo syndróm odňatia
5. Zaviesť režim prerušenia liečby a monitorovať pacientov, sledovať zlepšenie výsledkov alebo nástup nežiaducich účinkov. Zatiaľ čo existujú bariéry u pacientov a lekárov proti obmedzeniu liekov, sú k dispozícii zdroje a stratégie, ktoré uľahčujú rozumnú redukciu liekov a zaslúžia si širšie uplatnenie (14).

3. Užitočné interakcie liekov pre riešenie a prevenciu komplikácií spojených s anestéziou

Zníženie predoperačnej úzkosti

Predoperačná úzkosť sa vyskytuje až u 80 % chirurgických pacientov (1, 2). Ohrozené populačné skupiny pacientov sú ženy a deti. Zatiaľ čo väčšina dospelých žien je zvyčajne znepokojená budúcnosťou svojej rodiny, úspechom operácie alebo vnímaním anestézie a bezvedomia, u detí to bude iné. Problém detí predstavuje úzkosť z odlúčenia od blízkej osoby pred operáciou. Psychologické a farmakologické prístupy sú účinné pri znižovaní predoperačnej úzkosti. Štúdia vykonaná v roku 1963 ukázala, že pacienti, ktorí navštívili anestéziológa pred operáciou boli pokojnejší, zatiaľ čo tí druhí prejavovali väčší nepokoj na operačnej sále. Ďalšie štúdie zistili, že vzdelávacie materiály o účinkoch anestézie sú menej účinné pri znižovaní úzkosti ako osobné stretnutie s lekárom. Paleta liekov, ktoré redukujú úzkosť sa okrem klasických sedatív rozšírila o lieky, ktoré potláčajú úzkosť, sedácia nie je spojená s nežiaducimi účinkami ako útlm dýchania, či halucinácie. Využíva sa melatonín, A2-agonisty, antidepresíva a antiepileptiká (1).

Pooperačná bolesť

Pre zníženie pooperačnej bolesti vo vzťahu k premedikácii je dôležitý koncept preemptívnej analgézie. Bol vytvorený v roku 1988 a pochádza z experimentálnej práce Woolfovej a Wala z roku 1983, ktorý hovorí o hypersenzitizovaní CNS pri periférnom poranení tkaniva.

Ciele preemptívnej analgézie sú nasledovné (15):

1. Znížiť akútnu pooperačnú bolesť po poškodení periférnych nervov a poškodení tkanív
2. Zabrániť centrálnej neurónovej senzibilizácii a potlačiť vznik chronickej pooperačnej bolesti (CPSP).

Stratégiu súčasného poskytovania viacerých analgetík podaných pred anestéziou koncept podporuje. Vyvinuli ho pre prevenciu a odstránenie akútnej bolesti v pooperačnom období a kvôli zabráneniu chronickej pooperačnej bolesti. Predstava nasýtenia receptorových miest a regulácie mediátorov podieľajúcich sa na prenose bolesti sa naplnila jeho využívaním. Vytvorili režim podania liekov pred chirurgickým podnetom, aby znížili závažnosť a trvanie pooperačnej bolesti (15). Významné je spojenie účinkov súčasným podávaním alebo cieľnou kombináciou opioidov, nesteroidných antiflogistík (NSAID), inhibítorov cyclo-oxygenazy-2 (coxibs) na zníženie produkcie prostaglandínov, využívanie lokálnej aplikácie anestetík (napr. epidurálny katéter) na redukciiu nociceptívnych podnetov v spinálnej mieche. Možné je v tomto koncepte aplikovanie N-methyl-D-aspartat (NMDA) antagonistov, ale aj využívanie liekov, ktoré zasahujú do rovnováhy neuromediátorov - patria tu antidepresíva a antiepileptiká, ktoré bolesť ovplyvňujú pôsobením na centrálny nervový systém (15).

