

Příprava kortikodependentního pacienta k operačnímu výkonu

doc. MUDr. Zdeněk Fryšák, CSc., doc. MUDr. David Karásek, Ph.D., MUDr. Milan Halenka, Ph.D.

III. interní klinika – revmatologie, nefrologie, endokrinologie, LF a FN Olomouc

Operační výkon představuje nespornou zátěž, na kterou jinak zdravý organismus zareaguje v první řadě zvýšením sekrece kortizolu, steroidního hormonu, především s glukokortikoidním, méně mineralokortikoidním účinkem. To je ovšem jen podstatná část velmi komplexního procesu. Nedostatečná činnost kůry nadledvin, ať již primární nebo sekundární (porucha funkce hypotalamohypofyzární osy), ohrožuje pacienta bezprostředně na životě. Řešení problému se pak přesunuje do rukou ošetřujícího lékaře, který musí nemocnému pomoci vytvořit podmínky pro zvládnutí krizové situace.

Klíčová slova: glukokortikoidy, kortizol, adrenokortikotropní hormon (ACTH), mineralokortikoidy, aldosteron (ALDO), renin.

Preparing a steroid-dependent patient for surgery

A surgical procedure imposes a substantial burden to which an otherwise healthy body responds primarily by increased secretion of cortisol, a steroid hormone, particularly with a glucocorticoid, and a less mineralocorticoid effect. However, this is only a substantial part of a very complex process. Adrenal insufficiency, whether primary or secondary (impaired hypothalamic-pituitary-adrenal axis function), poses an immediate life-threatening risk for the patient. Consequently, the management is in the hands of the attending physician who must aid the patient in creating the conditions to manage this crisis situation.

Key words: glucocorticoids, cortisol, adrenocorticotrophic hormone (ACTH), mineralocorticoids, aldosterone (ALDO), renin.

Interní Med. 2014; 16 (2): 80–82

Optimální hladina nadledvinových steroidních hormonů představuje jednu ze zcela nezbytných podmínek lidské integrity. Fakticky to znamená, že správně fungující hypotalamo-hypofyzární osa umožní kůře nadledvin přiměřeně reagovat na jakékoliv požadavky, které jsou na organismus kladeny. Uvádí se, že za normálních podmínek postačí aktivita zhruba 1/10 funkční kůry nadledvin, aby lidské tělo mohlo plnit fyziologické požadavky. Zásadní význam patří zcela nesporně kortizolu, kterého denně kůra nadledvin nabídne za optimálních, fyziologických podmínek 15–30 mg, ale v zátěžových situacích, podle intenzity stresu, to může být i několiknásobně více. Nelze opomenout ani druhý ze steroidních hormonů, aldosteron, který reprezentuje substanci s nejsilnějším mineralokortikoidním účinkem. Jeho produkce a vylučování jsou ve srovnání se sekrecí kortizolu podstatně méně závislé na hypotalamo-hypofyzární ose a svými účinky představuje komplementární, velmi významnou funkci k působení kortizolu. Udržuje optimální poměry v minerálním, a tudíž i vodním hospodářství. Jeho glukokortikoidní působení je zanedbatelné. Mohlo by se tedy zdát zcela jednoznačně, že v perioperační péči o kortikodependentní nemocné budou muset být v přiměřené míře dostupné jak glukokortikoidy, tak mineralokortikoidy. V souladu s touto představou si rozdělme pacienty do skupin, kde

budou nemocní výhradně kortikodependentní a u nichž chybějí rovněž mineralokortikoidy. U některých nemocných se v perioperační péči neobejdeme bez použití katecholaminu, konkrétně noradrenalinu, který u pacientů s hypotenzní tendencí vhodně a krátkodobě, po nezbytnou dobu v podobě parenterální aplikace, podpoří účinky podávaného glukokortikoidu.

