



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ  
Εθνικό και Καποδιστριακό  
Πανεπιστήμιο Αθηνών

ΤΜΗΜΑ ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΚΗΣ ΟΓΚΟΛΟΓΙΑΣ  
Α' ΜΑΙΕΥΤΙΚΗ ΚΑΙ ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΤΟΥ ΕΘΝΙΚΟΥ ΚΑΙ  
ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟΥ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΑΘΗΝΩΝ  
ΓΝΑ «ΑΛΕΞΑΝΔΡΑ»  
ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ : ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ Α. ΡΟΔΟΛΑΚΗΣ

**ΕΞΕΙΔΙΚΕΥΜΕΝΗ ΠΕΡΙΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΗ ΦΡΟΝΤΙΔΑ ΚΑΙ ΤΑΧΕΙΑ  
ΜΕΤΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΗ ΑΝΑΡΡΩΣΗ ΣΤΗ ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΚΗ ΟΓΚΟΛΟΓΙΑ  
(ERAS PATHWAYS, ENHANCED RECOVERY AFTER SURGERY). Η  
ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΣΤΟ ΧΡΟΝΟ ΠΑΡΑΜΟΝΗΣ ΣΤΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ, ΣΤΙΣ  
ΜΕΤΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΕΣ ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ, ΣΤΙΣ ΕΠΑΝΕΙΣΑΓΩΓΕΣ ΚΑΙ ΣΤΟ  
ΣΥΝΟΛΙΚΟ ΚΟΣΤΟΣ ΝΟΣΗΛΕΙΑΣ.**

**ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ**

**Αναστάσιος Πανδρακλάκης  
Μαιευτήρας - Γυναικολόγος**

**Αθήνα 2023**

## **ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ**

**Εξειδικευμένη περιεγχειρητική φροντίδα και ταχεία μετεγχειρητική ανάρρωση στη Γυναικολογική Ογκολογία (ERAS pathways, Enhanced Recovery After Surgery). Η επίδραση στο χρόνο παραμονής στο νοσοκομείο, στις μετεγχειρητικές επιπλοκές, στις επανεισαγωγές και στο συνολικό κόστος νοσηλείας.**

