Szegedi Tudományegyetem
Gyógyszerésztudományi Kar
Klinikai Gyógyszerészeti Intézet
Kórházi-klinikai szakgyógyszerész képzés

Perioperatív gyógyszerelési szempontok áttekintése - Elektív ortopédiai műtétek esetén

Szakdolgozat

Készítette:
dr. Kupcsik Zsolt
Kórházi-klinikai szakgyógyszerész rezidens

Szeged
2020

Tartalomjegyzék

1. BEVEZETÉS 4

2. ÁLTALÁNOS ÁTTEKINTÉS 7

2.1. Aneszteziológiai módszerek 7

2.2. Thrombosis prophylaxis 10

2.3. Antibiotikum prophylaxis 12

3. PERIOPERATÍV GYÓGYSZERELÉSI SZEMPONTOK ÁTTEKINTÉSE TERÁPIÁS CSOPORTOK SZERINT 13

3.1. Véralvadást befolyásoló szerek 13

3.1.1. Thrombocyta aggregáció gátlók (TAG) 13
3.1.2. Antikoagulánsok 14

3.2. Szív és érrendszeri betegségek kezelésében alkalmazott gyógyszerek 16

3.2.1. ACE-gátlók(ACE-I) és angiotenzin receptor blokkolók (ARB) 16
3.2.2. Kalcium-csatorna blokkolók 16
3.2.3. Beta-receptor blokkolók 17
3.2.4. Alfa-receptor blokkolók 17
3.2.5. Szívre ható szerek 17
3.2.6. Diuretikumok 19
3.2.7. Antihyperlipidaemiás szerek 19

3.3. Szénhidrát anyagcserét befolyásoló készítmények 20

3.3.1. Inzulinok 20
3.3.2. Biguanidok 20
3.3.3. Szulfonilureák 20
3.3.4. Alfa-glükozidáz gátlók 20
3.3.5. DPP-4 gátlók 21
3.3.6. GLP-1 analógok 21
3.3.7. SGLT-2 gátlók 21
3.3.8. Thiazolidin-dionok 21

3.4. Központi idegrendszer betegségeiben alkalmazott szerek 22

3.4.1. Nyugtatók, altatók, szorongáscsökkentők 22
3.4.2. Antiepileptikumok 22
3.4.3. Antipszichotikumok 22
3.4.4. Antidepresszánsok 23

3.5. Fájdalomcsillapítók 24

3.5.1. Nem szteroid gyulladáscsökkentők (NSAID) 24
3.5.2. Opioidok 24

3.6. Emésztőrendszer betegségeiben alkalmazott szerek 25

3.6.1. H2-receptor antagonisták és proton pumpa gátlók (ppi) 25
3.6.2. Prokinetikus hatású vegyületek 25

3.7. Urogenitális rendszer betegségeinek szerei 25

3.7.1. Benignus prostata hypertrophia gyógyszerei 25
3.7.2. Nemi hormonok és a genitális rendszer modulátorai 26

3.8. Obstruktív légúti betegségek kezelésében használt szerek 26

3.8.1. Xanthinok 26
3.8.2. Leukotrién receptor antagonisták 27
3.8.3. Obstruktív tüdőbetegségben alkalmazott inhalátorok 27

3.9. Neurodegeneratív kórképek 27

3.9.1. Parkinson-kór 27
3.9.2. Alzheimer-kór 28
3.9.3. Nootropikumok 28

3.10. Egyéb betegségekben alkalmazott gyógyszerek 28

3.10.1. Rheumatológiai készítmények 28
3.10.2. Myasthenia gravis 29
3.10.3. Pajzsmirigybetegségben alkalmazott készítmények 29
3.10.4. Biszfoszfonátok 29
3.10.5. Szisztémásan alkalmazott kortikoszteroidok 30
3.10.6. Daganatos betegségek, kemoterápiák, célzott- és immunterápiák 30
3.10.7. Gyógynövények, étrendkiegészítők 30

4. ÖSSZEFOGLALÁS 31

5. IRODALOM 33

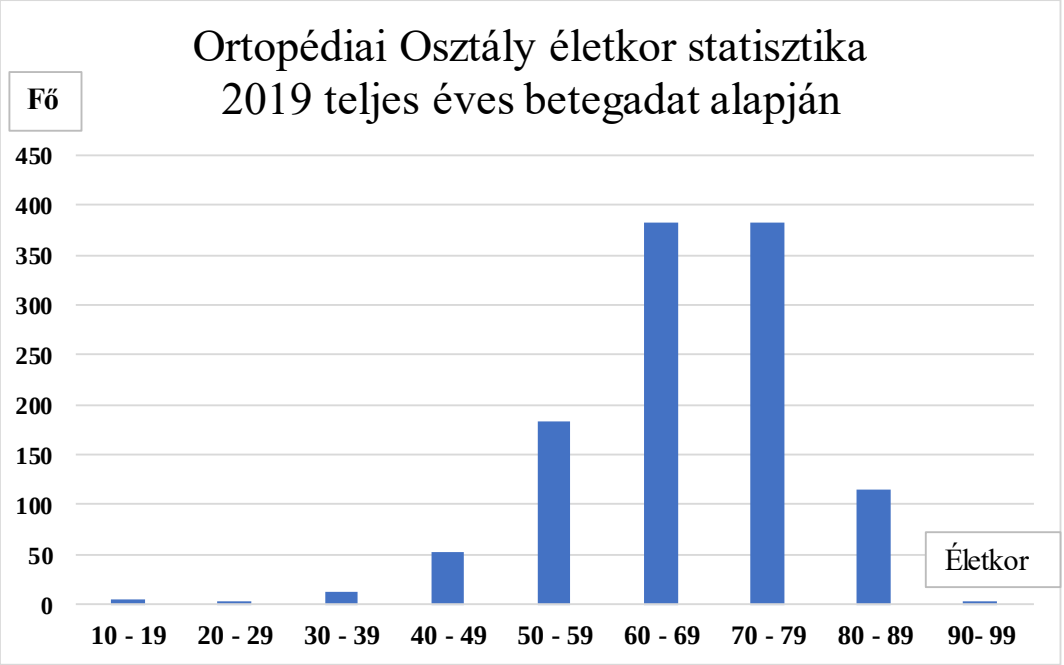
1. BEVEZETÉS

Dolgozatom, a tervezetten végzett csípő- és térdprotézis műtétek perioperatív gyógyszerelésével kapcsolatosan felmerülő kérdésekről igyekszik egy átfogó áttekintést nyújtani. Egy-egy farmakológiai csoport - a témában minden kérdést kimerítő – kidolgozása, tartalmában és terjedelmében egy önálló tanulmány lehetne, dolgozatomban azt tűztem ki célul, hogy a tervezett műtétet többféle oldalról megközelítve, az ismereteket eltérő szempontok szerint gyűjtsem össze, és a leggyakoribb farmakológiai csoportoknál felmerülő kérdésekre választ, iránymutatást adjak. Mivel a megfelelő szemlélet kialakításához nem elég egy-egy gyógyszercsoport kiemelése.

A dolgozattól azt várom, hogy segítsen alkalmazható rálátást adni az elektív műtéti területek kérdéseire, és az ezáltal megszerzett ismereteket a munkám során hasznosítani tudjam.

A Bács-Kiskun Megyei Oktatókórház Gyógyszerészeti Osztályának alapfeladatai ellátása mellet, osztályos gyógyszerészi tevékenységemet 2018-ban kezdtem el az Ortopédiai Osztályon. A téma feldolgozásában a számomra elérhető külföldi és magyar internetes adatbázisok, ajánlások, irányelvek és egyéb szakirodalmi források mellett, az osztályon szerzett személyes tapasztalatom segített. Az összegyűjtött információkat összevetettem a Magyarországon forgalomba hozatali engedéllyel rendelkező készítmények alkalmazási előirataival is.

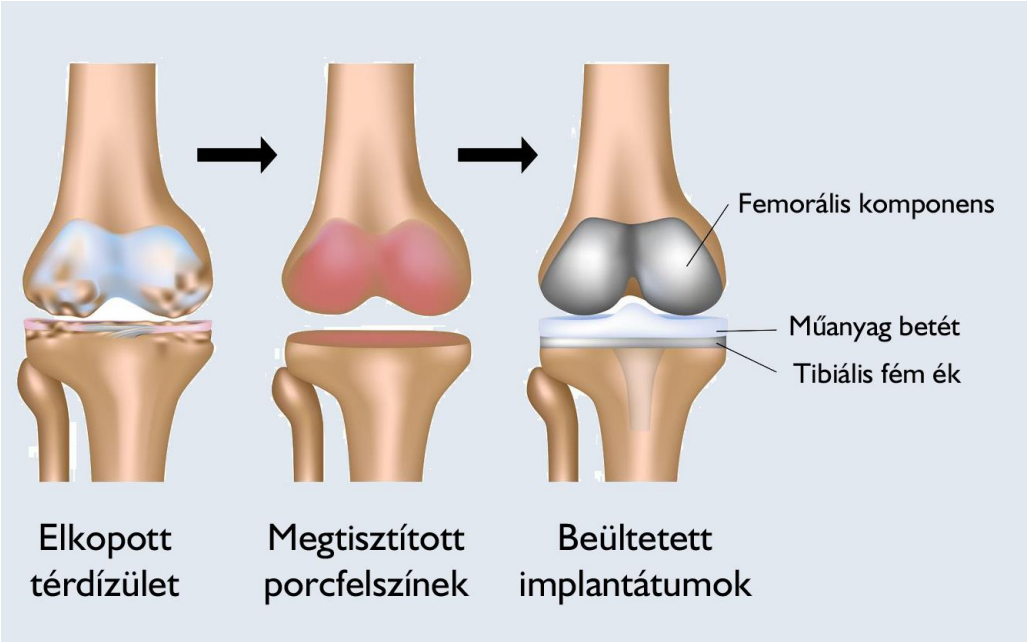
Az **1. ábra** valós adatokat jelenít meg, melyeket a kórházban használt informatikai rendszerből nyertem ki. Az ábra, az ortopédiai osztály 2019. évi teljes fekvőbeteg forgalmát szemlélteti, életkor-sávokra elosztva. Megfigyelhető, hogy az osztályon kezelt betegek döntően a 60-80 év közötti korosztályból kerülnek ki. Ebben a betegcsoportban nem ritkaság az, hogy valaki egyszerre legalább 5 vagy többféle gyógyszert is szed rendszeresen otthonában. A polifarmácia, a rendszeresen szedett gyógyszerek mellé alkalmazott OTC készítmények (pl.: fájdalomcsillapítók), étrendkiegészítők, a műtéttel járó kockázatok (pl.: gyógyszer okozta vérzési szövődmények) mérlegelése, gyógyszerallergiák, interakciók, non- adherencia és számos más szempont, mely egy adott betegnél felmerülhet, sok feladatot adhat a klinikai területtel foglalkozó gyógyszerész számára.