Chronická pooperačná bolesť (CPSP)

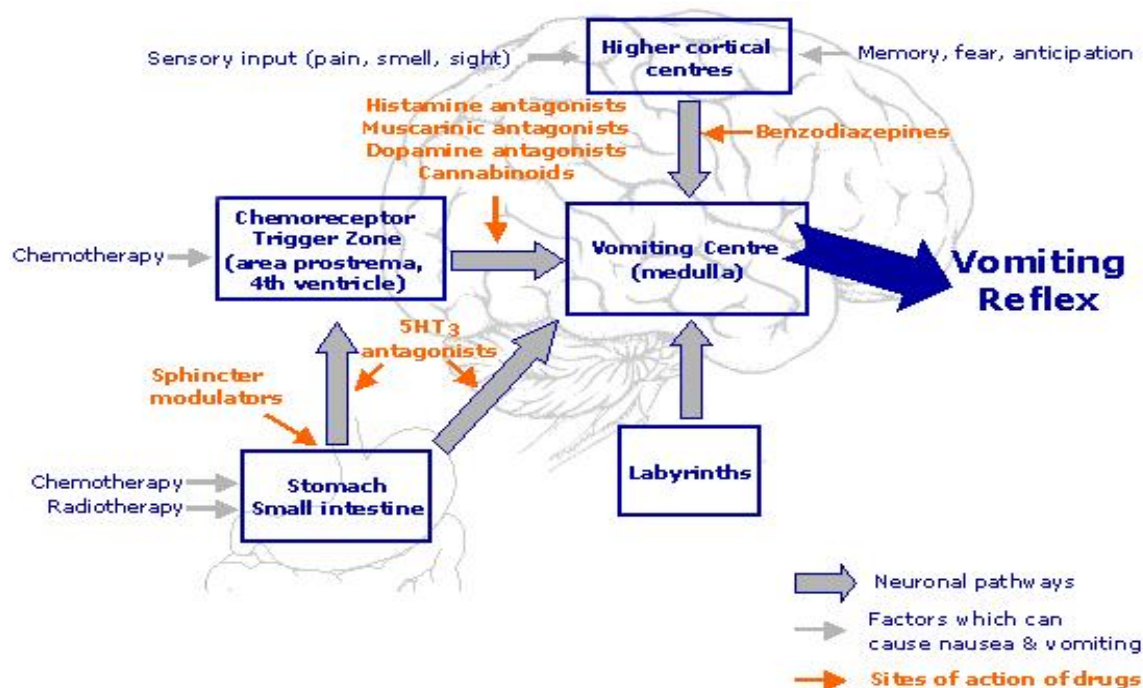
CPSP je bolesť trvajúca > 3 mesiace po operácii v mieste operačnej rany. Predstavuje pomerne veľkú skupinu pacientov, ktorí sú liečení pre chronickú bolesť. Najvyšší výskyt chronickej bolesti po operácii je pozorovaný u pacientov, ktorí podstúpili amputáciu končatiny. Pomerne významnú skupinu predstavujú pacienti s operáciami na hrudníku, pacienti s operáciou srdca, po mastektómii, po torakotómii. Je nutné poznamenať, že aj menšie operácie, ako je herniotómia môžu byť spojené s chronickou pooperačnou bolesťou. Poškodenie nervov a centrálna senzibilizácia hrajú dôležitú úlohu vo vývoji CPSP.

Farmakologické stratégie, ktoré anestéziológ môže využiť na zabránenie CPSP predstavujú komplexné pochopenie patofyziológie bolesti (16). Klasický pohľad na preemptívnu analgéziu predpokladá, že počas operácie nociceptívny podnet prispieva k bolesti vo väčšej miere, než je tomu v pooperačnom období. Avšak, tento pohľad je príliš obmedzujúci a úzky, čiastočne preto, že vieme, že senzibilizácia je vyvolaná aj inými mechanizmami spojenými s rezom a následnými intraoperačnými faktormi. Širší prístup k prevencii pooperačnej bolesti si kladie za cieľ minimalizovať škodlivé okamžité a dlhodobé účinky perioperačných aferentných stimulov. Ťažisko preventívnej analgézie nie je len v relatívnom načasovaní analgetík alebo anestetík, ale aj v oslabení vplyvu periférnej nociceptívnej baráže spojenjej s predoperačnými,

intraoperačnými a pooperačnými podnetmi. Intenzita bolesti je produkovaná tak periférnymi ako centrálnymi podnetmi. Efektivita preemptívnej analgézie sa meria redukciou liekov po operácii a intenzitou bolesti. Významným faktorom na potlačenie CPSP je regionálna analgézia, antagonista receptora NMDA, gabapeptinoidy (17).