**ΑΝΑΣΤΑΣΙΟΣ ΠΑΝΔΡΑΚΛΑΚΗΣ**

**Τριμελής Συμβουλευτική Επιτροπή:**

**ΑΛΕΞΑΝΔΡΟΣ  
ΡΟΔΟΛΑΚΗΣ**

**Ομ. Καθηγητής**

**ΝΙΚΟΛΑΟΣ ΘΩΜΑΚΟΣ**  
Αναπληρωτής Καθηγητής  
(Επιβλέπον μέλος)

**ΓΕΩΡΓΙΟΣ ΔΑΣΚΑΛΑΚΗΣ**  
Καθηγητής

**Ημερομηνία ορισμού Τριμελούς Συμβουλευτικής επιτροπής: 06/06/2019**

**Ημερομηνία κατάθεσης θέματος και πρωτοκόλλου διδακτορικής διατριβής: 18/11/2019**

**Κατάθεση πρώτης προόδου: 18/11/2020**








**Κατάθεση δεύτερης προόδου: 15/02/2023**

**Κατάθεση τρίτης προόδου: 29/06/2023**

**Ημερομηνία κατάθεσης διδακτορικής διατριβής: 25/10/2023**

## Ο ΟΡΚΟΣ ΤΟΥ ΙΠΠΟΚΡΑΤΗ

### Ο ΟΡΚΟΣ ΤΟΥ ΙΠΠΟΚΡΑΤΟΥΣ

 ΜΝΥΜΙ ΑΠΟΛΛΩΝΑ ΙΗΤΡΟΝ, ΚΑΙ ΑΣΚΛΗΠΙΟΝ,  
ΚΑΙ ΥΓΕΙΑΝ, ΚΑΙ ΠΑΝΑΚΕΙΑΝ, ΚΑΙ ΘΕΟΥΣ ΠΑΝ  
ΤΑΣ ΤΕ ΚΑΙ ΠΑΣΑΣ, ΙΣΤΟΡΑΣ ΠΟΙΕΥΜΕΝΟΣ, ΕΠΙ  
ΤΕΛΕΑ ΠΟΙΗΣΕΙΝ ΚΑΤΑ ΔΥΝΑΜΙΝ ΚΑΙ ΚΡΙΣΙΝ ΕΜΗΝ  
ΟΡΚΟΝ ΤΟΝΔΕ ΚΑΙ ΞΥΓΓΡΑΦΗΝ ΤΗΝΔΕ' ΗΓΗΣΑΣΘ  
ΑΙ ΜΕΝ ΤΟΝ ΔΙΔΑΞΑΝΤΑ ΜΕ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗΝ ΤΑΥΤΗ  
Ν ΙΣΑ ΓΕΝΕΤΗΣΙΝ ΕΜΟΙΣΙ, ΚΑΙ ΒΙΟΥ ΚΟΙΝΩΣΑΣΘΑΙ, Κ  
ΑΙ ΧΡΕΩΝ ΧΡΗΖΟΝΤΙ ΜΕΤΑΔΟΣΙΝ ΠΟΙΗΣΑΣΘΑΙ, Κ  
ΑΙ ΓΕΝΟΣ ΤΟ ΕΞ ΕΥΤΕΡΟΥ ΑΔΕΛΦΟΙΣ ΙΣΟΝ ΕΠΙΚΡΙΝ  
ΕΕΙΝ ΑΡΡΗΣΙ, ΚΑΙ ΔΙΔΑΞΕΙΝ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗΝ ΤΑΥΤΗΝ,  
ΗΝ ΧΡΗΖΩΣΙ ΜΑΘΘΑΝΕΙΝ, ΑΝΕΥ ΜΙΣΘΟΥ ΚΑΙ ΞΥ  
ΓΓΡΑΦΗΣ, ΠΑΡΑΓΓΕΛΙΗΣ ΤΕ ΚΑΙ ΑΚΡΟΗΣΙΟΣ ΚΑΙ ΤΗΣ  
