

STATINY V PERIOPERAČNÍM OBDOBÍ

PAVEL KRAML

CENTRUM PRO VÝZKUM METABOLIZMU, DIABETU A KLINICKÉ VÝŽIVY

CENTRUM PRO DIAGNOSTIKU A LÉČBU HYPERLIPOPROTEINÉMÍ

INTERNÍ KLINIKA 3.LFUK A FNKV PRAHA

PŘEHLED SDĚLENÍ:

1. JSOU STATINY PODÁVANÉ PERIOPERAČNĚ RIZIKOVÉ?
2. JAKÝ JE KLINICKÝ DOPAD STATINŮ PERIOPERAČNĚ?
3. JAKÁ JSOU DOPRUCENÍ PRO STATINY PERIOPERAČNĚ?

Vedlejší účinky statinů perioperačně:

- ▶ Myopatie
- ▶ Jaterní poškození
- ▶ AKI
- ▶ Infekce

Statiny a myopatie



- ▶ Myalgie, dyskomfort, slabost 5-10%
- ▶ Myositida 0,5-1%
- ▶ Rabdomyolýza 1,5/100 000
- ▶ Anti-HMGCR myopathy 0,9-1,4/100 000
- ▶ **Perioperačně** – jen vzácně těžší myopatie

Statiny a myopatie



Nesnesitelné myalgie-stop statin (i při norm. CK)

CK > 4 - < 10xULN

- asymptomat. – pokračovat v léčbě, monitorace CK
- snesitelné symptomy: pokračovat v léčbě, monitorace CK
- jiná myopatie nebo sval. zátěž ?

CK > 10xULN

- stop statin, monitorace renal.funkcí a CK
- jiná příčina myopatie, svalová zátěž ?

Příčiny myopatií



- ▶ Autoimunita: dermatomyositis, polymyositis, jiné autoimun.choroby
- ▶ Parainfekční (bakteriální, virové)
- ▶ Endokrinní: hypothyreóza, hypokortikalismus, hypoparathyreoidismus, MEN, deficit vit. D
- ▶ Myopatie kriticky nemocných
- ▶ Interakce s léčivý
- ▶ Vyšší riziko perioperačně: starší a gracilní jedinci, ženy

CYP 3A4**SIMVASTATIN
ATORVASTATIN**

Erytromycin/ Klaritromycin
Ketokonazol/ Itrakonazol
Cyklosporin A
Verapamil/ Diltiazem
Amiodaron
Inhibitory proteas
Warfarin

Mibefradil
Lacidipin
Midazolam
Nafazodon
Nifedipin
Sildenafil
Terbinafin

Grapefruitová šťáva**CYP 2C9****FLUVASTATIN
ROSUVASTATIN**

Diclofenak
Fenytoin
Hexobarbital
Warfarin

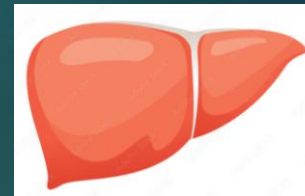
Alprenolol
Tolbutamid

CYP 2C19**ROSUVASTATIN**

Fenytoin/Mefenytoin
Ibuprofen
Methylfenobarbital
Omeprazol

Proguanil
Diazepam

Statiny perioperačně a játra



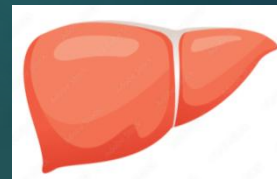
- ▶ Perioperačně – jen vzácně těžší hepatopatie
- ▶ Statiny – protektivní efekt na játra

DLOUHODOBĚ STATINY HEPATOPROTEKTIVNÍ EFEKT



Kohortní studie UK (2006 – 20221)	n	Věk	EFEKT STATINŮ
HEPATOPATIE	205 057	18 – 90 let	HR 0,85 (0,78-0,92), p<0,01
ÚMRTÍ PRO SELHÁNÍ JATER			HR 0,72 (0,59-0,88), p<0,01
HCC			HR 0,58 (0,35-0,96), p<0,04

Statiny a játra



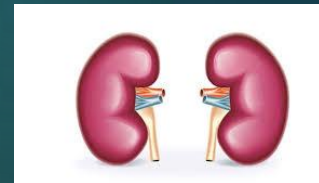
Kontrola ALT/AST

- ▶ Před nasazením léčby
- ▶ 8-12 týdnů po nasazení
- ▶ Rutinní sledování není třeba

ALT $\geq$ 3x ULN:

- ▶ stop
- ▶ Kontrola ALT za 4-6 týdnů
- ▶ Znovu statin – nižší dos., jiný statin až po normalizaci ALT
- ▶ Přetrvává elevace ALT – další příčiny ?