Profylaxia pooperačnej nevoľnosti a vracania (PONV)

Približne jedna tretina chirurgických pacientov, ktorí absolvujú celkovú anestéziu s inhalačnými anestetikami a opioidmi má pooperačnú nevoľnosť a vracanie. Výskyt pooperačnej nevoľnosti a vracania sa výrazne zvyšuje v skupine s vysokým rizikom pacientov pre PONV, ktorí nedostali žiadnu profylaxiu (18). Patofyziológia pooperačnej nevoľnosti a vracania je zložitá, viac typov receptorov a mediátorov, patofyziologických ciest sa podieľa na príznakoch (18). 1. serotonín 5-HT₃ receptor; 2. dopamín - D₂ receptor; 3. histamín - H₂ receptor; 4. M₁ -muskarínový cholinergný receptor; 5. receptor pre steroidy; 6. neurokinínový NK-1 receptor. Na základe zhodnotenia patofyziologických procesov vznikli moderné PONV profylaktické stratégie, ktoré *preferujú princíp multimodálneho manažmentu* u rizikového pacienta. Stratégia predstavuje komplexné pôsobenie cez 2-3 receptorové miesta (18). Úspešnejšia pre potlačenie pooperačnej nevoľnosti a vracania je kombinácia viacerých liekov oproti zvyšovaniu dávky jedného z receptorových antagonistov.



Obrázok 9 Patofyziológia a účinky liekov na PONV (19)

Nevoľnosť a vracanie po prepustení (PDNV)

Nevoľnosť a vracanie (PDNV) po prepustení pacienta z nemocnice ide ruka v ruku s problémami bezprostredného PONV (17). Tento problém si vyžaduje veľkú pozornosť pre realizáciu ambulantnej anestézie. Chirurgické zákroky vykonané na ambulancii boli podľa Apfela spojené s 37% výskytom PDNV v trvaní 48 hodín po prepustení z nemocnice. Apfel (19) stanovil nezávislé rizikové faktory pre PDNV: 1. ženské pohlavie; 2. 50 rokov; 3. história pooperačnej nevoľnosti a vracania; 4. užívanie opiátov pooperačne 5. nevoľnosť po zobudení. Podľa jeho skóre môže byť riziko PDNV predpovedané a anestéziológ by mal aktívne zasahovať. Apfel zistil, že oproti PONV nefajčiar nie je rizikovým faktorom pre PDNV. Iní zistili, že celková intravenózna anestézia nebola štatisticky významná pre zníženie PDNV. Jednoznačný postup na zabránenie vzniku PDNV stále nie je vyvinutý (19).

Perioperačná triaška

Zmena termoregulácie je spojená so všetkými typmi anestézie, prejavuje sa pooperačnou hypotermiou a poanestetickou triaškou (20). Pooperačná hypotermia v nekardiálnej chirurgii sa vyskytuje podľa Karalapillaiho štúdie (50 689 pacientov) u 46 % pacientov a predstavuje nezávislý rizikový faktor zvýšenej mortality. Napriek kompletnému manažmentu profylaxie vzniká pooperačná triaška podľa mnohých analýz u 64% pacientov (priemer 55 %). Rôzne farmakologické a nefarmakologické intervencie boli testované, aby sa zabránilo vzniku a rozvoju hypotermie a triašky. Farmakologická profylaxia triašky sa uplatňuje pomocou niekoľkých tried liekov (20):

1. Opioidné a/antagonisty
2. Centrálné pôsobiace analgetiká (tramadol efektívnejšie redukuje triašku ako petidín)
3. $\alpha 2$ agonisty - klonidín a dexmedetomidín – oba zabraňujú triaške, (po dexmedetomidíne môže byť predĺžená sedácia)
4. Inhibítory cholinesterázy, ako sú fyzostigmín a anticholinergný atropín
5. Centrálné nervové stimulantia
6. N-metyl-D-aspartát antagonisty - ketamín a síran horečnatý
7. Antiserotonergické lieky - ondansetron, granisetron, dolasetron, a urapidil
8. GABA agonisty - midazolam a propofol
9. Blokátory sodíkových kanálov – lidokain
10. Benzodiazepínový antagonista – flumazenil
11. Protizápalové lieky – dexametazón.