ΛΟΙΠΗΣ ΑΠΑΣΗΣ ΜΑΘΗΣΙΟΣ ΜΕΤΑΔΟΣΙΝ ΠΟΙΗΣΑΣ  
ΘΑΙ ΥΙΟΙΣΙ ΤΕ ΕΜΟΙΣΙ, ΚΑΙ ΤΟΙΣΙ ΤΟΥ ΕΜΕ ΔΙΔΑΞΑΝ  
ΤΟΣ, ΚΑΙ ΜΑΘΗΤΑΙΣΙ ΣΥΓΓΕΓΡΑΜΜΕΝΟΙΣΙ ΤΕ ΚΑΙ ΣΠ  
ΚΙΣΜΕΝΟΙΣ ΝΟΜΩ, ΙΗΤΡΙΚΩ, ΑΛΛΩ, ΔΕ ΟΥΔΕΜΙ  
ΔΙΔΙΤΗΜΑΣΙ ΤΕ ΧΡΗΣΟΜΑΙ ΕΠ' ΩΦΕΛΕΙΗ, ΚΑΜΝΟ  
ΝΤΩΝ ΚΑΤΑ ΔΥΝΑΜΙΝ ΚΑΙ ΚΡΙΣΙΝ ΕΜΗΝ, ΕΠΙ ΔΗΛΗ  
ΣΕΙ ΔΕ ΚΑΙ ΑΔΙΚΙΗ, ΕΙΡΨΕΙΝ.  ΟΥ ΔΩΣΩ ΔΕ ΟΥΔΕ  
ΦΑΡΜΑΚΟΝ ΟΥΔΕΝΙ ΑΙΤΗΘΕΙΣ ΘΑΝΑΣΙΜΟΝ, ΟΥΔΕΥ  
ΦΗΓΗΣΟΜΑΙ ΞΥΜΒΟΥΛΙΗΝ ΤΟΙΗΝΔΕ' ΟΜΟΙΩΣ ΔΕ ΟΥ  
ΔΕ ΓΥΝΑΙΚΙ ΠΕΣΣΟΝ ΦΘΟΡΪΟΝ ΔΩΣΩ.  ΑΓΝΩΣ Δ  
Ε ΚΑΙ ΟΣΙΩΣ ΔΙΑΤΗΡΗΣΩ ΒΙΟΝ ΤΟΝ ΕΜΟΝ ΚΑΙ ΤΕΧΝ  
ΗΝ ΤΗΝ ΕΜΗΝ.  ΟΥ ΤΕΜΕΩ ΔΕ ΟΥΔΕ ΜΗΝ ΛΙΘ  
ΙΛΝΤΑΣ, ΕΚΧΩΡΗΣΩ ΔΕ ΕΡΓΑΤΗΣΙΝ ΑΝΔΡΑΣΙ ΠΡ  
ΗΨΙΟΣ ΤΗΣΔΕ.  ΕΣ ΟΙΚΙΑΣ ΔΕ ΟΚΟΣΑΣ ΑΝ ΕΣΩ,  
ΕΞΕΛΕΥΣΟΜΑΙ ΕΠ' ΩΦΕΛΕΙΗ, ΚΑΜΝΟΝΤΩΝ, ΕΚΤ  
ΟΣ ΕΩΝ ΠΑΣΗΣ ΑΔΙΚΙΑΣ ΕΚΟΥΣΙΑΣ ΚΑΙ ΦΘΟΡΙΑΣ, Τ  
ΗΣ ΤΕ ΑΛΛΗΣ ΚΑΙ ΑΦΡΟΔΙΣΙΩΝ ΕΡΓΩΝ ΕΠΙ ΤΕ ΓΥ  
ΝΑΙΚΕΙΩΝ ΣΩΜΑΤΩΝ ΚΑΙ ΑΝΔΡΩΝ, ΕΛΕΥΘΕΡ  
ΩΝ ΤΕ ΚΑΙ ΔΟΥΛΩΝ.  Α Δ' ΑΝ ΕΝ ΘΕΡΑΠΕΙΑ,  
Η ΙΔΩ, Η ΔΚΟΥΣΩ, Η ΚΑΙ ΑΝΕΥ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΚΑΤΑ Β  
ΙΟΝ ΑΝΘΡΩΠΩΝ, Δ ΜΗ ΧΡΗ ΠΟΤΕ ΕΚΛΑΛΕΕΣΘΑΙ  
ΕΞΩ, ΣΙΓΗΣΟΜΑΙ, ΑΡΡΗΤΑ ΗΓΕΥΜΕΝΟΣ ΕΙΝΑΙ ΤΑ ΤΟ  
ΙΔΥΤΑ.  ΟΡΚΟΝ ΜΕΝ ΟΥΝ ΜΟΙ ΤΟΝΔΕ ΕΠΙΤΕΛΕ  
Δ ΠΟΙΕΟΝΤΙ, ΚΑΙ ΜΗ ΞΥΓΧΕΟΝΤΙ, ΕΙΗ ΕΠΑΥΡΑΣΘ  
ΑΙ ΚΑΙ ΒΙΟΥ ΚΑΙ ΤΕΧΝΗΣ ΔΟΞΑΖΟΜΕΝΩ, ΠΑΡΑ Π  
ΔΣΙΝ ΑΝΘΡΩΠΟΙΣ ΕΣ ΤΟΝ ΔΙΕΙ ΧΡΟΝΟΝ ΠΑΡΑΒΑΙ  
ΝΟΝΤΙ ΔΕ ΚΑΙ ΕΠΙΟΡΚΟΥΝΤΙ, ΤΑΝΑΝΤΙΑ ΤΟΥΤΕΩΝ.