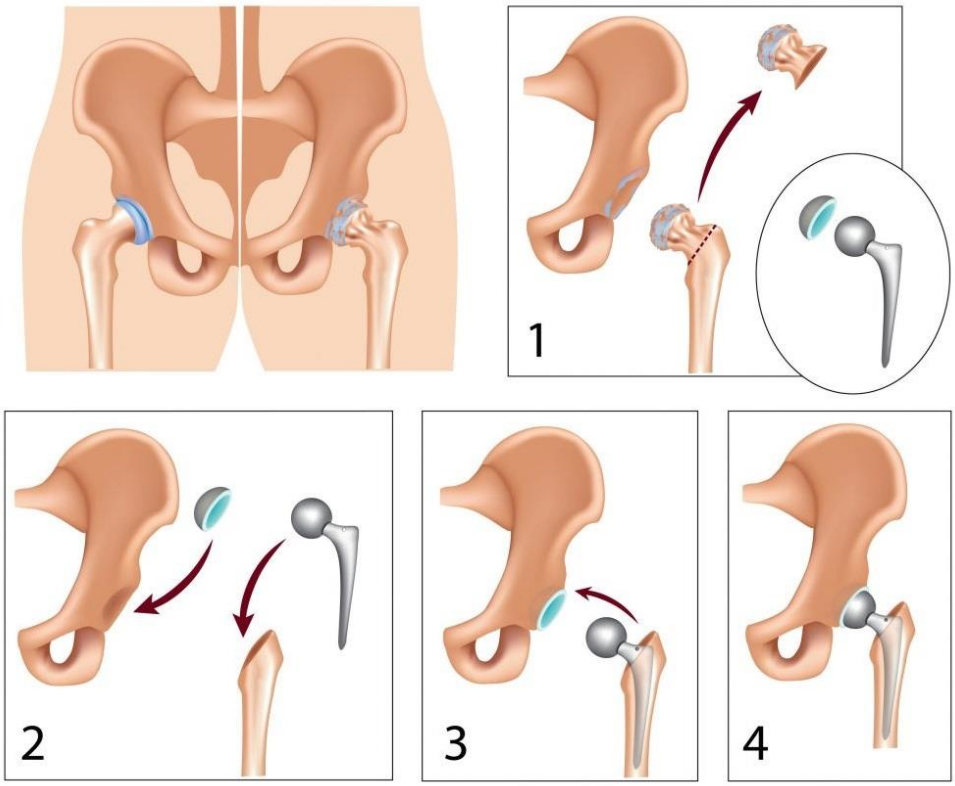
1. ábra A betegek életkorának megoszlása[1]

Az osztályra, kevés kivételtől eltekintve, betegeink azért érkeznek, hogy tervezetten csípő- vagy térdízületi totál endoprotézis (TEP) beültetésen essenek át, illetve kisebb számban TEP revíziós műtéteket is végrehajtunk. A **2. ábra** és a **3. ábra** a térd- és csípőprotézis beültetését szemlélteti. A dolgozat a tervezett műtétek közül a TEP műtétekre fókuszál, de számos, a későbbiekben megfogalmazott gyógyszerelési, farmakológiai megfontolás egyaránt érvényes lehet más elektív műtéti terület perioperatív gyógyszerelésére is.

[1] MedWorkS egészségügyi informatikai rendszer által szolgáltatott adatok alapján készült diagram



2. ábra Térdprotézis beültetés[2]



3. ábra Csípőprotézis beültetés[3]

[2] https://medicoverkorhaz.hu/wp-content/uploads/2020/01/terdprotezis-beultetes.jpg

[3] https://medicoverkorhaz.hu/wp-content/uploads/2020/02/csipo-protezis-mutet.jpg

2. ÁLTALÁNOS ÁTTEKINTÉS

2.1. Aneszteziológiai módszerek

A fejezet célja, hogy felhívja a figyelmet arra, mennyi szempontnak kell a látóterünkben lennie, amikor egy beteg perioperatív gyógyszerelését tervezzük, vagy tekintjük át. Az anesztézia estünkben is elválaszthatatlan része a műtétnek. Gyakorlati tapasztalataim alapján, a gyógyszerész-aneszteziológus közötti kommunikáció a betegbiztonságot növeli.

Az általános érzéstelenítés legfontosabb céljai, ismérvei a következők: hipnózis, analgézia, antinocicepció, amnézia, izomrelaxáció. Nem törvényszerű, hogy mindig szükséges ezen ismérvek mindegyikét megvalósítani.

Intravénás szerek közül a **propofol** a leggyakrabban használt hatóanyag narkózis indukcióra, de a narkózis fenntartására is alkalmas. A **propofol** vérnyomáscsökkentő és légzésdeprimáló hatású, nem fokozza a posztoperatív hányingert.
A benzodiazepinek premedikációra, indukció részeként, illetve egyes beavatkozásoknál önállóan is használhatóak. Anterográd amnéziát okoznak, szorongáscsökkentő és szedatív hatásuk is van. A vázizom-relaxáló, kardiovaszkuláris és légzőrendszeri mellékhatásaikat figyelembe kell venni, különösen más szerrel kombinálva. Legtöbb esetben a **midazolam** használatos.
Az **etomidat** gyors elalvást okoz. Kardiovaszkuláris mellékhatás-profilja az egyik legkedvezőbb, ezért, az ebből a szempontból veszélyeztetett betegeknél narkózis indukcióra alkalmas lehet.
A **thiopental** is gyors elalvást eredményez. Elhúzódó kiürülés jellemzi (meghaladhatja a 24 órát), kumulálódhat, a légzőközpont aktivitását csökkenti, miokardium depresszív és vérnyomáscsökkentő hatása van.
A **ketamin** csak kombinációban alkalmazható. Mérsékelten hipnotikus hatású, és jó fájdalomcsillapító tulajdonsággal rendelkező intravénás narkotikum.
Az opioidok (pl.: **morphin**, **fentanyl**, **sufentanyl**) a műtét alatti analgézia megvalósítására alkalmazott legfontosabb szerek. Szintén légzésdepresszív hatásúak és fokozzák a műtét utáni hányingert, hányást.
A perifériás izomrelaxánsok egyik csoportját a deporalizáló hatású **szukcinilkolin**

képviseli. A másik csoportba a nem-depolarizáló (membránstabilizáló) hatású vegyületek (pl.: **atracurium**, **cisatracurium**, **rocuronium**, **vecuronium**, **mivacurium**) tartoznak. A neuromuszkuláris blokkolók különböző mértékben hisztamin felszabadulást okozhatnak, illetve a vázizomzat mellett a légzőizmokat is bénítják. Hatásuk **neostigmin**nel függeszthető fel, és az így megnőtt acetilkolin muszkarinerg tüneteit **atropin**nal védhetjük ki. Ha az anesztézia követelményeit kizárólag intravénás szerekkel érjük el, akkor a módszer neve TIVA (teljes intravénás anesztézia). Ilyenkor a beteg levegő/oxigén gázkeverékét lélegzi be.

Inhalációs anesztézia során használt anesztetikus hatású gáz a **nitrogén-oxidul**. Ha **nitrogén-oxidul**t is használunk a gázelegyben az intravénás szerek mellé, az eljárás neve IVA (intravénás anesztézia).
Narkotikus hatású illékony folyadék a **halothan** az **isofluran**, a **sevofluran** és a **desfluran**, melyeknek különböző mértékű aritmogén, kardiovaszkuláris, légzést deprimáló és légúti irritáló mellékhatásaik kiemelendőek.

Az inhalációs és intravénás módszerek kombinációja a balanszírozott anesztézia.

Anesztéziában alkalmazhatóak helyi érzéstelenítő szerek is (pl.: **procain**, **tetracain**, **lidocain**, **bupivacain**, **ropivacain**). A helyi érzéstelenítők nem kívánt hatásai közül kiemelendő az allergiás reakció és a szisztémás toxicitás (központi idegrendszeri tünetek, miokardiális depresszió, palpitáció-ingerületvezetési zavarok).
Bizonyos módszereknél, például lokális infiltrációs anesztézia esetén, a helyi érzéstelenítő szerek hatástartama növelhető, a sebészi vérzés pedig csökkenthető, kombinálva hozzáadott vazokonstriktorral (**adrenalin**nal).
Lokál anesztetikumokkal az alábbi típusú érzéstelenítések végezhetőek el:

- Felületi érzéstelenítés
- Lokális infiltrációs anesztézia
- Intravénás regionális anesztézia (IVRA)
- Regionális anesztézia (centrális vagy perifériás)

A módszerek közül a centrális regionális anesztéziát spinális és epidurális anesztéziára tagolhatjuk, attól függően, hogy a helyi érzéstelenítőt az intradurális vagy a peridurális

térbe adjuk be. Így a helyi érzéstelenítő a gerincvelőből eredő idegrostot blokkolja. A centrális regionális anesztéziát megfelelően alkalmazhatjuk ortopédiai nagy műtétek (TEP) esetén is. Az általános és regionális anesztézia kombinálásával előnyösen biztosítható a beteg hemodinamikai stabilitása, az alvásmélység, és csökkenthetőek a mellékhatások is. A csípő- és térd- TEP műtétek döntő többségét spinális érzéstelenítésben hajtjuk végre. Műtét után epidurális kanülön keresztül tovább alkalmazhatunk helyi érzéstelenítő készítményt, osztályunkon az Easypump® B. Braun elasztomer pumparendszer áll rendelkezésre (4. ábra). [1,2,3]



4. ábra Elasztomer pumparendszer[4]

[4] https://www.bbraun.hu/content/dam/catalog/bbraun/bbraunProductCatalog/CW_HU/hu-hu/b/easypump-ii-st-lt.jpeg

2.2. Thrombosis prophylaxis

Az elektív csípő- és térd- TEP műtétek a magas vérzési kockázattal járó beavatkozások közé tartoznak. Vénás thromboemboliás (VTE) szövődmények szempontjából nagykockázatú műtétnek számítanak. A betegek sok esetben egy vagy több alapbetegséggel is rendelkeznek (pl.: magasvérnyomás, cukorbetegség, hyperkoleszterinaemia, perifériás érbetegség), melyek további kockázati tényezőket jelenthetnek.