Perioperačné svrbenie

Svrbenie v intraoperačnom a pooperačnom období býva najčastejšie spojené s podávaním opiátov a vyskytuje sa podľa rôznych štúdií v širokom rozmedzí od 30 do 100 %. Pre svrbenie sú náchylnejšie pacientky, ktoré dostávali opiáty. Zvláštnu skupinu predstavujú ženy, ktorým boli podávané opioidy v súvislosti s pôrodom. Výskyt pooperačného svrbenia u nich sa udáva okolo 60 % (26). Zdá sa, že incidencia priamoúmerne súvisí s hladinami estrogénov v krvi. Aj keď presný mechanizmus vzniku svrbenia po operácii je veľmi komplikovaný, predpokladá sa aktivácia μ opioidných receptorov v zadných rohoch miechy. Možná je odpoveď na opioidy v medulla oblongata pomocou cephalickej migrácie opioidov. Do procesu vstupuje pravdepodobne aj modulácia metabolismu serotonínu v interakcii pôsobenia opiátov na 5-HT₃ receptory. Zapájanie sa prostaglandínov je pre genézu pruritu vyvolanom opioidmi dôležité. Farmakologické stratégie pre prevenciu alebo liečbu pruritu sú nasledujúce: 1. antagonisty 5-HT₃ receptorov, 2. antagonisty opiátov, 3. Antihistaminiká H₁ a H₂ blokátory, 4. nesteroidné antireumatiká, 5. droperidol (21).

4 Teória anestézie a interakcie liekov

Je paradoxom, že molekuly, ktoré sa používajú na vedenie anestézie, existujú viac ako storočie, ale detailné pochopenie ich farmakologického mechanizmu zostáva dlhodobo nedosiahnuteľné. Ako vzniká behaviorálny stav nazývaný anestézia?

Prvé vysvetlenie vzniku anestézie sa zameralo na lipofilný charakter anestetík vo vzťahu k fosfolipidom v bunkách mozgu. Bunková membrána je podľa tejto teórie hlavný cieľ pre prchavé anestetiká. Membrána v experimentoch ako cieľ anestetík vyžadovala oveľa vyššiu koncentráciu látok, ako sa klinicky používajú.

Iné teórie neopúšťajú tézu, že inhalačné anestetiká môžu meniť aktivitu širokého spektra bielkovín na bunkovej membráne. Avšak, dodnes tápeme, kde je ich väzobné miesto na nervovej bunke, ktoré je zodpovedné za anestéziu. Kľúčovú informáciu poskytli vedci, keď zrevidovali biogenetické, biofyzikálne spektroskopické metódy. Tvrdia, že priame pôsobenie anestetika na bielkovine nemožno odseparovať od pôsobenia na fosfolipidoch. Atypická vodíková väzba inhalačných anestetík s proteínom membrány je dôležitá. Má veľkú kapacitu a malú afinitu, s ťažko detekovateľnou zmenou bielkoviny, pretože vzniká pri veľmi nízkej

koncentracii anestetika. Väzba môže, ale aj nemusí byť elektrostatická, neexistuje pre ňu jediné univerzálne miesto v neuróne (24).

Štúdia z roku 2016 na zwitteriónovej a aniónovej biomembráne ukázala interakcie s neuroprenášačmi a anestetikami v prítomnosti Ca^{2+} v rôznych pH podmienkach. Použitými látkami boli acetylcholín, kyselina gama-aminomaslová (GABA) a kyselina l-glutámová. Ako anestetiká boli použité tetracain a pentobarbital. Analyzovali zmeny, ktoré tieto molekuly produkujú pri zmene tepelných vlastností membrán. Zistili, že vápnik a pH zohrávajú dôležitú úlohu pri interakciách neuroprenášačov a anestetík s aniónovou lipidovou membránou. Zmeny pH podporujú deprotonáciu fosfátových skupín v aniónových fosfolipidoch, ktoré indukujú elektrostatické interakcie medzi nimi a neuroprenášačmi. Ak sú v systéme Ca^{2+} ióny, pôsobia ako mosty. Anestetiká a ich interakcie ovplyvňujú fyzikálne vlastnosti membrán nervovej bunky. Tieto účinky liekov na membráne treba vziať do úvahy, aby sme pochopili excitačno-inhibičný orchester a rovnováhu v nervovom systéme (24).