Největší procento nemocných závislých na glukokortikoidech tvoří pacienti dlouhodobě léčení farmakologickými dávkami kortikoidů. Je prokázáno, že i jediná aplikace depotního glukokortikoidu použitá lokálně k obstrukci kloubů, míšních kořenů atd. má prokazatelně negativní zpětnovazebný vliv na hypotalamohypofyzární osu. Nedochozí zde ještě sice ke klinicky hlubokému, významnému útlumu funkce kůry nadledvin, ale potlačení tvorby ACTH je nesporné. Obdobné, různě intenzivně vyjádřené poruchy lze dokumentovat například i na případech dlouhodobě zevně podávaných topických přípravků („externa“, steroidní masti) a do jisté míry se to týká i inhalačních steroidů. Hloubka zpětnovazebné suprese sekrece ACTH odvisí od plochy, na kterou se lék aplikuje, a od délky doby používání léku, byť je v něm glukokortikoid třeba jen v minimální, nízké koncentraci. Podstatně významnější efekt musíme předpokládat při celkové aplikaci glukokortikoidů, tak jak se s nimi setkáváme u nemocných se systémovými chorobami nebo tam, kde jsou

podávány jako součást antialergické strategie. Samostatnou kapitolou pak je použití kortikosteroidů v onkologii. Za zmínku stojí rektální, v podstatě topická aplikace glukokortikoidů, které jsou užívány nemocnými se zánětlivými střevními chorobami, například s ulcerózní kolitidou. Nové lékové formule (budesonid) omezují vstřebávání kortikoidu z klyzmatu (<2–5 % podané dávky), a tak zpětnovazebné efekty zmíněné léčby nemívají tak intenzivní negativní efekt. Negativní vlivy glukokortikoidní léčby se snažíme obcházet „pulzním“ aplikačním režimem, který zajišťuje nárazové podání velké dávky glukokortikoidu během několika dnů s pauzou, od níž se očekává restituce funkce hypotalamo-hypofyzární osy. Jinak totiž již po 3 týdnech kontinuální terapie musíme počítat s obleněnou schopností kůry nadledvin odpovídat zvýšením sekrece glukokortikoidů na stresový stimulus. Po 6 týdnech léčby farmakologickými dávkami glukokortikoidů už máme před sebou pacienta, který je zcela kortikodependentní. Od periodických aplikací syntetického ACTH, od nichž se očekávalo stimulování potlačované funkce kůry nadledvin, se již před lety upustilo. Sem lze zařadit nemocné, kteří byli operováni z důvodu hyperkortizolizmu, ať primárního či sekundárního, u nichž odstraněním příčiny nadprodukce kortizolu (Cushingův syndrom, Cushingova choroba) se nemocný náhle stává na řadu nejbližších měsíců zcela

kortikodependentní. Čtenář jistě registruje, že v tomto kontextu není zmiňován nejsilnější mineralokortikoid, aldosteron, jehož produkce je prokazatelně podstatně méně závislá na hypofyzárním ACTH. Pro bezprostřední perioperační období jej není nutno nahrazovat, minimální mineralokortikoidní potřebu zde evidentně, byť přechodně splní podávaný kortizol v kombinaci s infúzí fyziologického roztoku.

Druhou skupinou nemocných se jeví pacienti s porušenou funkcí hypofýzy či hypotalamu. Označujeme je jako osoby trpící sekundárním nebo dokonce terciárním hypokorticismem. I zde je klinický obraz podmiňován trvalou dysfunkcí hypotalamo-hypofyzární osy. Chybí jim produkce vlastní ACTH a budou plně závislí na glukokortikoidní substituci. Paralelní náhrada mineralokortikoidů ani zde evidentně nebude součástí léčebné taktiky. Naprostou výjimku bude představovat několik málo jedinců, kteří již na samém počátku choroby, premorbidně, měli k habituální hypotenzi sklon (velmi ojedinělé případy vrozené nedostatečnosti hypofýzy, sporadicky nemocní s předoperační tendencí k hypotenzi, a nebo po operaci v hypotalamo-hypofyzární oblasti), u nichž bude třeba hypotenzi korigovat aplikací fyziologického roztoku s noradrenalinem.

Další, početně nezanedbatelnou, skupinou jsou nemocní, u nichž došlo k poruše sekrece korových nadledvinových hormonů z důvodu selhání funkce kůry nadledvin či v případě, kdy nemocný o funkci nadledvin z různých důvodů přišel. Jedná se o primární adrenální nedostatečnost. Prototypem je klasická Addisonova choroba. Nejčastější příčinou postižení nadledvin bývala tuberkulóza, dnes je to autoimunitní zánět kůry nadledvin, adrenalitida, jindy následek šokového stavu, méně často důsledek oboustranné adrenalektomie. Jsou typické propojením nedostatku glukokortikoidů a mineralokortikoidů.