A műtét során a magas VTE kockázat miatt, nem ajánlott kizárólag mechanikai prophylaxist alkalmazni, a gyógyszeres és a mechanikai prophylaxist kombinálni kell.

A mechanikai megelőzés módszerei és eszközei a korai mobilizálás, a torna, rugalmas pólya (fásli), kompressziós harisnya, esetleg IPC készülék (intermittáló peumatikus kompresszió) lehetnek.

Primer csípő- és térd- TEP műtéteknél gyógyszeresen, thrombosis megelőzésre a következő készítmények alkalmazhatóak*:

- LMWH (pl.: **enoxaparin**, **dalteparin**) a magas VTE kockázati csoportba tartozó betegeknek megfelelő dozírozással

- **rivaroxaban** 10 mg/nap

- **dabigatran** műtét napján 110 mg, majd 220 mg/nap

- **apixaban** 2x2,5 mg/nap

- **fondaparinux** 2,5 mg/nap

- (UFH)

Megjegyzés:* A nagyobb vérzési kockázat miatt nem ajánlott K-vitamin antagonista (pl.: **acenokumarol) használata. Irányelvekben megtalálható az **aspirin** önmagában való alkalmazása, mint a VTE prophylaxis lehetséges komponense, de ez minden esetben az elrendelő orvos felelőssége, mert jelenleg nem rendelkezik ebben az indikációban engedéllyel.

A prophylaxis csípő TEP esetében 35 nap, térd TEP esetében 14 nap, mely indokolt esetben meghosszabbítható.

Amennyiben a beteg, valamely alapbetegsége miatt **acenokumarol** vagy **warfarin** kezelésben részesül (pl.: anamnézisben lévő pitvarfibrilláció esetén), a meglévő antikoaguláns terápiáját a műtét magas vérzési kockázata miatt preoperatívan fel kell függeszteni. Az antikoaguláns felfüggesztésével a beteg fokozott veszélynek lenne kitéve a nem kívánatos thrombotikus események bekövetkezésének szempontjából, ezért a perioperatív időszakban LMWH-val történő áthidaló terápiát kell alkalmaznunk. Így a beteg az anamnézisnek és a beavatkozásnak megfelelő thrombosis prophylaxisban részesül. A beteg minden paraméterét és a tervezett beavatkozás összes kockázatát figyelembe véve kell kialakítani az LMWH perioperatív adagolási rendjét és dozírozását. A vérzéses szövődményekkel (sebészi vérzés, spinális/epidurális hematóma veszélye) szemben, a thrombotikus események bekövetkezésének kockázata foglal helyet a mérleg másik oldalán. Ennek megfontolása alapján szükséges a legmegfelelőbb döntést meghozni. Az 1. táblázat a **warfarin-enoxaparin** áthidaló terápiával kapcsolatos ajánlást mutatja be.[4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14]

1. táblázat Warfarin leállítása és áthidaló terápia alkalmazása enoxaparinnal*

	-6. nap	-5. nap	-4. nap	-3. nap	-2. nap	-1. nap	0. nap (műtét napja)
warfarin	utolsó dózis	x	x	x	x	x	x
INR teszt	x	x	INR ellenőrzés			műtét előtti este vagy a műtét reggelén az INR < 1,5	
enoxaparin	x	x	terápia indítása, ha az INR ≤ 2			utolsó dózis **24** órával a tervezett beavatkozás előtt	

Megjegyzés* a táblázathoz: Az **enoxaparin terápiás dózisa 1 mg/kg naponta 2-szer vagy 1,5 mg / kg naponta 1-szer. A vesefunkció és a testtömeg miatt, ha szükséges, a dózist módosítani kell. A műtét akkor végezhető el biztonságosan, ha a beavatkozás napján az INR <1,5. A műtét utáni vérzési szövődmények csökkenthetők, ha az antikoaguláns gyógyszer visszaállítását kitoljuk, illetve a terápiás dózisú LMWH adását prophylaktikus dózisúra csökkentjük. Esetlegesen a posztoperatív (48-72 óra) szakaszban lehetőség van az LMWH dózisok késleltetésére is, ha a beteg állapota, a vérzési szövődmények indokolják azt. A **warfarin** kezelést, ha a vérzési kockázat és a beteg állapota megengedi, (akár a műtét estéjén is) újra lehet indítani a szokásos dózisban. Az LMWH terápiát addig folytatjuk párhuzamosan, amíg a cél INR értéket újra el nem értük a **warfarin**nal.

2.3. Antibiotikum prophylaxis

Az ortopédiai beavatkozások közül, a csípő- és térd- TEP műtétek kontamináció szempontjából a tiszta műtétek közé tartoznak. Ezek a műtétek implantátum beültetéssel járnak, ezért szisztémás antibiotikum prophylaxis (SZAP) alkalmazása indokolt. Az alkalmazott antibiotikumnak, az adott műtétnél, a fertőzést legnagyobb valószínűséggel okozó baktériumok ellen kell hatékonynak lennie (TEP beültetésekor a bőrflóra pl.: *S. aureus, S. epidermidis).* Bőrmetszéstől-bőrzárásig hatékony antibiotikum-koncentrációra van szükség és megfelelő penetrációra az adott műtéti területre. A SZAP-ot megfelelően kell időzíteni, általában a bemetszés előtt 60 percen belül kell elindítani az antibiotikum beadását. A lassan beadandó, hosszabb felezési idejű antibiotikumot (pl.: **vancomycin**-t) 120 percen belül.

Csípő- és térd- TEP műtétek esetén az alábbi SZAP alkalmazandó:

- **Cefazolin** 2 g i.v. (3 g i.v. 120 kg<)

  penicillin allergia esetén:

- **Vancomycin** 15 mg/kg - max. 2 g i.v.

- (alternatíva lehet még: **Clindamycin** 900 mg i.v.)

SZAP-ként egy dózis antibiotikumot alkalmazunk a beavatkozás előtt megfelelően időzítve. A prolongált SZAP (több dózis alkalmazása), csak néhány esetben indokolt, kockázata a rezisztens törzsek kiszelektálódása lehet.

Minden esetben pontosan ismernünk kell az anamnézist, mert előfordulhat, hogy eltérő SZAP-ban szükséges részesítenünk a beteget. Példaként, a műbillentyűvel rendelkező betegek endocarditis szempontjából a nagy rizikójú csoportba tartoznak. Náluk **ampicillin**t és **gentamicin**t, illetve penicillin allergia esetén **vancomycin**t és **gentamicin**t alkalmazunk.[15,16,17,18,19,19]

3. PERIOPERATÍV GYÓGYSZERELÉSI SZEMPONTOK ÁTTEKINTÉSE TERÁPIÁS CSOPORTOK SZERINT

3.1. Véralvadást befolyásoló szerek

A thrombocyta aggregáció gátlók és az antikoagulánsok elhagyásával nő a kockázata a kardiovaszkuláris, cerebrovaszkuláris és thromboemboliás nem kívánatos események bekövetkezésének. Ha a készítmények szedését nem függesztjük fel, akkor fokozott vérzésveszély (sebészi vérzés, spinális hematoma) áll fenn.

3.1.1. Thrombocyta aggregáció gátlók (TAG)

3.1.1.1. Aspirin

A nagy vérzési kockázattal járó műtéteknél, a beavatkozás előtt 7 nappal javasolt elhagyni az **aspirin** szedését. Ha a betegnél a nem kívánatos kardiovaszkuláris esemény bekövetkezésének kockázata magas, akkor a terápia folytatható. A kis dózisú aszpirin, önmagában alkalmazva nem növeli a spinális/epidurális haematoma kialakulásának veszélyét.[20]

3.1.1.2. Cilostazol

A **cilostazol** alkalmazását 5 nappal ajánlott leállítani a tervezett sebészeti beavatkozás előtt. A **cilostazol** és más antikoaguláns, TAG, vagy egyéb vérzést fokozó hatóanyag együttes alkalmazásakor óvatosság szükséges.[21]

3.1.1.3. Clopidogrel

A **clopidogrel**t a tervezett sebészi beavatkozás előtt 7 nappal le kell állítani. Spinális/epidurális anesztézia csak 7 nappal az utolsó alkalmazott dózis után hajtható végre. A kardiovaszkulárisan magas kockázatú betegeknél mérlegelendő a **clopidogrel** terápiá átváltása (pl.: 1x75 mg **aspirin**).[20,22,23]

3.1.1.4. Prasugrel

Amennyiben a TAG hatást fel kell függeszteni, akkor 7 nappal a tervezet beavatkozás előtt abba kell hagyni a **prasugrel** alkalmazását.[24]

3.1.1.5. Ticagrelor

Ha a vérzési kockázat magas és a TAG hatás nem kívánatos, akkor a tervezett műtét előtt 5 nappal abba kell hagyni a **ticagrelor** alkalmazását.[25]

3.1.1.6. Ticlopidin

Ha lehetséges, a **ticlopidin** alkalmazását le kell állítani a tervezett beavatkozás előtt 10 nappal.[26]

3.1.1.7. Triflusal

A **triflusal** alkalmazását fel kell függeszteni 7 nappal a tervezett beavatkozás előtt, ha a vérzési kockázat miatt szükségesnek látszik.[27]

3.1.2. Antikoagulánsok

3.1.2.1. LMWH

(pl.: **enoxaparin**, **dalteparin**)

A készítményeket prophylaktikus dózisban adagolva, az utolsó dózis 12 órával, illetve terápiás dózisban adagolva az utolsó dózis 24 órával adható be a műtét előtt.

3.1.2.2. K-vitamin antagonisták (VKA)

(pl.: **acenocoumarol**, **warfarin**)

A VKA adagolását 5 nappal a tervezett beavatkozás előtt abba kell hagyni. Ha a perioperatív VTE kockázat magas, áthidaló kezelést kell alkalmazni terápiás dózisú LMWH-val, a korábbiakban szemléltetett módon (11. oldal). A beteg INR értéke alapján egyénileg kell mérlegelni, hogy mikor végezhető el a műtét.