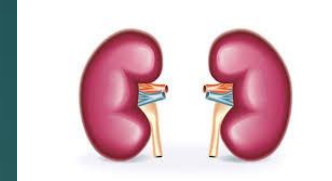
STATINY PERIOPERAČNĚ A AKI



OPERACE	n	POOPERAČNĚ AKI statin vs. non-statin
KARDIOCHIR. VÝKON¹ metaanaláza 26 studií	59 771	HR 0,87 (0,80-0,94), p<0,001
NEFREKTOMIE²	1 056	OR 1,09 (0,76-1,56), NS

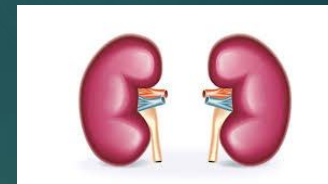
¹Wang J et al.2015, ²Joshi SS et al. 2018

RIZIKOVÉ FAKTORY AKI PERIOPERAČNĚ



- ▶ Věk
- ▶ Hypovolémie
- ▶ DM
- ▶ CKD
- ▶ Kardiální selhání
- ▶ Jaterní selhání
- ▶ Vasodilatace
- ▶ Crush injury
- ▶ Obstrukce vývodných cest
- ▶ Umělá plicní ventilace
- ▶ Nefrotoxiny

POKUD AKI PERIOPERAČNĚ



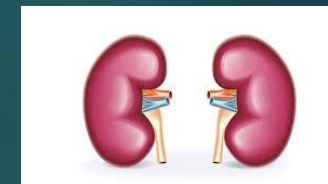
Atorvastatin:

- možno ponechat bez redukce dávky

Rosuvastatin a simvastatin:

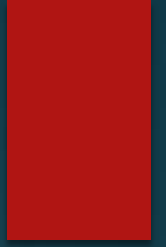
- vysadit, monitorace eGFR
- po úpravě GFR znovu nasadit v původní nebo redukované dávce nebo převést na atorvastatin

STATINY U CKD



STATIN	DÁVKOVÁNÍ U CKD	
ATORVASTATIN	CKD 1-5	10-80 mg
ROSUVASTATIN	CKD 1-2	5-40 mg
	CKD 3A-B	5-20 mg
	CKD 4-5	KI !!!
SIMVASTATIN	CKD 1-3	5-80 mg
	CKD 4-5	5-10 mg

Statiny a infekce



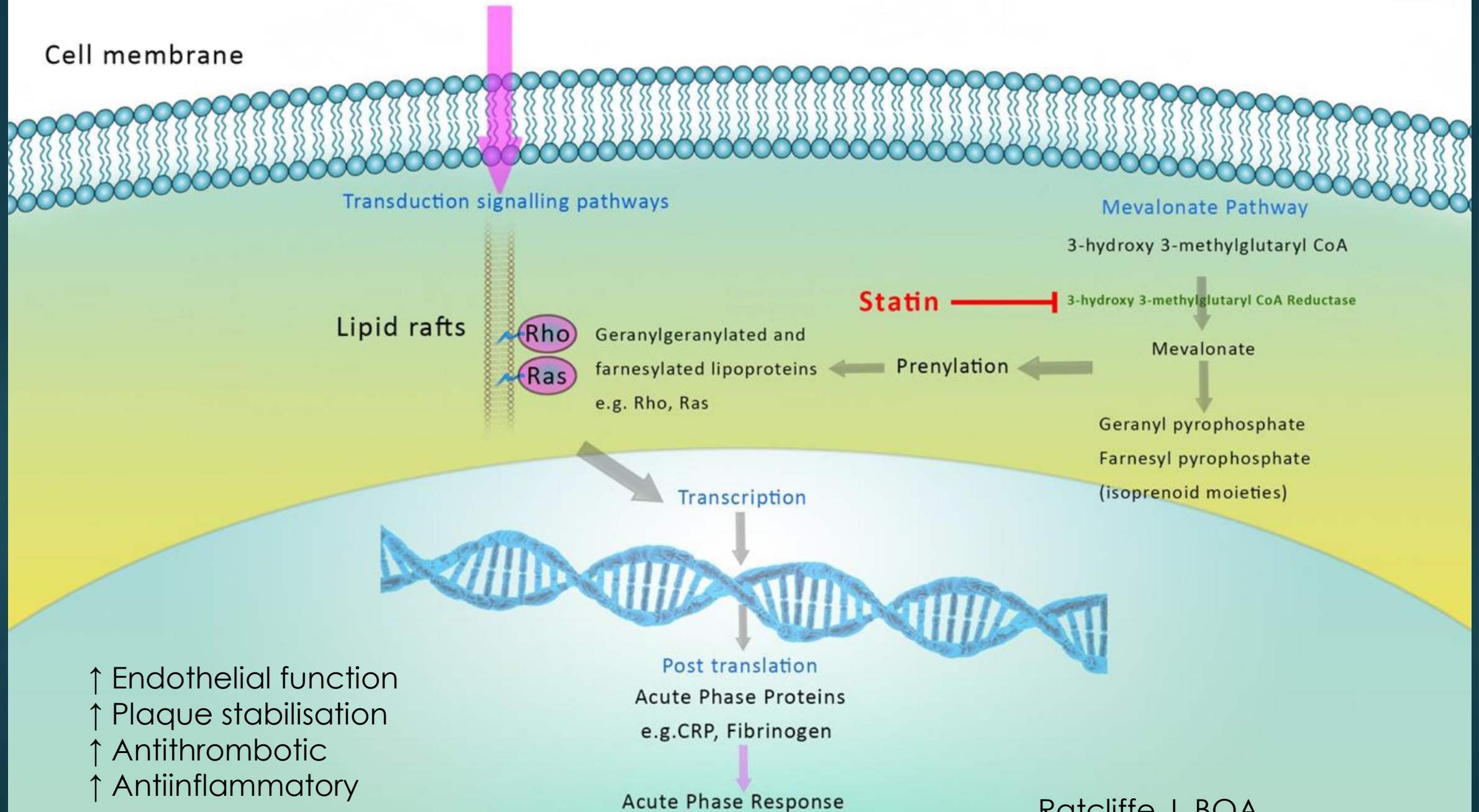
- ▶ Perioperačně statiny – zlepšení prognózy