Posledně jmenovanou skupinou postižených jsou ti, kteří se se svým údělem narodili. Pacienti s kongenitální adrenální hyperplázií, se solnou ztrátou či bez ní (varianty deficitu 21-hydroxylázy a rovněž 11-hydroxylázy). V této skupině jsou také vzácné stavy, vrozený pseudo-hypoaldosteronismus typu I a II a hyporeninový hypoaldosteronismus, u nichž ale není potřebné zvláštní pooperační kortikoidní krytí. Raritní diagnózu představuje vrozená porucha biosyntézy aldosteronu. Obdobné stavy mohou navodit některé léky, což ale není předmětem sdělení. Výčet by nebyl úplný, kdybychom opomněli hypoplázií nadledvin.

O praktická poučení, jak pečovat o kortikodependentního pacienta v souvislosti s operačním výkonem, není v literatuře nouze. Z praxe však víme, že řada kortikodependentních nemocných podstoupí operační zátěž při standardní, udržovací substituční dávce, aniž by byl stres z výkonu komplikován následnými problémy pramenícími z nedostatečně navýšené substituce. Nutno přiznat, že při komplikacích, především z forenzních důvodů by tento postup neobstál. Razíme zásadu, že každý dobře obeznámený nemocný musí mít u sebe podrobný rozpis s praktickým návodem, uložený nejlépe u občanského průkazu. V textu musí být uvedeno, že se jedná o nemocného s nedostatečností funkce kůry nadledvin. Spisek musí obsahovat stručné doporučení, jak pacienta zajistit při operační zátěži.

Nám se osvědčuje dělení nemocných do tří kategorií (tabulka 1). Za nejmírnější formu stresu lze považovat výkon v místním umrtvení, což nevyžaduje žádnou úpravu substituční léčby. Větší zátěží se jeví radiologické postupy, kterými jsou například pasáž zaživacím traktem s baryem a další zobrazovací metody s kontrastním médiem. Podobně jako ony i endoskopické procedury či arteriografie budou z důvodů střední zátěže vyžadovat před každým výkonem jednorázové nitrožilní podání 100 mg hydrokortizonu. Velké chirurgické operace je u kortikodependentních nemocných nutné překrýt hydrokortizonem podle uvedeného schématu, které je více méně empirické. Po úvodních 100 mg nitrožilně podaného hydrokortizonu se s počátkem celkové anestezie pokračuje v aplikaci téže dávky hydrokortizonu celkem 3x v průběhu prvních 24 hod., tedy co 8 hodin. Případný peroperační sklon k hypotenzi je třeba korigovat podáním infuze fyziologického roztoku s noradrenalinem, časně pooperačně pak pacienta zajistit nitrožilním podáním fyziologického roztoku a dostatečným přísunem soli v potravě. Každý následující den

se pak dávka hydrokortizonu redukuje o polovinu s rychlým návratem k původní, udržovací denní dávce. Nemocní, u nichž je současně přítomen i nedostatek mineralokortikoidů, se k nim vrátí bezprostředně, jakmile jsou schopni užít léky per os (fludrokortizon). Přes veškerou snahu nelze někdy uplatnit jednotný recept pro všechny nemocné. Specifickou skupinu představují pacienti operovaní pro hyperkortizolismus centrálního nebo periferního typu. S parenterální aplikací hydrokortizonu se začíná až v momentě, kdy operační výkon odstraní zdroj nadprodukce glukokortikoidů. Pak nastupuje období, kdy ošetřující lékař musí řadu měsíců trpělivě vyčkávat obnovení funkce hypotalamo-hypofyzární osy nebo kůry zbylé nadledviny. Příkladem může být následující postup: Z pooperační dávky 25–40 mg hydrokortizonu si nemocný vždy po 14 dnech ubírá 5 mg z večerní, posléze z polední dávky. Jakmile denní dávka poklesne na 15 mg, pacient zpomalí týdenní redukci substituční dávky a ubírá z denní dávky 2,5 mg hydrokortizonu co 2 týdny. Na dávce 2,5 mg denně jej ponecháme nejméně 1–2 měsíce. Potom nemocného krátce hospitalizujeme, přičemž mu za pečlivého dohledu zcela vysadíme steroidní substituci a vyšetříme odbyt volného a vázaného kortizolu v moči/24hod. a kortizolový profil (8–16–24 hod). Pokud i pak je zřejmé, že se zatím zpět nenavrátil odpovídající sekreční režim zbylé nadledviny, pokračujeme podáváním 5 mg hydrokortizonu denně a postup s odstupem 3 měsíců opakujeme. Tímto způsobem lze nemocnému zajistit bezpečný, kontrolovaný návrat do normálního života bez neúměrného rizika, že upadne do addisonské krize. O postupu restituce kortikoidní funkce nadledvinové kůry se lze průběžně orientovat opakováním ACTH (Synactenového) testu, ekonomizace provozu zdravotnických zařízení mluví proti navyšování nákladů tímto způsobem, lze-li z praktického hlediska činit jinak a se stejným efektem.