3.1.2.3. Direkt orális antikoagulánsok (DOAC/NOAC)

(pl.: **dabigatran, apixaban, edoxaban, rivaroxaban**)

DOAC-ok adagolását preoperatíve le kell állítani. A DOAC kezelés felfüggésztése után nem alkalmazunk áthidaló terápiát a készítmények kiszámítható kinetikája miatt. Az LMWH-val történő együttes alkalmazása fokozná a vérzési kockázatot, tehát LMWH-t soha nem alkalmazunk DOAC terápiával párhuzamosan. DOAC-ról LMWH-ra történő átálláskor, az LMWH-t a DOAC következő aktuális dózisának időpontjában indítjuk el. DOAC-ra történő visszaálláskor pedig a következő esedékes LMWH dózis időpontjában indítjuk el a DOAC terápiát. A DOAC-ok preoperatív leállítását a 2. táblázat foglalja össze. Ha a beteg állapota megengedi, akkor a magas vérzési kockázatú műtétek után a DOAC-okat terápiás dózisban, 2-3 nappal a tervezett műtét után indíthatjuk el újra.[28,29,30,31,32,33,34]

2. táblázat Új típusú orális antikoagulánsok preoperatív leállítása

Hatóanyag	Vesefunkció (CrCl ml/perc)	Nagy vérzési kockázattal járó műtét/spinál-epidurál anesztézia esetén az utolsó dózis időpontja
dabigatran	50<	3 nappal a beavatkozás előtt
	30-50	5 nappal a beavatkozás előtt
rivaroxaban	30<	3 nappal a beavatkozás előtt
apixaban	30<	3 nappal a beavatkozás előtt
edoxaban	30<	3 nappal a beavatkozás előtt

3.2. Szív és érrendszeri betegségek kezelésében alkalmazott gyógyszerek

3.2.1. ACE-gátlók(ACE-I) és angiotenzin receptor blokkolók (ARB)

Az ACE-gátlók és az ARB gyógyszerek preoperatív leállítása növeli a major nem kívánatos kardiovaszkuláris események bekövetkezésének lehetőségét. Viszont, abban az esetben, ha a kezelést tovább folytatjuk, az intraoperatív és a postoperatív szakaszban a hipotenzió előfordulása gyakoribb. Markáns hipotenzió alakulhat ki az anesztézia bevezetésétől számított első 30 percben. A hipotenzió gyakoribb ARB gyógyszereknél, mint ACE-gátlóknál, illetve fokozódik ennek kockázat, ha a kombinált készítmény diuretikumot is tartalmaz. Egy vizsgálatban kimutatták, hogy a terápiák folytatásával az intraoperatív szakaszban szignifikásan megnőtt a kockázata a hipotenziónak, ugyanakkor a posztoperatív periódusban nem volt szignifikáns különbség a terápiákat elhagyók és alkalmazók között. Ajánlott helyi konszenzusra jutni a gyógyszerek elhagyását, vagy folytatását illetően (pl.: csak a műtét napján hagyjuk el az ACE-I-t/ARB-t; a kombinált készítményeket monokomponensekre bontjuk és a diuretikum komponenst nem alkalmazzuk, esetleg dózist csökkentünk). Nálunk az Ortopédiai Osztályon a gyakorlati tapasztalat azt mutatja, hogy az ACE-I és ARB gyógyszerek szüneteltetése esetén a hipertenziós állapotok előfordulása gyakoribb, mint a terápiák folytatásával járó hipotoniás állapotoké. Ezért megfontolandó a kezelések folytatása a perioperatív időszakban is.[35,36,37]

3.2.2. Kalcium-csatorna blokkolók

A csoportba tartozó dihydropiridinek (pl.: **amlodipin**), illetve a **verapamil** és **diltiazem** kezelések folytatása javasolt. Bár, a terápiák folytatása esetén, hipotonia előfordulhat. Vérnyomás kontroll mellett szívfrekvenciát is ellenőrizni kell, mert bradikardia is kialakulhat, főleg **verapamil** és **diltiazem** esetében. A kardiodepresszív anesztetikumok fokozhatják ezt a hatást. Az összetett készítményeket (pl.: **amlodipin/perindopril/indapamid**) lehetséges monokomponensekre bontani a perioperatív időszakban, és dönteni az adott hatóanyagok szüneteltetését vagy tovább alkalmazását illetően. A terápiák elhagyásával fokozódik a kockázata a hipertoniás, anginás, aritmiás eseményeknek.[38,39,40]

3.2.3. Beta-receptor blokkolók

(pl.: **nebivolol**, **metoprolol**, **bisoprolol**)

A terápiák folytatása javasolt. Ebben az esetben azonban előfordulhat bradikardia és hipotenzió. A béta-blokkolók műtéti anesztézia bevezetésekor csökkentik az aritmia kialakulásának lehetőséget. A kezelések elhagyásával a nem kívánatos kardiovaszkuláris események kockázata megnő, illetve rebound tachycardia és hipertenzió alakulhat ki a beta-blokkolók hirtelen elhagyáskor. [38,41]

3.2.4. Alfa-receptor blokkolók

A magasvérnyomás-betegségben alkalmazott vegyületek (pl.: **prazosin**, **doxazosin**, **urapidil**) tovább adása javasolt tervezett műtéteknél. A terápiák által biztosított vérnyomás kontrollt, a hirtelen gyógyszerelhagyással elveszíthetjük.

Megjegyzés: Kivételként meg kell említeni a szemészeti beavatkozásokat. A cataracta műtét esetében szem előtt kell tartani, hogy az alfa-receptor blokkolókat alkalmazóknál bizonyos esetekben IFIS (Intraoperativ Floppy Iris Syndroma)- ról számoltak be.[42,43]

3.2.5. Szívre ható szerek

3.2.5.1. Digitalis glikozidok

A szívelégtelenségben és pitvarfibrillációval járó szívelégtelenségben is alkalmazott **digoxin** elhagyásával, az említett betegségek exacerbációja fordulhat elő, ezért a kezelés folytatása javasolt. A **digoxin** szűk terápiás indexű vegyület, az interakciók, az elektrolit háztartás-változások (kálium, kalcium) fokozhatják a toxicitást, melynek tünetei lehetnek például a hányinger, hányás, hasmenés, dezorientáció, színlátás zavar, bradicardia, aritmia, AV blokk. A perioperatív időszakban minden esetben a beteg szoros monitorozása javasolt. Esetenként plazma **digoxin**-szint mérés elvégzése szükséges.[44]

3.2.5.2. Anti-aritmiás szerek (III. csoport)

Az aritmák elkerülése végett az **amiodaron** kezelés folytatása javasolt. Kiemelendő, hogy a terápia folytatásával is számos kardiális komplikációval kell számolni, minden esetben az aneszteziológus tudtára kell juttatni, hogy a beteg **amiodaron** terápiában részesül. Az **amiodaron** nem, vagy csak alapos mérlegelés

után alkalmazható együtt más szívfrekvenciát befolyásoló/csökkentő vegyülettel, például kalcium-csatorna blokkolókkal (**verapamil**, **diltiazem**), béta-blokkolókkal, hypokalaemiát okozó vegyületekkel. Szintén nem ajánlatos, illetve minden esetben kockázat-előny alapos mérlegelése után alkalmazhatóak együtt QT-szakasz megnyúlását eredményező gyógyszerek (**3. táblázat**) az **amiodaron**nal. A fluorokinolonok alkalmazását kerülni kell **amiodaron**nal kezelt betegeknél.[45,46]

3. táblázat Gyakran használt készítmények, melyek QT- megnyúlást okozhatnak

Anti-aritmiás gyógyszerek	pl.: **sotalol**, **amiodaron**
Antibiotiumok	makrolidok (pl.: **azitromicin**, **claritromicin**, **eritromicin**) fluorokinolonok (pl.: **ciprofloxacin**, **levofloxacin**, **moxifloxacin**)
Antifungális készítmények	pl.: **flukonazol**, **ketokonazol**
Propulzív szerek, antiemetikumok	pl.: **domperidon**, **ondanszetron**
Antipszichotikumok	pl.: **chlorpromazin**, **clozapin**, **droperidol**, **haloperidol**, **olanzapin**, **paliperidon**, **quetiapin**, **risperidon**
Antidepresszánsok	pl.: **amitriptylin**, **citalopram**, **escitalopram**, **fluoxetin**, **imipramin**
Néhány egyéb vegyület	pl.: **chlorokin**, **foscarnet**, **sorafenib**

3.2.5.3. Nitrátok

A nitrát vegyületek (**glyceril-trinitrat**, **isosorbid-mononitrat**) megvonásával kialakuló esetleges anginás vagy hipertoniás tünetek elkerülése miatt, a kezelések folytatása javasolt. Ha nitrátot alkalmazó betegeknél, a perioperatív időszakban szüneteltetjük, vagy akár csak módosítjuk a nitrát terápia dozírozását, akkor figyelembe kell venni, az esetlegesen jelenlévő nitrát toleranciát, akár nitrát hatástalanságot is. Ebben az esetben a gyógyszer megvonásának, majd újraindításának, vagy csak a helyes adagolási rend beállításának eredményeképp, akár 24 órán belül mérséklődhet a nitrát tolerancia. Ez a nitrátok hatékonyságát növelheti, de egyben a perioperatív periódusban fokozhatja a kardiovaszkuláris komplikációkat is.[47]

3.2.5.4. Egyéb szívgyógyszerek (**ivabradin**)

A szívfrekvencia kontroll miatt az **ivabradin** kezelés folytatása javasolt. Viszont fokozott figyelemmel kell a QT-szakaszt prolongáló készítményeket párhuzamosan alkalmazni. A terápia folytatásával fokozódhat a posztoperatív bradikardia előfordulásának az esélye.[48]

3.2.6. Diuretikumok

A diuretikumok közül a leggyakrabban használt vegyületek a mérsékelt hatású tiazidok (pl.: **hidrochlorotiazid**) és az **indapamid,** a csúcshatású **furosemid**, illetve a kálium-kímélő diuretikumok (pl.: **spironolakton** és az **amilorid**). Nehéz konszenzust találni a pontos perioperatív gyógyszerelésre. Meg kell vizsgálni, hogy a beteg milyen indikációban kapja a diuretikumot, milyen az elektrolit és folyadék háztartása, és az állapota alapján egyénileg kell mérlegelni a terápiák folytatását vagy elhagyását a perioperatív időszakban. A beteg elektrolit és folyadék egyensúly zavarait a tervezett beavatkozásig rendezni kell. Műtét után az esetlegesen kialakuló hipovolaemia, hipotensio, elektrolit egyensúly zavar esetén is egyénileg mérlegelendő a terápiák folytatása vagy szüneteltetése. Ha a beteg önállóan hipertonia indikációjában alkalmaz diuretikumot (pl.: **indapamid**-ot), akkor a beavatkozás reggelén kihagyható a készítmény, csökkentve ezáltal a műtét utáni hipotonia kockázatát.[49]

3.2.7. Antihyperlipidaemiás szerek

3.2.7.1. Sztatinok

(pl.: **atorvastatin**, **rosuvastatin**, **simvastatin**)

Folytatjuk a készítmények alkalmazását.[38,49]