STATINY PREOPERAČNĚ A INFEKCE



OPERACE	Počet studií v metaanalýze	POOPERAČNÍ INFEKCE statin vs. non-statin
KARDIO/ NON-KARDIO	10	OR 0,71 (0,58)-0,87), $p < 0,001$
KARDIO	8	OR 0,67 (0,54-085), $p < 0,001$

Inflammatory cytokines e.g. IL-6



STATIN PREOPERAČNĚ

STUDIE	ROK	n	PACIENTI	VÝKON	FOLLOW-UP	EFEKT STATINU
RCT:						
LOAD (KS)	2016	648	Vysoké riziko, statin naive	Non-kardio	30 dní	Celk.mortalita Non-fatal MI CMP
Xi et al.	2015	550	Stabilní ICHS Statin dlouhodobě	Non-kardio	6 měsíců	Maj. cardiovasc./cerebrovasc ev. -52 % (p= 0,03)
DECREASE-IV	2009	1066	Intermedi. riziko	Non-kardio	34 dní	Kard.mortalita, MI (HR 0,65; 0,35-1,1) NS
METAANALÝZY:						
Hindler et al.	2006	223 010 (15 studií)	Pacienti obecně	Non-kardio	-	<u>Mortalita:</u> - 44%
OBSERVAČNÍ STUDIE:						
VISION cohort	2016	15 487	Pacienti obecně	Non-kardio	30 dní	Celk.mortalita+MI+CMP (<u>RR 0,83</u> ; 0,73-0,95))
London et al.	2017	180 478	Pacienti obecně	Non-kardio	30 dní	Celk.mortalita (<u>RR 0,82</u> ; 0,75-0,89) NNT 244
			Mohebi et al. 2019			

STATIN PREOPERAČNĚ – RCT

STUDIE	n	UKAZATEL	VÝKON	EFEKT STATINU
RCT:				
6 studií	5 260	Postoper.mortalita	Kardio	RR 1,36; 0,72-2,5
1 studie	2 406	MACE	Kardio	RR 0,93; 0,77-1,13
5 studií	4 565	MI	Kardio	RR 0,88; 0,73-1,06)
8 studií	5 592	AF	Kardio	RR 0,87; 0,72-1,05
4 studie	5 143	CMP	Kardio	RR 1,47; 0,90-2,40
4 studie	4 728	Renální selhání	Kardio	RR 1,04; 0,80-1,34
3 studie	4 528	Rozdíl hodin na ICU	Kardio	-1,40, -1,62- 0,41
5 studií	4 788	Rozdíl v délce hospitalizace (dny)	Kardio	-0,31; -0,41 - 0,03

STATIN PREOPERAČNĚ – VASCUL.SURGERY

STUDIE	n	UKAZATEL	VÝKON	EFEKT STATINU
Retrospektivní analýza:				
Hussain et al.	10 723	MACCE 1 rok	Karotid. EA	RR 0,76; 0,70-0,83
Ritzwan et al.	17 800	CMP MORTALITA	Karotid. stent	-40% (p<0,006) -67% (p<0,01)



Doporučení ESC/ESA:

1. Pokračovat v podávání statinů perioperačně (COR: I; LOE: C)
2. Preoperační zahájení statinu zvážit před vaskulárním výkonem ideálně alespoň 2 týdny před operací. (COR: IIa; LOE: B)