Tento model bol podporený koreláciou Meyer-Overtonovou doktrínou medzi anestetikom, jeho účinnosťou a rozpustnosťou v lipidoch. Napriek novším dôkazom pre špecifické proteínové ciele, najmä iónové kanály, účinky anestetík sprostredkovaných lipidovými dvojvrstvami sú stále predmetom diskusie.

V inej štúdií použili výpočty pre súbor parametrov kompatibilných s bunkovou membránou pre moderné anestetiká - desfluran, izofluran, sevofluran a propofol. Parametre použili v simuláciách molekulárnej dynamiky. Vygenerované parametre boli prísne testované na základe známych experimentálnych fyzikálno-chemických vlastností, vrátane dipólového momentu, hustoty, entalpie odparovania a voľnej energie solvácie. Výpočet potenciálu sily na vnorenie molekúl anestetika do dvojvrstvy lipidov odhalil zreteľné energetické minimum. Umiestnenie minima v membráne naznačuje rozloženie anestetík na membráne pred väzbou na cieľový iónový kanál. Rozloženie anestetík na membráne v študovanom rozsahu nenaruša štrukturálnu integritu lipidovej dvojvrstvy. Výsledky znamenajú, že nepriamy mechanizmus pôsobenia anestetík na membránu je nereálny (25).

Pri hľadaní priameho mechanizmu sa vedci zamerali na receptory. Zapojenie univerzálnej teórie o priorite receptorov GABA pre inhalačné anestetiká odpadlo potom, čo sa zistilo, že inhalačné anestetiká nevytvárajú charakter väzby typický pre priame blokovanie GABA receptorov.

Dôležité pre pochopenie anestézie je súčasné pôsobenie na inhibičné neuróny a potláčanie aktivačných neuroprenášačov (glutamát a acetylcholín) inhalačnými a intravenóznymi anestetikami. Doterajšie dôkazy vedú k názoru, že prchavé anestetiká produkujú sériu „slabých väzbových udalostí“ blízko niekoľkých rôznych receptorov. Zaznamenaná reakcia presahuje akýkoľvek špecifický receptor a je spôsobená komplexným spojením účinkov z mnohých receptorov v CNS pôsobením komplexne na mnohé neuroprenášače v mozgu. Celkové anestetiká zvyčajne súčasne pôsobia na excitačné a inhibičné neurotransmisie a produkujú anestéziu (22). Absolutizácia GABA neuroprenášača a GABA receptora - chloridového kanála je vylúčená, spolu s pôsobením a potlačením excitačných neurotransmisií (hlavne glutamátu, acetylcholínu) na ionotropných receptoroch prebieha genéza anestézie.

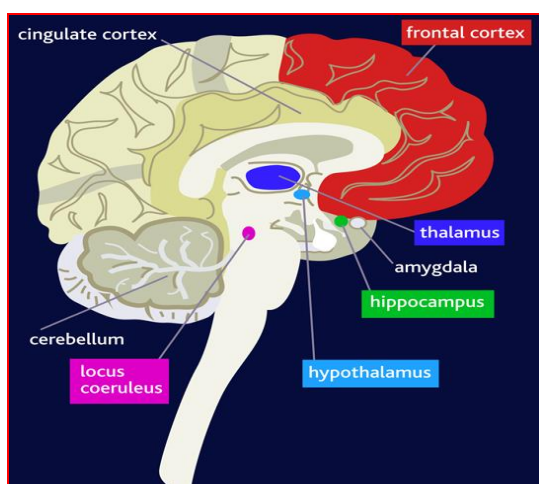
Najdôležitejšie excitačné mediátory sú glutamát a acetylcholín. Glutamát pôsobí na receptory, ktoré anestetiká ovplyvňujú - iónotropné receptory - AMPA - Na^+ kanál s rýchlou kinetikou aktivácie a deaktivácie, NMDA - Ca^{2+} kanál s veľmi pomalou kinetikou (blokujú ho Mg^+ ióny), KA - Na^+ kanál s rýchlou kinetikou a rýchlou desenzibilizáciou, metabotropné receptory.