3.2.7.2. Fibrátok

A műtét előtt 1 nappal javasolt elhagyni a **fenofibrat**ot. Orális antikoagulánsok (pl.: **acenokumarol)** hatását fokozhatja.[49]

3.2.7.3. Egyéb vegyület

Az **ezetimib**et műtét előtt 1 nappal javasolt elhagyni.[49]

3.3. Szénhidrát anyagcserét befolyásoló készítmények

3.3.1. Inzulinok

TEP műtétek esetében, inzulinos betegünk a beavatkozás napján saját inzulinját nem használhatja, helyette úgynevezett GIK (glükóz, inzulin, kálium) séma szerint elkészített infúziót kap. 5 %-os glükóz adagolása esetén 500 ml oldatba 8 E gyorshatású inzulint és 10 mmol KCl-ot teszünk. Az infúzió sebessége 100 ml/óra. Legalább óránkénti vércukorszint ellenőrzés szükséges, melynek eredményéhez az infúzió összetételét korrigálhatjuk. A műtét utáni első étkezésig alkalmazzuk a GIK-infúziót. Az első étkezés előtt fél órával beadhatjuk az első adag gyors hatású subcutan inzulint, ezt követően az étkezés megkezdésekor a GIK - oldatot felfüggesztjük. „Nagy" műtéteknél helyes eljárás lehet a beteget preoperatívan reguláris inzulinra (napi 4-5-szöri adagolással) átállítani, a beavatkozás napján GIK infúziót alkalmazni, majd a beteg állapotától függően, a 3. - 4. posztoperatív napon visszatérni a megszokott inzulinterápiára.[50]

3.3.2. Biguanidok

A **metformin** adagolását fel kell függeszteni az anesztéziával járó sebészeti beavatkozások idejére, illetve jódtartalmú kontrasztanyagok alkalmazását megelőzően. A készítmények leghamarabb (főleg a beszűkült vesefunkciójú betegeknél – eGFR <60) a műtét után 48 órával adható újra, az orális táplálkozásra való visszatérés után, a vesefunkció kontrollja mellett.[51,52]

3.3.3. Szulfonilureák

(pl.: **glibenclamid**, **gliclazid**, **glimepirid**)

A műtét napján ne kapja meg a beteg az orális antidiabetikumot. Ha szükséges, a perioperatív időszakban alkalmazható inzulin vagy VRIII (Variable Rate Intravenous Insulin Infusion) megfelelő glükóz és elektrolit bevitellel együtt, amíg a beteg az orális táplálkozásra és per os antidiabetikumra vissza nem térhet.[51]

3.3.4. Alfa-glükozidáz gátlók

A beavatkozás napján ne kapja meg a beteg az **acarbos**t. Ha szükséges, a perioperatív időszakban alkalmazható inzulin vagy VRIII, megfelelő glükóz és elektrolit

bevitellel együtt, amíg a beteg az orális táplálkozásra és a per os antidiabetikumra vissza nem térhet. Ha a beteg állapota megengedi, és az orális táplálkozásra már a műtét napján (délután, este) visszatért, akkor az **acarbos** aktuális dózisa megadható étkezéskor.[51]

3.3.5. DPP-4 gátlók

(pl.: **alogliptin**, **linagliptin**, **saxagliptin**, **sitagliptin**, **vildagliptin**)

Ha önmagukban alkalmaznánk a hatóanyagokat, akkor csekély posztoperatív hypoglikaemizáló hatással rendelkeznének, de kombinációk esetén a benne lévő hatóanyagoknak megfelelően járunk el (pl.: **sitagliptin**+**metformin** esetén a **metformin** miatt elhagyjuk a terápiát).[51]

3.3.6. GLP-1 analógok

(pl.: **liraglutid**, **lixisenatid**, **dulaglutid**)

Önmagukban alkalmazva folytathatóak a kezelések, kombinációkban (pl.: inzulinnal) alkalmazva nő a hypoglikaemia kockázata. Inzulinnal kombinált készítmények esetében az inzulinok perioperatív terápiás megfontolásai szerint járunk el.[51,53]

3.3.7. SGLT-2 gátlók

(pl.: **canagliflozin**, **dapagliflozin**, **empagliflozin**, **ertugliflozin**)

A műtét napján ki kell hagyni a készítményeket. A posztoperatív visszaállást a beteg állapota határozza meg. (VRIII szükséges volt-e, orális táplálkozásra való visszaállás stb.)[51]

3.3.8. Thiazolidin-dionok

A **pioglitazon**t önmagában alkalmazva folytatható a terápia. Kombinációs készítmények esetén a hatóanyagoknak megfelelően szükséges eljárni. (inzulin, VRIII alkalmazható, ha indokolt.)[51]

Megjegyzés a fejezethez: Fontos cél, hogy a cukorbeteget a perioperatív időszakban is a megfelelő vércukorszint tartományban tartsuk (normoglikémia). Diabetesben fokozódhat a kockázata a sebfertőződésnek, illetve lassabb sebgyógyulás várható.

3.4. Központi idegrendszer betegségeiben alkalmazott szerek

3.4.1. Nyugtatók, altatók, szorongáscsökkentők

A benzodiazepineket (pl.: **alprazolam, chlordiazepoxid, clobazam, clonazepam, diazepam, flurazepam, lorazepam, nitrazepam, temazepam**) és benzodiazepin-receptoron ható nem-benzodiazepin vegyületeket (pl.: **zolpidem, zopiclon**) többféle indikációban (szorongás, pánikbetegség, inszomnia, epilepszia stb.) alkalmazzák**.** A csoportba tartozó hatóanyagokról elmondható, hogy hirtelen megvonásuk nem ajánlott, így a terápiák folytatása javasolt, a műtét napján is. Az aneszteziológusnak ismernie kell a beteg által alkalmazott benzodiazepin típusát, dozírozását és ennek megfelelően módosíthatja az anesztéziát, ezzel csökkentve a nem kívánatos gyógyszer interakciók kialakulásának esélyét.[49]

3.4.2. Antiepileptikumok

Az antikonvulzív szerek alkalmazásának folytatása javasolt a perioperatív időszakban. Az anesztéziában alkalmazott szereknél figyelembe kell venni a lehetséges interakciókat, hogy elkerüljük a rohamokat. Ha a műtét után a beteg nem képes orális terápiáját folytatni, gondoskodni kell parenterális antiepileptikumok alkalmazásáról. [3,54,55]

3.4.3. Antipszichotikumok

A terápiák folytatása javasolt, mert a gyógyszerek hirtelen megvonásával relapszus, elvonási tünetek alakulhatnak ki. A készítmények alkalmazása fokozhatja a posztoperatív hipotonia kockázatát, illetve számos antipszichotikum QT-szakasz megnyúlást eredményezhet (pl.: **amisulprid**, **paliperidon**, **risperidon**), ezért ha lehetséges kerülni kell más hasonló hatású készítmény párhuzamos alkalmazását.[49,56]

3.4.4. Antidepresszánsok

3.4.4.1. Triciklusos antidepresszánsok (TCA)

(pl.: **amitriptyline, clomipramine, imipramine)**

Javasolt folytatni a kezeléseket. Az aneszteziológusnak tisztában kell lenni azzal, hogy a beteg TCA terápiában részesül, és a műtét napján is megkapta szokásos gyógyszerét. Az anesztézia során fokozott figyelemmel kell alkalmazni, illetve, ha lehetséges, kerülni kell azokat a készítményeket, melyek fokozhatják az aritmia, QT-szakasz megnyúlás és a szerotonin szindróma kockázatát.[3,57]

3.4.4.2. Szelektív szerotonin reuptake-gátlók (SSRI)

(pl.: **citalopram, escitalopram, fluoxetine, paroxetine, sertraline)**

Elektív műtét esetén a kezelések folytatása javasolt. SSRI terápiák együttes alkalmazása kontraindikált más QT-megnyúlást okozó gyógyszerrel. Szerotonin szindróma kialakulásának a veszélye áll fenn számos készítmény SSRI-vel történő együttes használata esetén (pl.: TCA, **fentanyl**, **linezolid**, **tramadol**, **moclobemid**, **selegilin**).[58,59,60]

3.4.4.3. MAO-A inhibitor (**moclobemid**)

A **moclobemid**et 24 órával a tervezett beavatkozás előtt ajánlott elhagyni. Az aneszteziológusnak figyelembe kell venni a MAO inhibitor alkalmazását a betegnél, hogy elkerüljük a hipertenzív krízisállapotot.[61]

3.4.4.4. Egyéb antidepresszáns (**lithium)**

A perifériás izomrelaxánsok hatását a **lithium** fokozhatja, ezért műtét előtt 48 órával fel kell függeszteni az alkalmazást. Szűk terápiás indexű hatóanyag. Alkalmazása során időszakosan megismételt laborkontroll indokolt, mely a **lithium** szérumszint monitorozását is magába foglalja. A **lithium** a neuroleptikumok és az antidepresszánsok hatását is fokozhatja.[62,63]

3.5. Fájdalomcsillapítók

3.5.1. Nem szteroid gyulladáscsökkentők (NSAID)

Általánosságban elmondható, hogy az NSAID gyógyszerek preoperatív leállítása, az ajánlásokon felül egyéb szempontoktól is függhet. Fontos tényező, magának a hatóanyagnak a farmakokinetikája, COX-szelektívitása, a beteg állapota (fájdalma, vese-, és májfunkciója) és természetesen az, hogy az elvégzendő műtét önmagában milyen vérzési kockázattal jár. Elmondható az is, hogy ötszörös felezési idő eltelte után általában biztonságosan alacsony a hatóanyagok szérum szintje. A **4. táblázat** néhány példát mutat be a rövidebb és hosszabb felezési idejű hatóanyagokról, illetve a terápiák preoperatív leállításáról. A fájdalomcsillapításra alkalmazott **aspirin**t minden esetben a tervezett műtét előtt 7 nappal állítjuk le. [64]

4. táblázat NSAID-ok ajánlott preoperatív leállítása a felezési idők alapján, normál esetben

Hatóanyag	$t_{1/2\ (óra)}$	$5*t_{1/2\ (óra)}$	Leállítás műtét előtt
diclofenac	2,3	11,5	1 nappal
indometacin	4,5	22,5	1 nappal
ibuprofen	1,8-2,0	9-10	1 nappal
ketoprofen	1,6-4,0	8-20	1nappal
naproxen	12-17	60-85	4 nappal
meloxicam	15-20	75-100	5 nappal
piroxicam	50	250	11 nappal

3.5.2. Opioidok

(pl.: **fentanyl** TTS, **hydromorphon**, **morphin**, **oxycodon**, **tramadol**)