**ΑΦΙΕΡΩΝΕΤΑΙ**  
Στην οικογένειά μου

## ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

<b>ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ .....</b>	<b>7</b>
1. ΠΡΟΣΩΠΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ .....	7
2. ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΚΗ ΕΜΠΕΙΡΙΑ.....	7
3. ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ.....	8
4. ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΟ ΕΡΓΟ.....	9
5. ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ .....	9
6. ΠΡΟΦΟΡΙΚΕΣ ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ ΣΕ ΣΥΝΕΔΡΙΑ.....	11
7. ΑΝΑΡΤΗΜΕΝΕΣ ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ (POSTER).....	12
<b>1. ΠΡΟΛΟΓΟΣ.....</b>	<b>14</b>
<b>ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ .....</b>	<b>15</b>
<b>2. ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....</b>	<b>16</b>
ΕΞΕΙΔΙΚΕΥΜΕΝΗ ΠΕΡΙΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΗ ΦΡΟΝΤΙΔΑ ΚΑΙ ΤΑΧΕΙΑ ΜΕΤΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΗ ΑΝΑΡΡΩΣΗ .....	16
ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΟΥ ERAS .....	27
<b>3. ΠΡΟΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΗ ΠΡΟΕΤΟΙΜΑΣΙΑ .....</b>	<b>41</b>
ΠΡΟΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΗ ΝΗΣΤΕΙΑ ΚΑΙ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΕ ΥΔΑΤΑΝΘΡΑΚΕΣ .....	41
ΠΡΟΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΗ ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ ΑΣΘΕΝΟΥΣ .....	43
ΠΕΡΙΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΗ ΒΕΛΤΙΣΤΟΠΟΙΗΣΗ ΤΗΣ ΚΑΤΑΣΤΑΣΗΣ ΤΟΥ ΑΣΘΕΝΟΥΣ .....	46
ΑΝΑΙΜΙΑ.....	49
ΠΕΡΙΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΗ ΔΙΑΚΟΠΗ ΚΑΠΝΙΣΜΑΤΟΣ ΚΑΙ ΑΛΚΟΟΛ .....	51
ΠΡΟΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ ΒΕΛΤΙΣΤΟΠΟΙΗΣΗ.....	57
ΠΡΟΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΗ ΠΕΡΙΟΔΟΣ.....	59
ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΓΝΩΣΙΑΚΗΣ ΣΥΜΠΕΡΙΦΟΡΑΣ: ΠΡΟΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΗ ΠΡΟΕΤΟΙΜΑΣΙΑ ΣΤΟ ERAS .....	65
ΠΡΟΕΤΟΙΜΑΣΙΑ ΕΝΤΕΡΟΥ.....	66
<b>4. ΔΙΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΗ ΦΡΟΝΤΙΔΑ.....</b>	<b>72</b>
Η ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΤΗΣ ΑΝΑΙΣΘΗΣΙΑΣ ΚΑΙ Ο ΡΟΛΟΣ ΤΟΥ ΑΝΑΙΣΘΗΣΙΟΛΟΓΟΥ ΣΤΗ ΜΕΙΩΣΗ ΤΟΥ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΟΥ ΣΤΡΕΣ ΚΑΙ ΣΤΗ ΒΕΛΤΙΩΣΗ ΤΗΣ ΑΝΑΡΡΩΣΗΣ.....	72
ΔΙΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΗ ΠΟΛΥΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ ΑΝΑΛΓΗΣΙΑ .....	84
ΤΕΧΝΙΚΕΣ ΠΕΡΙΦΕΡΙΚΗΣ ΑΝΑΙΣΘΗΣΙΑΣ ΓΙΑ ΕΠΕΜΒΑΣΕΙΣ ΚΟΙΛΙΑΣ .....	90
ΠΕΡΙΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΗ ΕΝΔΟΦΛΕΒΙΑ ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΥΓΡΩΝ ΣΕ ΜΟΝΟΠΑΤΙΑ ERAS .....	96
ΠΑΡΟΧΕΤΕΥΣΕΙΣ. ΤΡΕΧΟΝΤΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΙΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΚΑΙ ΤΟ ΡΟΛΟ ΤΟΥΣ ΣΤΑ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΑ ERAS. ....	101
<b>5. ΜΕΤΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΗ ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ.....</b>	<b>105</b>
ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΜΕΤΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΗΣ ΝΑΥΤΙΑΣ ΚΑΙ ΕΜΕΤΟΥ (PONV) .....	105
ΠΡΩΙΜΗ ΕΝΑΡΞΗ ΑΠΟ ΤΟΥ ΣΤΟΜΑΤΟΣ ΔΙΑΤΡΟΦΗ.....	107
ΠΡΩΙΜΗ ΚΙΝΗΤΟΠΟΙΗΣΗ ΚΑΙ ΦΥΣΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΕΠΕΜΒΑΣΗ .....	109
ΜΕΤΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΗ ΠΟΛΥΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΠΟΝΟΥ.....	112
<b>6. ΠΡΟΛΗΨΗ ΜΕΤΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΩΝ ΕΠΙΠΛΟΚΩΝ.....</b>	<b>123</b>
ΜΕΤΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΟΣ ΕΙΛΕΟΣ .....	123
ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΗ ΠΡΟΦΥΛΑΞΗ ΚΑΙ ΠΡΟΛΗΨΗ ΛΟΙΜΩΞΕΩΝ ΣΤΗΝ ΠΕΡΙΟΧΗ ΤΗΣ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗΣ ΤΟΜΗΣ .....	129
ΘΡΟΜΒΟΠΡΟΦΥΛΑΞΗ.....	132
ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΗ ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ ΣΤΟ ΣΠΙΤΙ ΚΑΙ ΜΕΤΑ ΤΟ ΕΞΙΤΗΡΙΟ.....	139
ΜΕΤΡΗΣΗ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ ΣΤΟ ERAS.....	141
ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΤΩΝ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΩΝ ERAS ΣΤΗΝ ΠΡΑΞΗ .....	143
<b>ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ .....</b>	<b>148</b>
<b>ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ.....</b>	<b>149</b>
<b>ΥΛΙΚΑ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ .....</b>	<b>150</b>
ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ.....	152