Pôsobením na excitačné receptory a prenášače pôsobia: mierna hypotermia, inhalačné anestetiká, antikonvulzíva, antagonisti otvoreného NMDA ako ketamín, dextrometorphan a ióny Mg^{2+} (23, 25).

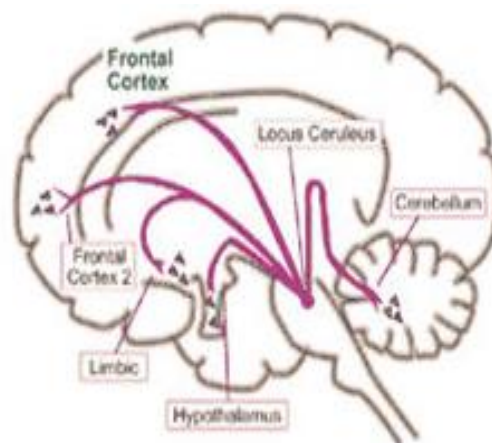
Je zaujímavé, že anestézia vzniká interakciou rôznych liekov na mnohých miestach a receptoroch mozgu. Spánok spôsobujú hypnotiká, aj opiáty, ale aj lieky z iných farmakologických skupín (napr. dexmedetomidín - selektívny α_2 adrenergny agonista). Mnohé lieky pôsobia sedatívne, ale vynára sa otázka, ktoré neuróny v mozgu sú zasiahnuté? Existuje v

mozgu oblasť, ktorá koriguje sedatívny a hypnotický účinok neuroprenášačov a liekov? Okrem neurónov v mozgovej kôre sa predpokladá, že pre mechanizmus spánku je dôležitý locus coeruleus.

Locus coeruleus je hlavné adrenergné mozgové jadro, uložené bilaterálne v mozgovom kmeni pod stropom IV. komory. Podieľa sa na regulácii spánku a bdenia, pozornosti a orientácie, učenia a pamäti, prežívania stresu, riadení vegetatívnych a endokrinných funkcií nielen v strese, na nociepcii. V tomto mieste sa vyskytuje vysoká koncentrácia rôznych neuroprenášačov ako glutamát, acetylcholín, GABA, opiody, serotonín, dopamín, noradrenalín. Pri spektroskopických mapách sa v tomto mieste dokázalo inhibičné pôsobenie niektorých liekov na neurotransmisie ($\alpha 2$ agonisty, benzodiazepíny, opiáty, centrálné antagonisty acetylcholinu, imidazolové preparáty...) (24, 25).



Obrázok 10 Locus coeruleus (24)



Obrázok 11 Miesto pôsobenia neuroprenášačov

Zaujímavá je aj teória difúzie molekúl anestetík cez povrch proteínu na cieľový receptor inhibičného neurónu. Je založená na pôsobení postranných reťazcov aminokyselín na povrchu proteínov. Ich vplyvom dochádza k zmene štruktúry a objemu vody v blízkosti receptora. Pre difúziu liekov vo vodnom prostredí sú podľa tejto teórie nutné zvláštne cesty, nazývané *chreódes*. Umožňujú rýchlu difúziu špecifických molekúl (pp. aj anestetík) na receptory.

Chreodes je neologizmus (čo znamená "nové slovo") vytvorený C. H. Waddingtonom (1905 - 1975), ktorý bol britský biológ a genetik. Slovo je vytvorené z gréckeho koreňa CHO, čo znamená, "že je nevyhnutné," a Hodos znamená cestu alebo smer. Chreodes možno definovať ako "cestu, ktorá musí existovať." V prírode sa podľa neho táto cesta ľahko uplatní, pretože ide o najstabilnejší prvok v systéme. Táto cesta totiž vyžaduje najmenšie množstvo energie, predstavuje najmenší „biologický odpor“ aký proti nej vznikne (28).