Tabulka 1. Orientační schéma glukokortikoidního krytí léčebných a diagnostických výkonů kortikodependentního pacienta

Drobný chirurgický výkon v místní anestezii (např. extrakce zubu, operace kýly)	Stávající substituční léčbu není třeba upravovat či posilovat
Operační zátěž střední intenzity (náhrada kloubu, revaskularizační výkony, arteriografie, endoskopické výkony)	Úvod do anestezie pokryt 50–100 mg hydrokortizonu i.v. Následujících 24 hodin podat 3x 25 mg hydrokortizonu i.v.
Kardiochirurgické výkony, chirurgie jícnu, žaludku, kolorektální chirurgie	V den operace nemocný dostane obvyklou dávku glukokortikoidů V úvodní fázi celkové narkózy se nitrožilně podává 100 mg hydrokortizonu, následuje aplikace 50 mg hydrokortizonu v intervalu 8 hod. nejbližších 24 hod. Následující dny se postupně dávka snižuje o polovinu, až se pacient dostane na původní léčebné schéma.

Výše uvedená doporučení jsou orientačním návodem a jednotlivé operační obory se mohou lišit specifickými požadavky. Neurochirurg bude například preferovat perioperační aplikaci glukokortikoidů v dávkování, které kromě běžných požadavků steroidního krytí sníží riziko edému mozku.

Je jasné, že přístup k péči o kortikodependní nemocné musí být veden snahou co nejvíce se přiblížit fyziologickým potřebám pacienta. Je však třeba si kriticky přiznat, že se v této oblasti v posledních dekadách mnoho nezměnilo a naše opatření mají stále ráz obecného farmakologického postupu. Pozitivní stránkou problému je, že funguje.

K substituci mineralokortikoidem se nemocný vrací ihned, jakmile mu to pooperační

stav dovolí. Případný tlakový pokles v období operace se upraví infuzí fyziologického roztoku s noradrenalinem.

Literatura

1. Axelrod L. Perioperative management of patients treated with glucocorticoids. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2003; 32: 367.
2. Dahl R. Systemic side effects of inhaled corticosteroids in patients with asthma. *Respir Med* 2006; 100: 1307.
3. Glowniak JV, Loriaux DL. A double-blind study of perioperative steroid requirements in secondary adrenal insufficiency. *Surgery* 1997; 121: 123.
4. Hengge UR, Ruzicka T, Schwartz RA, Cork MJ. Adverse effects of topical glucocorticosteroids. *J Am Acad Dermatol* 2006; 54: 1.
5. LaRochelle GE Jr, LaRochelle AG, Ratner RE, Borenstein DG. Recovery of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis in patients with rheumatic diseases receiving low-dose prednisone. *Am J Med* 1993; 95: 258.

6. Marik PE, Varon J. Requirement of perioperative stress doses of corticosteroids: a systematic review of the literature. *Arch Surg* 2008; 143: 1222.

7. Salem M, Tainsh RE Jr, Bromberg J, et al. Perioperative glucocorticoid coverage. A reassessment 42 years after emergence of a problem. *Ann Surg* 1994; 219: 416.

8. Westerhof L, Van Ditzmars MJ, Der Kinderen PJ, et al. Recovery of adrenocortical function during long-term treatment with corticosteroids. *Br Med J* 1972; 2: 195.

9. Yong SL, Coulthard P, Wrzosek A. Supplemental perioperative steroids for surgical patients with adrenal insufficiency. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 12:CD005367.

Článek přijat redakcí: 11. 11. 2013

Článek přijat k publikaci: 20. 2. 2014

doc. MUDr. Zdeněk Fryšák, CSc.

III. interní klinika NRE FN a LF UP

I.P. Pavlova 6, 775 20 Olomouc

frysakz@fnol.cz