A tervezett műtéteknél a terápiák folytatása javasolt. Azoknál a betegeknél, akik régóta opioid kezelést kapnak, kerülni kell a gyógyszer hirtelen megvonását a kialakult fizikai függőség miatt. Az aneszteziológusnak ismernie kell a beteg által alkalmazott készítményt az interakciók és a szövődmények (pl.: bradikardia, légzés depresszió, szerotonin szindróma) elkerülése végett. Megfontolandó az NSAID-dal kombinált készítmények monokomponensekre bontása és a műtét előtti opioid dózis csökkentése. [65,66]

3.6. Emésztőrendszer betegségeiben alkalmazott szerek

3.6.1. H2-receptor antagonisták és proton pumpa gátlók (ppi)

(H2-rec gátló pl.: **famotidin**, ppi-ok: pl.: **pantoprazol**, **omeprazol**, **esomeprazol**, **rabeprazol**)

A kezelések folytatása javasolt. A gyógyszer hirtelen megvonásával rebound hiperaciditás, fellángoló refluxos-fekélyes panaszok fordulhatnak elő. A terápiák alkalmazásával csökken a sav-aspiráció kockázat. Főleg PPI-ok használata esetén a *Clostridioides difficile* (korábbi név: *Clostridium difficile*) fertőzés kockázata viszont nőhet.[49]

3.6.2. Prokinetikus hatású vegyületek

A **metoclopramid** és **domperidon** alkalmazásakor figyelembe kell venni a kardiális mellékhatásokat, kerülni kell a QT-szakasz megnyúlását okozó szerek párhuzamos alkalmazását.[67]

3.7. Urogenitális rendszer betegségeinek szerei

3.7.1. Benignus prostata hypertrophia gyógyszerei

3.7.1.1. Alfa-1 receptor gátlók

(pl.: **tamsulosin**, **alfuzosin**)

A terápiák folytatása javasolt. Megvonással vizelet retenciós panaszok jelentkezhetnek. A készítmények alfa altípus szelektívek, de alkalmazásuk esetlegesen megnövelheti a hipotonia kockázatát.[68,69]

3.7.1.2. 5-alfa-reduktáz gátlók

(pl.: **finasterid**, **dutasterid**)

Anesztézia szempontjából jelentős interakcióra nem kell számítani. A terápiák folytatása javasolt. Az alfa-1 receptor gátlókkal kombinált készítmények esetlegesen növelhetik a hipotonia kockázatát. [70,71]

3.7.2. Nemi hormonok és a genitális rendszer modulátorai

3.7.2.1. Fogamzásgátlók és perimenopauzális hormon terápiák

A készítmények alkalmazása fokozhatja a vénás thromboemboliás (VTE) szövődmények kockázatát. A készítményeket (főleg az oestrogen tartalmúakat) javasolt 4 héttel a tervezett műtét előtt elhagyni, különösképp, ha tartós immobilizáció várható a beavatkozás után. Orális antikoncipiensek elhagyásakor, alternatív fogamzásgátlásról gondoskodni kell. Például a **tibolon**-t alkalmazó betegeknél, ha az elektív beavatkozás után tartós immobilizáció várható, akkor a műtét előtt 4-6 héttel javasolt ideiglenesen felfüggeszteni a terápiát a fokozott VTE kockázatok miatt. A transzdermális tapaszok esetében jóval csekélyebb az esélye a VTE szövődményeknek. [49,72,73, 74]

3.7.2.2. Szelektív oestrogen receptor modulátorok (**raloxifen**)

A VTE kockázat miatt a **raloxifen**t a tervezett, immobilizációval járó beavatkozás előtt 3 nappal abba kell hagyni, majd a mozgásképesség helyreálltával indítható újra a terápia.[75]

3.8. Obstruktív légúti betegségek kezelésében használt szerek

3.8.1. Xanthinok

(pl.: **teofillin**, **aminofillin**)

A xantinok tovább alkalmazásakor, a lehetséges toxikáció miatt nőhet a súlyos perioperatív komplikációk esélye. A **teofillin** szűk terápiás indexű gyógyszer, és számos hatóanyag (pl.: **allopurinol**, **propafenon**, **metotrexat**, az orális fogamzásgátlók, makrolid antibiotikumok, fluorokinolonok, egyes antidepresszánsok) párhuzamos alkalmazása esetén, a **teofillin** elhúzódó eliminációja figyelhető meg, ezáltal nő a túladagolás veszélye. A **teofillin**-intoxikáció tünetei: tachycardia, aritmia, vérnyomásesés, hányinger/hányás, remeges, zavartság, emésztőrendszeri panaszok. **Teofillin** esetén a terápiás gyógyszerszint-monitorozás indokolt. Megfontolandó a műtét napján aktuális, valamint a műtét előtti esti dózis kihagyása. Alternatív megoldásként lehetséges más, obstruktív tüdőbetegségben használatos készítmény (pl.: glükokortikoid/beta-agonista/antikolinerg inhalátorok) alkalmazása. Így a súlyos interakciókat elkerülhetjük.[49,76]

3.8.2. Leukotrién receptor antagonisták

(pl.: **montelukast**)

A terápiát folytatjuk.[49]

3.8.3. Obstruktív tüdőbetegségben alkalmazott inhalátorok

A beta-agonista, glükokortikoid és antikolinerg hatóanyag tartalmú inhalátorok alkalmazását a perioperativ időszakban tovább folytatjuk.[49,77]

3.9. Neurodegeneratív kórképek

3.9.1. Parkinson-kór

Általánosságban elmondható, hogy a kezeléseket a megszokott rendben folytathatják a betegek.

A **levodopa** tartalmú gyógyszereket, beleértve a kombinációs készítményeket is (pl.: **levodopa** + **carbidopa** + COMT-gátló **entacapon**) folytatni kell.

A dopamin receptor agonista (**rotigotin**, **ropinirol**, **pramipexol**) készítményeket tovább folytatjuk.

A MAO-gátló vegyületek (**selegilin**, **rasagilin**) esetében szem előtt kell tartani a szerotonin szindróma kialakulásának veszélyét. Annak érdekében, hogy ezt elkerüljük, például, ha **fluvoxamin** vagy **fluoxetin** terápiát szeretnénk elindítani a betegnél, 2 héttel az első dózis bevétele előtt le kell állítani a **selegilin** és a **rasagilin** alkalmazását („wash out" periódus). Fordított esetben **fluvoxamin** és **fluoxetin** kezelés után 5 hetes leállítást, „wash out" időszakot kell tartani a hatóanyagok hosszú felezési ideje miatt, mielőtt a **selegilin** vagy **rasagilin** adagolását elindítjuk a betegnél.

Az **amantadin** kezelést folytatni kell. **Amantadin** esetén kerülni kell a QT-intervallumot megnyújtó készítmények alkalmazását.[78,79,80]

3.9.2. Alzheimer-kór

(pl.: **donepezil**, **memantin**)

Donepezil alkalmazása esetén figyelembe kell venni, hogy a hatóanyag a perifériás izomrelaxánsok hatását befolyásolhatja.[81]

3.9.3. Nootropikumok

Vinpocetin esetén óvatosan kell eljárni más, QT-szakasz megnyúlást okozó készítmény együttes alkalmazásakor.

A **piracetam** thrombocyta aggregáció gátló hatását figyelembe kell venni, főleg magasabb dózisoknál.[82]

3.10. Egyéb betegségekben alkalmazott gyógyszerek

3.10.1. Rheumatológiai készítmények

(DMARD-ok és immunszupresszánsok)

A rheumatoid arthritisben alkalmazott DMARD-terápiákat (pl.: **metotrexat**, **leflunomid)** tovább lehet alkalmazni a perioperatív időszakban is. Betegenként individuálisan kell mérlegelni, hogy a kezelés folytatásával az esetleges fertőzések kialakulása, vagy a gyógyszer elhagyásával a betegség fellángolása hordoz-e nagyobb kockázatot a beavatkozás kapcsán. A biológiai terápiákról általánosságban elmondható, hogy az utolsó dózis után az adagolási ciklus végére ajánlott tervezni a műtétet (**5. táblázat**), és a terápiát 2 héttel a beavatkozás után lehet folytatni, amennyiben sebgyógyulási zavar és fertőzés veszélye nem áll fenn. Kivétel például a **tofacitinib** és **baricitinib**, mely vegyületek alkalmazása immobilizáció esetén fokozza a vénás thromboemboliás események előfordulásának gyakoriságát. A **tofacitinib**-et javasolt 1 héttel a tervezett műtét előtt leállítani, ha immobilizációval járhat.[83]

5. táblázat Javaslat a műtét időpontjának tervezésére néhány biológiai hatóanyag esetén

Hatóanyag	Adagolási intervallumok	Műtét időzítése az utolsó dózis után
adalimumab	hetente	A beadás utáni 2. hétre
etanercept	hetente, vagy hetente 2-szer	A beadás utáni 2. hétre
infliximab	4 hetente	A beadás utáni 5. hétre
	6 hetente	A beadás utáni 7. hétre
	8 hetente	A beadás utáni 9. hétre
ustekinumab	12 hetente	A beadás utáni 13. hétre
tofacitinib	naponta	7 nappal a tervezett műtét előtt le kell állítani!

3.10.2. Myasthenia gravis

Anesztézia során a perifériás izomrelaxánsok fokozott óvatossággal használhatóak a betegségben. Kerülni kell minden olyan készítmény alkalmazását, mely a beteg állapotát ronthatja. Ilyen gyógyszerek például a fluorokinolonok, makrolidok, aminoglikozidok, beta-blokkolók, magnézium, benzodiazepinek, statinok.[84]

3.10.3. Pajzsmirigybetegségben alkalmazott készítmények

Hypothyreosis (pl.: **levothiroxin**) és hyperthyreosis (pl.: **thiamazol**, **prophiltiouracil**)

Cél, hogy a beteg a tervezett beavatkozás előtt euthyreoid állapotban legyen. A terápiát a perioperatív időszakban folytassa a beteg. Hyperthreosisban alkalmazott vegyületeknél vérképzőszervi rendellenesség előfordulhat, mely a tervezett műtét szempontjából is fokozott rizikó faktor lehet, ezért a vérkép ellenőrzése szükséges (neutropenia, agranulocytosis, thrombocytopenia előfordulhat).[85,86]

3.10.4. Biszfoszfonátok

A per os biszfoszfonátok alkalmazásának egyértelmű utasításait be kell tartani. Ha a gyógyszer bevétele a műtét előtti időszakban (kivéve a műtét napját) vagy a posztoperatív időszakban esedékes, és megvalósítható az utasítások betartása, akkor a beteg megkaphatja a gyógyszert. Ne alkalmazzuk a készítményeket a műtét napján, ha a beteg immobil, gyomor vagy nyelőcső panasza van.[87]

3.10.5. Szisztémásan alkalmazott kortikoszteroidok

Ha a beteg tartós szisztémás glükokortikoid kezelésben részesül (pl.: **methylprednisolon**-t kap), akkor figyelembe kell venni az alkalmazott dózis nagyságát, azt, hogy mióta használja a beteg a gyógyszert, illetve, hogy az adott beavatkozás milyen fokú műtéti stresszel járhat. Szteroid dependencia esetén, az anesztézia előtt (és a posztoperatív időszakban is), indokolt lehet magasabb, „stressz-dózis"-ú intravénás szteroid alkalmazása a szokásos napi adagon felül.[88,89]

3.10.6. Daganatos betegségek, kemoterápiák, célzott- és immunterápiák

Az onkológiai betegeknél, multidiszciplináris döntéshozatal szükséges (sebész, onkológus, hematológus, aneszteziológus, onkológiai gyógyszerészetben jártas gyógyszerész –„onkoteam"…).