Chreódes v CNS sú dôležité pre difúziu neuroprenášačov na ich cieľové receptory. Chreódes umožňujú, menia a rušia ich prechod. Látky, ktoré neuroprenášače pri prechode cez chreódy ovplyvňujú – inhibujú, môžu prinášať anestetické účinky. Zistilo sa, že na základe podobnosti anestézie a spánku, inhibíciu chreodes podporuje elementárny dusík N₂ (26). Dusík predstavuje 78% vzduchu, ktorý dýchame. V našom tele je všadeprítomný a spolu s kyslíkom vstúpi a opúšťa naše telo v respiračnom cykle. Dusík je chemicky inertný a nezúčastňuje sa žiadneho biochemického alebo biofyzikálneho procesu. Je hlavnou prímiesou pri každom nádychu a z veľkej časti je vylučovaný tým istým procesom. Teória hovorí o pomalom hromadení malého nadbytku N₂ v organizme v priebehu bdenia. N₂ funguje ako signál, ktorý je dostupný pre interferenciu s chreódes, čo vedie k funkčným zmenám v neurónoch podobným ako pri spánku (26).

„Hydrofilná alebo vodná“ povaha chreódes naznačuje možný cieľ molekuly, ktorá môže prerušiť alebo ovplyvniť ich funkciu. Každé prchavé anestetikum je relatívne chemicky inertné, má malú veľkosť a je mierne hydrofóbné. Každý chreodový systém na podporu receptora je potenciálne citlivý na zmenu vybranými molekulami. Existencia chreódes vytvára a je úplne závislá od hydrofóbných a hydrofilných atribútov postranných reťazcov aminokyselín na receptorovom proteíne. Interferencia anestetík s chreodovou štruktúrou vedie k zníženiu ich funkcie, riadi difúziu molekúl na receptor. Prchavé anestetikum difunduje cez veľkú časť organizmu, narazí na niekoľko neuroprenášačových systémov (26). Ovpľyvňuje systémy tým, že mení funkciu chreódes v každom systéme. Súčet zmien a difúzia ligandu spôsobuje celkovú anestéziu, analgéziu, amnéziu ale aj slabosť svalov (27). Na konci aplikácie anestetika dochádza k poklesu jeho koncentrácie v tele, čo vedie k obnoveniu funkcií chreódes a k regenerácii neurotransmitterových systémov. V určitom okamihu dochádza k návratu k vedomiu a k zotaveniu systémov, ktoré sú pre pacienta inhibované.