<b>ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ.....</b>	<b>152</b>
ΣΥΜΜΟΡΦΩΣΗ ΣΤΟ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟ ERAS.....	153
ΜΕΤΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΑ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ .....	154
<b>ΣΥΖΗΤΗΣΗ.....</b>	<b>155</b>
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΚΥΡΙΩΝ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ .....	155
ΔΥΝΑΤΑ ΣΗΜΕΙΑ ΚΑΙ ΑΔΥΝΑΜΙΕΣ .....	157
ΠΡΟΤΑΣΕΙΣ ΓΙΑ ΠΕΡΑΙΤΕΡΩ ΕΡΕΥΝΑ.....	<b>ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.</b>
<b>ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....</b>	<b>158</b>
<b>ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ.....</b>	<b>159</b>
<b>ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....</b>	<b>160</b>
<b>ABSTRACT.....</b>	<b>161</b>
<b>ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ .....</b>	<b>162</b>

# ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

## 1. ΠΡΟΣΩΠΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

**Όνοματεπώνυμο:** Αναστάσιος Πανδρακλάκης

**Όνομα Πατρός:** Δημήτριος

**Όνομα μητρός :** Θεανώ

**Ημερομηνία γέννησης:** 04/04/1989

**Τόπος γέννησης:** Αθήνα

**Εθνικότητα:** Ελληνική

## 2. ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΚΗ ΕΜΠΕΙΡΙΑ

Σεπτέμβριος 2021 – σήμερα	Senior Clinical Fellow in Obstetrics & Gynaecology and Gynaecological Oncology, Norfolk and Norwich University Hospital, NHS Trust, Norwich, UK
Ιούνιος 2022	Απόκτηση Τίτλου Ιατρικής Ειδικότητας, Μαιευτική και Γυναικολογία, Πανελλήνιος Ιατρικός Σύλλογος
Δεκέμβριος 2017 – Σεπτέμβριος 2021	Ειδικευόμενος Ιατρός Μαιευτικής και Γυναικολογίας, Α' Μαιευτική & Γυναικολογική Κλινική, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών «Αλεξάνδρα»
Οκτώβριος 2019 – Νοέμβριος 2019	Honorary Clinical Fellow in Gynaecological Oncology, West London Gynaecological Cancer Centre, Queen Charlotte and Hammersmith Hospital, Imperial College, London, UK

Ιανουάριος 2017 – Νοέμβριος 2017 Ιατρός, Ελληνικός Στρατός, Κέντρο Εκπαίδευσης  
Ειδικών Δυνάμεων, Νέα Πέραμος, Ελλάδα

Δεκέμβριος 2013 – Δεκέμβριος 2016 Ειδικευόμενος Ιατρός Γενικής Χειρουργικής,  
«ΘΡΙΑΣΙΟ» Γενικό Νοσοκομείο Ελευσίνας

### **3. ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ**

#### **Εγκύκλιες Σπουδές**

Ιούνιος 2007

Απολυτήριο Λυκείου, Βαθμός: Άριστα

#### **Προπτυχιακή εκπαίδευση**

Οκτώβριος 2007- Ιούλιος 2013

Φοίτηση στην Ιατρική Σχολή του  
Πανεπιστημίου Κρήτης

Βαθμός Πτυχίου: Λίαν Καλώς

Οκτώβριος 2013

Απόκτηση άδειας ασκήσεως ιατρικού  
επαγγέλματος, Νομαρχία Δυτικής Αττικής

#### **Μεταπτυχιακή Εκπαίδευση**

Αύγουστος 2020 - Σήμερα

Υποψήφιος Διδάκτωρ της Ιατρικής σχολής  
του ΕΚΠΑ

Οκτώβριος 2016 – Μάρτιος 2019

Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών με  
τίτλο «Παθολογία της κύησης», ΕΚΠΑ, Γ'  
Μαιευτική και Γυναικολογική Κλινική του  
Εθνικού και Καποδιστριακού  
Πανεπιστημίου Αθηνών (ΕΚΠΑ), ΠΓΝ  
«Αττικόν», Εθνικό και Καποδιστριακό  
Πανεπιστήμιο Αθηνών

Βαθμός : Λίαν Καλώς

#### **Μεταπτυχιακά προγράμματα με αναγνώριση τίτλου κατόπιν εξετάσεων**

Οκτώβριος 2019

GESEA Certificate, Minimal Invasive  
Gynecological Surgeon, ESGE,  
Θεσσαλονίκη



Μάιος 2016	ALSO - Advanced Life Support in Obstetrics, Ελληνική Εταιρία Μαιευτικής και Γυναικολογίας
2014	ATLS – Advanced Trauma Life Support
2013	ALS – Advanced Life Support
2008	BLS – Basic Life Support

#### Ξένες Γλώσσες:

Αγγλικά: OET (B2)

#### Λοιπές δεξιότητες

Άριστη γνώση και διαχείριση προγραμμάτων Microsoft Office

## 4. ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΟ ΕΡΓΟ

Συμμετοχή σε πολυκεντρική διεθνή μελέτη ανασκόπησης (SUCCOR): μια διεθνής ευρωπαϊκή μελέτη παρατήρησης κοόρτης που συγκρίνει την ελάχιστα επεμβατική χειρουργική έναντι της ανοιχτής ριζικής υστερεκτομής σε ασθενείς με καρκίνο του τραχήλου της μήτρας σταδίου IB1.