3.10.7. Gyógynövények, étrendkiegészítők

Tapasztalat alapján elmondható, hogy a betegek a készítményeket biztonságosnak, mellékhatás-mentesnek tartják, és sokszor nem is említik meg használatukat a gyógyító személyzetnek. Ezek a termékek nem teljesen veszélytelenek. Egyes gyógynövények bizonyítottan interakciót okozhatnak. A legtöbb esetben 1 naptól - 14 napig tartó „wash out" periódus elegendő lehet, hogy elkerüljük a nem kívánatos hatásokat. Általánosságban azt javasoljuk, hogy a tervezett műtét előtt 2 héttel hagyja el a beteg ezeket a termékeket.[90]

4. ÖSSZEFOGLALÁS

Egy elektív műtét gyógyszerelésének tervezését, sok esetben már az osztályra történő befekvés előtt el kell kezdeni. A beavatkozást megelőzően elrendelt szűrővizsgálatok (pl.: labor, góckutatás, belgyógyászat, aneszteziológia) egyik célja, hogy a műtét elvégzésének kontraindikációit feltárjuk. Ennek eredményeként előfordulhat, hogy egy betegen nem lehet elvégezni egy adott beavatkozást. Amennyiben a műtéti kontraindikációk rendezése/feloldása lehetséges (pl.: nem jól kontrollált hipertonia beállítása, fogászati góctalanítás, nem komplikált urológiai fertőzést szükséges szanálni, véralvadásgátlók átállítása – TAG kezelések leállítása stb…), akkor ezt a preoperatív periódusban hajtjuk végre. Ahhoz, hogy ez megtörténjen, a beteget tovább kell irányítani (pl.: háziorvoshoz), megfelelő információval, ha indokolt, recepttel kell ellátni.

Osztályunkon bevezetésre került a preoperatív szakaszban (kb. 2 héttel a műtét előtt) egy műtét előtti „checkpoint”, mely azt jelenti, hogy a szűrővizsgálatok elvégzése után, az aneszteziológiai ambulanciáról a beteg, az összes leletével az osztályunkra van irányítva. Ekkor lehetőség van az említett, még nem tisztázott kérdések rendezésére, arra, hogy a beteget mi lássuk el megfelelő információval és recepttel. A gyakorlatban előfordult, hogy a műtét elvégzésének, valamely abszolút kontraindikációja már csak a betegfelvétel napján, gyógyszerész által lett felderítve. Ha a klinikai gyógyszerész a preoperatív időszakban, akár az említett osztályos „checkpoint”-nál be tud kapcsolódni a munkába, akkor a szűrés hatásossága is és a betegbiztonság is növelhető.

A betegfelvételt követően, a betegágy melletti gyógyszerészi tevékenységek sokrétűek lehetnek. A beteg gyógyszeres terápiájának egyeztetése, szakmai áttekintése, és a perioperatív időszakban a terápiák megtervezése is idetartozik. Dolgozatomban igyekeztem széleskörűen ábrázolni a témát érintő megfontolásokat.

Nálunk, a gyógyszerésznek, lehetősége van megtekinteni a zárójelentést. Ekkor tanácsokkal, illetve megfelelő információval láthatja el a beteget. Ha az általa rendszeresen szedett gyógyszerek áttekintése után úgy ítéljük meg, hogy a jövőben bármilyen okból (pl.: non- adherencia, hatástalanság, mellékhatások, interakciók miatt), változtatni szükséges a terápiákon, akkor meg kell találni a megfelelő módot a kérdés megoldására (pl.: írásos javaslat a háziorvos számára).

Ha módot talál rá a gyógyszerész, akkor elbocsátás után a beteg állapotának és a terápiák hatásosságának követésébe is bekapcsolódhat, ezáltal tovább növelve az eredményességet és a betegbiztonságot.

Összefoglalva elmondható, hogy a klinikai gyógyszerész számos ponton csatlakozhat az osztály munkájához. Jelenlétével nő a betegbiztonság. Elősegíti szakmailag és gazdaságilag legoptimálisabb gyógyszerfelhasználást. Megkönnyíti az orvosok és az ápolók munkáját. Növelheti a betegek együttműködését. És nem utolsó sorban, megfelelően kezelve a helyzeteket, az osztály jó hírét is gyarapíthatja.

5. IRODALOM

[1] Molnár Zs., Lovas A. *Aneszteziológia és intenzív terápia* Medicina könyvkiadó Zrt., Budapest, **2019**.

[2] Gyires K., Fürst Zs., Ferdinandy P. *Farmakológia és klinikai farmakológia* Medicina könyvkiadó Zrt., Budapest, **2017**.

[3] Molnár A. *Anesztézia típusok, műtéti premedikáció előadás* SZTE-GYTK Kórházi-klinika szakgyógyszerész szakképzés, **2019**

[4] American Society of Hematology, *2019 guidelines for management of venous thromboembolism: prevention of venous thromboembolism in surgical hospitalized patients* (DOI 10.1182/bloodadvances.2019000975) **2019**

[5] Clinical Excellence Commission, *Guidelines on Perioperative Management of Anticoagulant and Antiplatelet Agents* (http://www.cec.health.nsw.gov.au/) **2018**

[6] Dimitrios A. Flevas és mtsai Thromboembolism prophylaxis in orthopaedics: an update *EFORT open reviews EOR | volume 3 | April* **2018**

[7] NICE guideline *Venous thromboembolism in over 16s: reducing the risk of hospital-acquired deep vein thrombosis or pulmonary embolism*, Published: 21 March **2018**

[8] National Blood Authority Australia *Preoperative bleeding risk assessment tool* (www.blood.gov.au) June **2015**

[9] Scottish Intercollegiate Guidelines Network *Prevention and management of venous thromboembolism* A national clinical guideline **2010**, **2014**

[10] Magyar Thrombosis és Haemostasis Társaság, felkért szakértők, és a Transzfúziológiai és Hematológiai Szakmai Kollégium Az Egészségügyi Minisztérium szakmai irányelve *A thromboemboliák megelőzése és kezelése* **2006**

[11] Transzfúziológiai és Hematológiai Szakmai Kollégium és a Magyar Thrombosis és Haemostasis Társaság EüM szakmai irányelve *A thromboemboliák kockázatának csökkentéséről és kezeléséről* **2010**

[12] Ortopédiai Szakmai Kollégium Az Egészségügyi Minisztérium szakmai protokollja *Coxarthrosis* **2006**

[13] Ortopédiai Szakmai Kollégium Az Egészségügyi Minisztérium szakmai protokollja *Térdarthrosis ellátásáról (arthrosis deformans genus) (1. módosított változat)* **2009**

[14] https://ogyei.gov.hu/gyogyszeradatbazis (a fejezetben lévő hatóanyagokat tartalmazó készítmények alkalmazási előiratai)

[15] ASHP report - Dale W. Bratzler….and Robert a. Weinstein, *Clinical practice guidelines for antimicrobial prophylaxis in surgery,* Am J Health-Syst Pharm. **2013**

[16] Scottish Intercollegiate Guidelines Network *Antibiotic prophylaxis in surgery,* A national clinical guideline **2014**

[17] Western Australian Therapeutic Advisory Group – Committee for Antimicrobals, *Surgical Antibiotic Prophylaxis Guideline: Adults*, **2014**

[18] Bács-Kiskun Megyei Oktatókórház, *Szisztémás/Perioperatív antibiotikum profilaxis (SZAP/PAP) protokoll*, **2019**

[19] Dr. Vitális Eszter DE OEC AITT – *Perioperatív antibiotikum profilaxis* c. előadása (https://docplayer.hu/8362216-Perioperativ-antibiotikum-profilaxis-dr-vitalis-eszter-de-oec-aitt.html)

[20] Gogarten W, Vandermeulen R, Van Aken H et al. *Regional anaesthesia and antithrombotic agents: recommendations of the European Society of Anaesthesiology* Eur J Anaesthesiol. **2010**; 27:999–1015

[21] https://ogyei.gov.hu/gyogyszeradatbazis (NOCLAUD 100 mg tabletta alkalmazási előirat)

[22] https://ogyei.gov.hu/gyogyszeradatbazis (CLOPIDOGREL ACTAVIS 75 mg filmtabletta alkalmazási előirat)

[23] Hamish Lyall, Anna Lipp, *Clinical Guideline for: Adult patients requiring elective surgery or an invasive procedure who are prescribed antiplatelet therapy* NHS Norfolk and Norwich University Hospitals, **2019**

[24] https://ogyei.gov.hu/gyogyszeradatbazis (EFIENT 5 mg filmtabletta alkalmazási előirat)

[25] https://ogyei.gov.hu/gyogyszeradatbazis (BRILIQUE 60 mg filmtabletta alkalmazási előirat)

[26] https://ogyei.gov.hu/gyogyszeradatbazis (ACLOTIN 250 mg filmtabletta alkalmazási előirat)

[27] https://ogyei.gov.hu/gyogyszeradatbazis (DISGREN 300 mg kemény kapszula alkalmazási előirat)

[28] Clinical Excellence Commission, 2017, *Non-vitamin K Antagonist Oral Anticoagulant (NOAC) Guidelines* (are available at: http://www.cec.health.nsw.gov.au/) **2017**

[29] Susie Shapiro, Vicki Price - *Elective surgery and invasive procedures in patients taking warfarin or a direct oral anticoagulant (DOAC)* Medicines Management and Therapeutics Committee Oxford University Hospitals NHS Foundation Trust **2020**

[30] Thrombosis Canada *-noacs/doacs*: perioperative management -clinical guides*, **2018** (https://thrombosiscanada.ca/clinicalguides/#)

[31] https://ogyei.gov.hu/gyogyszeradatbazis (PRADAXA 150 mg kemény kapszula alkalmazási előirat)

[32] https://ogyei.gov.hu/gyogyszeradatbazis (XARELTO 15 mg filmtabletta alkalmazási előirat)

[33] https://ogyei.gov.hu/gyogyszeradatbazis (ELIQUIS 5 mg filmtabletta alkalmazási előirat)

[34] https://ogyei.gov.hu/gyogyszeradatbazis (LIXIANA 60 mg filmtabletta alkalmazási előirat)

[35] Hollmann C, Fernandes NL & Biccard BM. *A Systematic Review of Outcomes Associated With Withholding or Continuing Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin Receptor Blockers Before Noncardiac Surgery.* Anesth Analg. **2018**; 127:678-687.