Literatúra

1. Romanová L. Je aj dnes premedikácia vážnou témou pre anestéziológov? In: Novinky v anestéziológii a intenzívnej medicíne. 2015, A print, Prešov, ISBN 978 80 8972 06 1.
2. MARCUCCI, C, HUTCHENS MP et all: A case approach to perioperative Drug – drug interactions, 2015, Springer, ISBN 978-1-4614-7494-6.
3. Hicks RW, Wanzer L, Goeckner B: Perioperative pharmacology: A framework for perioperative medication safety. *AORN J* 2011;93:136-42.
4. Patil AE, Shetty YC, Gajbhiye SV, Salgaonkar SV: Drug utilisation and off-label use of medications in anaesthesia in surgical wards of teaching hospital. *Indian J Anaesth* 2015;59:721-7.
5. Whitakker D, Brattebo G, Trenkler S, et all. The European Board of Anaesthesiology recommendations for safe medication practice. *Eur J Anaesthesiol* 2017;34:4-7.
6. Zou Z, Yuan HB, Yang B, Xu F, Chen XY, Liu GJ, Shi XY: Perioperative angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin II type 1 receptor blockers for preventing mortality and morbidity in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;27:1. CD009210.
7. Blessberger H, et al. Perioperative beta-blockers for preventing surgery-related mortality and morbidity. *Cochrane Database Syst Rev* 2018 13;3. CD004476. doi: 10.1002/14651858. CD004476.pub3.
8. Duncan D, Sankar A, Beattie WS, Wijeyesundera DN. Alpha-2 adrenergic agonists for the prevention of cardiac complications among adults undergoing surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2018 6;3. CD004126. Doi: 0.1002/14651858. CD004126.pub3.
9. Zhao N, Xu J, Singh B, Yu X, Wu T, Huang Y. Nitrates for the prevention of cardiac morbidity and mortality in patients undergoing non-cardiac surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;4:8. CD010726 .
10. Wagner J, et al. Perioperative handling of antidiabetic drugs. *Chirurg* 2018;89:103-107.
11. Wagner J, Lock JF, Lubner V, Dietz UA, Lichthardt S, Matthes N :The use of platelet aggregation inhibitors in the perioperative period. *Chirurg* 2018;89:90-94
12. Wagner J, Lubner V, Lock JF, Dietz UA, Lichthardt S, Matthes N: Perioperative handling of immunosuppressive therapy. *Chirurg* 2018;89:116-121.
13. Zhang C, Wang G, Liu X, Li Y, Sun J.: Safety of continuing aspirin therapy during spinal surgery: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2017;96:e8603.
14. Scott IA, Hilmer SN, Reeve E, Potter K, Le Couteur D, Rigby D, Gnjidic D: Reducing inappropriate polypharmacy: the process of deprescribing. *JAMA Intern Med* 2015;175:827-34.
15. Devin CJ, McGirt MJ.: Best evidence in multimodal management pain in spine surgery and mean assessing postoperative pain and functional outcomes, *J Clin Neurosci* 2015;5868:15-6.
16. Penprase B, Brunetto E, Dahmani E, Forthoffer JJ, Kapoor S.: The efficacy preemptive analgesia for postoperative pain control: systematic review of literature *AORN J* 2015;101:94-105.
17. Parekh, S., Gardener C.: Intraoperative local anaesthesia for reduction of postoperative pain following general anaesthesia for dental treatment in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;23:12-17.
18. Horn CC, Wallisch WJ, Homanics GE, Williams JP.: Pathophysiological and neurochemical mechanism of postoperative vomiting and nausea. *Eur J Pharmacol* 2014;722:55-66.

19. Apfel CC, Philip BK, Cakmakkaya OS, Shilling A, Shi YY, Leslie JB, Allard M, Turan A, Windle P, Odom-Forren J.: Who is risk for postoperative discharge nausea and vomiting. *Anesthesiology* 2012;117:475-86.
20. Torossian A, Bräuer A, Höcker J, Bein B, Wulf H, Horn EP. Preventing inadvertent postoperative hypothermia, *Dtsch Arztebl Int* 2015;112:166-72.
21. Akhan A, Subasi FD, Bosna G, Ekinci O, Pamuk H, Batan S, Ateser RY, Turan G.: Comparison of mirtazapine, gabapentin and ondansetron to prevent intrathecal morphine-induced pruritus. *North Clin Istanbul* 2016;3:53-59.
22. Kier LB. A review of recent studies relating ligand diffusion, general anesthesia, and sleep. *AANA J* 2008;76:109-12.
23. Pérez-Isidoro R, Ruiz-Suárez JC. Calcium and protons affect the interaction of neurotransmitters and anesthetics with anionic lipid membranes. *Biochim Biophys Acta* 2016;1858:2215-2222.
24. Arcario MJ, Mayne CG, Tajkhorshid E. Atomistic models of general anesthetics for use in in silico biological studies. *J Phys Chem B* 2014;118:12075-86.
25. Andreae LC, Burrone L. The role of spontaneous neurotransmission in synapse and circuit development 2018;96:354-359.
26. Kier, L.B Water Channels and the mechanisms of ligand diffusion, general anesthesia, and sleep. *Biochem Res Int*, Volume 2011, Article ID 396560, 5
27. Nestler EJ. Animal models of anxiety and depression: how are females different? *Biol Psychiatry* 1999;23:113 -1139.
28. Buchheit, C., Schamber, E. 2017, Channels, Entelechy and Human Potentiality. Transformational NLP: A New Psychology. 232s. <https://www.nlpmarin.com/transformational-nlp-book-carl-buchheit/>