[36] UKCPA - *The Handbook of Perioperative Medicines* **2019**

[37] Mets B. *Management of Hypotension Associated With Angiotensin-Axis Blockade and General Anesthesia Administration*. Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia. **2013**; 27(1):156-167

[38] The Joint Task Force on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Anaesthesiology (ESA). 2014 ESC/ESA Guidelines on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management. *European Heart Journal.* **2014**; 35:2383-2431

[39] https://ogyei.gov.hu/gyogyszeradatbazis (VERAPAMIL 80 mg bevont tabletta alkalmazási előirat)

[40] https://ogyei.gov.hu/gyogyszeradatbazis (DILZEM 90 mg retard filmtabletta alkalmazási előirat)

[41] https://ogyei.gov.hu/gyogyszeradatbazis (NEBILET 5 mg tabletta alkalmazási előirat)

[42] https://ogyei.gov.hu/gyogyszeradatbazis (CARDURA XL 4 mg módosított hatóanyagleadású filmtabletta alkalmazási előirat)

[43] https://ogyei.gov.hu/gyogyszeradatbazis (TAMSULOSIN PHARMACENTER 0,4 mg retard kemény kapszula alkalmazási előirat)

[44] https://ogyei.gov.hu/gyogyszeradatbazis (DIGOXIN-RICHTER 250 mikrogramm tabletta alkalmazási előirat)

[45] Paul Clarke - *QT interval and drug therapy* The 3T's Formulary Swindon CCG & Wiltshire CCG Great Western Hospitals NHS Foundation Trust (In collaboration with Avon and Wiltshire Mental Health Partnership and Oxford Health NHS Foundation Trust Adapted from BMJ **2016** ;353:i2732

[46] https://ogyei.gov.hu/gyogyszeradatbazis (CORDARONE 200 mg tabletta alkalmazási előirat)

[47] https://ogyei.gov.hu/gyogyszeradatbazis (MONO MACK DEPOT 100mg retard tabletta alkalmazási előirat)

[48] https://ogyei.gov.hu/gyogyszeradatbazis (IVABRADINE ANPHARM 7,5 mg filmtabletta alkalmazási előirat)

[49] Visala Muluk, Steven L Cohn, Christopher Whinney - *Perioperative medication management* UpToDate, **2019** (https://www.uptodate.com/contents/perioperative-medication-management)

[50] Baranyi Éva, Winkler Gábor Az anyagcsere-vezetés szempontjai a perioperatív időszakban - *Diabetologia hungarica xvi. évfolyam 3. szám*

[51] Joint British Diabetes Societies for Inpatient Care. *Management of adults with diabetes undergoing surgery and elective procedures: improving standards* (Revised March **2016**). Available at: www.diabetes.org.uk [Accessed 5th April 2019]

[52] https://ogyei.gov.hu/gyogyszeradatbazis (MEFORAL 1000 mg filmtabletta alkalmazási előirat)

[53] https://ogyei.gov.hu/gyogyszeradatbazis (Victoza 6 mg/ml oldatos injekció előretöltött injekciós tollban alkalmazási előirat)

[54] Dr Max Hodges *Epilepsy and Anaesthesia* Royal Devon and Exeter Foundation NHS Trust (**2005**)

[55] Eleanor L Carter FRCA and Ram M Adapa MD PhD FRCA Adult epilepsy and anaesthesia *BJA Education,* 15 (3): 111–117 (**2015**)

[56] https://ogyei.gov.hu/gyogyszeradatbazis (AMISULPRID-RATIOPHARM 200 mg tabletta, Invega 3 mg retard tabletta, PERDOX 4 mg filmtabletta alkalmazási előiratok)

[57] https://ogyei.gov.hu/gyogyszeradatbazis (ANAFRANIL SR 75 mg retard tabletta alkalmazási előirat)

[58] Taylor D, Barnes T, Young A. *The Maudsley Prescribing Guidelines in Psychiat*ry. 13th ed. Chichester: Wiley- Blackwell; **2018**.

[59] Peck, T. Wong, A. & Norman, E. Anaesthetic implications of psychoactive drugs. *Continuing Education in Anaesthesia Critical Care & Pain.* **2010**;10(6):177-181

[60] https://ogyei.gov.hu/gyogyszeradatbazis (CITALOPRAM ORION 10 mg filmtabletta alkalmazási előirat)

[61] Luck JF, Wildsmith JAW & Christmas DMB. *Monoamine Oxidase Inhibitors and Anaesthesia.* The Royal College of Anaesthetists **2003**; Bulletin 21:1029-1034

[62] Flood, S. & Bodenham, A. Lithium: mimicry, mania, and muscle relaxants. *Continuing Education in Anaesthesia Critical Care & Pain.* **2010**;10(3):77-80

[63] https://ogyei.gov.hu/gyogyszeradatbazis (LITICARB 500 mg tabletta alkalmazási előirat)

[64] Younan M, Atkinson TJ, Fudin J. *A Practical Approach to Discontinuing NSAID Therapy prior to a Procedure.* November/December **2013**. Available at www.PracticalPainManagement.com [Accessed 7th September 2019]

[65] Carroll I, Angst M & Clark J. Management of Perioperative Pain in Patients Chronically Consuming Opioids. *Regional Anaesthesia and Pain Medicine.* **2004**; 29(6):576-591

[66] Lewis N & Williams J. Acute pain management in patients receiving opioids for chronic and cancer pain. *Continuing Education in Anaesthesia, Critical Care & Pain.* **2005**; 5(4):127-129

[67] https://ogyei.gov.hu/gyogyszeradatbazis (DOMPERIDON-EP 10 mg tabletta, CERUCAL 10 mg tabletta alkalmazási előirat)

[68] https://ogyei.gov.hu/gyogyszeradatbazis (TAMSULOSIN PHARMACENTER 0,4 mg retard kemény kapszula alkalmazási előirat)

[69] https://ogyei.gov.hu/gyogyszeradatbazis (ALFUZOSIN PHARMACENTER 10 mg retard tabletta alkalmazási előirat alkalmazási előirat)

[70] https://ogyei.gov.hu/gyogyszeradatbazis (FINANORM 5 mg filmtabletta alkalmazási előirat)

[71] https://ogyei.gov.hu/gyogyszeradatbazis (AVODART 0,5 mg lágy kapszula alkalmazási előirat)

[72] https://ogyei.gov.hu/gyogyszeradatbazis (MISSEE 0,15 mg/0,03 mg filmtabletta alkalmazási előirat)

[73] National Institute of Health and Clinical Excellence (2015). NG23 *Menopause: diagnosis and management.* https://www.nice.org.uk/guidance/ng23 [Accessed on 1st June **2019**]

[74] https://ogyei.gov.hu/gyogyszeradatbazis (LIVIAL 2,5 mg tabletta alkalmazási előirat)

[75] https://ogyei.gov.hu/gyogyszeradatbazis (EVISTA 60 mg filmtabletta alkalmazási előirat)

[76] https://ogyei.gov.hu/gyogyszeradatbazis (THEOSPIREX 150 mg retard filmtabletta alkalmazási előirat)

[77] Richard Applegate, Ryan Lauer*, John Lenart, Jason Gatling and Marisa Vadi The Perioperative Management of Asthma *Journal of Allergy & Therapy* Review Article **2013**

[78] A.Mariscala, I.Hernández Medranob, A.Alonso Cánovasb, E.Loboc, C.Loinazd, L.Velae,P.García-Ruiz Espigaf, J.C. Martínez Castrillob – *Perioperative management of Parkinson's disease* – Consensus statement Elsevier Neurologia **2012**;27(1):46—50

[79] D J Chambers, J Sebastian and D J *Ahearn - Parkinson's disease* BJA Education, 17 (4): 145–149 (**2017**)

[80] https://ogyei.gov.hu/gyogyszeradatbazis (SELEGILINE MYLAN 10 mg tabletta, AZILECT 1 mg tabletta alkalmazási előirat)

[81] https://reference.medscape.com/drug-interactionchecker (donepezil+rokuronium+szukcinilkolin)

[82] https://ogyei.gov.hu/gyogyszeradatbazis (NOOTROPIL 1200 mg filmtabletta, CAVINTON FORTE tabletta alkalmazási előirat)

[83] Goodman S, Springer B, Guyatt G et al., American College of Rheumatology/American Association of Hip and Knee Surgeons Guidelines for the Perioperative Management of Antirheumatic Medication in Patients With Rheumatic Diseases Undergoing Elective Total Hip or Total Knee Arthroplasty. *Arthritis Care & Research.* **2017**; 69(8):1111-1114

[84] https://dig.pharmacy.uic.edu/faqs/2020-2/july-2020-faqs/what-drugs-should-be-avoided-in-myasthenia-gravis/

[85] Palace, M. *Perioperative Management of Thyroid Dysfunction*. Health Services Insights. **2017**; 10: 1-5

[86] https://ogyei.gov.hu/gyogyszeradatbazis (METOTHYRIN 10 mg tabletta, PROPYCIL 50 mg tabletta alkalmazási előiratok)

[87] Medicines & Healthcare products Regulatory Agency (MHRA). *Guidance: Bisphosphonates: use and safety*.. Accessed via www.gov.uk 28/07/2019 Published 18 December **2014**

[88] Freudzon L. *Perioperative steroid therapy: where's the evidence?* Curr Opin Anaesthesiol. **2018**; 31(1):39 – 42

[89] https://www.addisonsdisease.org.uk/surgery - Surgical guidelines

[90] UKMI Medicines *Q&A. How should herbal medicines be managed in patients undergoing surgery?* Accessed via www.sps.nhs.uk 29/08/2019. Date prepared: 30th August **2017**.