## 5. ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ

- Thoracic epidural analgesia as part of an enhanced recovery program in gynecologic oncology: a prospective cohort study.  
**Pandraklakis A**, Haidopoulos D, Lappas T, Stamatakis E, Valsamidis D, Oikonomou MD, Loutradis D, Rodolakis A, Bisch SP, Nelson G, Thomakos N. Int J Gynecol Cancer. 2023 Aug 31;ijgc-2023-004621. doi: 10.1136/ijgc-2023-004621.
- Enhanced Recovery After Surgery Protocols in Obese Gynecological Oncology Patients: A Single-Center Experience.  
**Pandraklakis A**, Haidopoulos D, Lappas T, et al. (June 15, 2023), 15(6): e40453. doi:10.7759/cureus.40453
- En-block cytoreduction for advanced ovarian cancer. (Surgical Film)  
**Pandraklakis A**, Mitsopoulos V, Biliatis I. En-block cytoreduction for advanced ovarian cancer. Gynecol Oncol Rep. 2023 Mar 31;47:101170. doi: 10.1016/j.gore.2023.101170. PMID: 37091213; PMCID: PMC10120354.

- Clinicopathological Characteristics and Outcomes of Patients with Endometriosis-Related Hemorrhagic Ascites: An Updated Systematic Review of the Literature.  
**Anastasios Pandrakis**, Anastasia Prodromidou, Dimitrios Haidopoulos, Anna Paspala, Maria D. Oikonomou, Nikolaos Machairiotis, Alexandros Rodolakis, Nikolaos Thomakos  
Cureus 14(6): e26222. 22 June 2022. doi:10.7759/cureus.26222
- The Conundrum of Prematurity and Pregnancy Outcomes after Fertility Sparing Treatment Modalities for Early Stage Cervical Cancer: A Systematic Review of the Literature.  
**Pandrakis A**, Thomakos N, Prodromidou A, Oikonomou MD, Papanikolaou IG, Vlachos DG, Haidopoulos D, Daskalakis G, Rodolakis A.  
Folia Med (Plovdiv). 2020 Sep 30;62(3):453-461
- How do different histologic components of mixed endometrial carcinomas affect prognosis? Does it really matter?  
N Thomakos, S Dimopoulou, M Sotiropoulou, N Machairiotis, **A Pandrakis**, D Haidopoulos, M Lontos, A Bamias, A Rodolakis.  
Hormone Molecular Biology and Clinical Investigation, December 2020
- Endometriosis of the Canal of Nuck: A Systematic Review of the Literature.  
Prodromidou A, **Pandrakis A**, Rodolakis A, Thomakos N.  
Diagnostics (Basel). 2020 Dec 22;11(1):E3
- ERAS protocols in gynecologic oncology during COVID-19 pandemic.  
Thomakos N, **Pandrakis A**, Bisch SP, Rodolakis A, Nelson G.  
Int J Gynecol Cancer. 2020 Jun;30(6):728-729
- Is There a Role of Elevated CA 19-9 Levels in the Evaluation of Clinical Characteristics of Mature Cystic Ovarian Teratomas? A Systematic Review and Meta-analysis  
A Prodromidou, **A Pandrakis**, D Loutradis, D Haidopoulos  
Cureus. 2019 Dec; 11(12): e6342.
- The Emerging Role of Neutral Argon Plasma (PlasmaJet) in the Treatment of Advanced Stage Ovarian Cancer: A Systematic Review  
A Prodromidou, **A Pandrakis**, C Iavazzo  
Surgical Innovation. March 2020, 27(3): 299-306
- Laparoscopic Bilateral Gonadectomy and Inguinal Hernia Repair with Mesh for Complete Androgen Insensitivity Syndrome: A Case Report  
D Dellaportas, I Chatzipapas, **A Pandrakis**, L Michala.  
Journal of Pediatric and Adolescent Gynecology. August 2019, 32(4):443-445

- The management of the macrosomic fetus and the assessment of wellbeing in gestational diabetes mellitus  
**A Pandrakilakis**, K Pappa. HJOG, January-March 2019, 18 (1):11-20
- Sentinel lymph node biopsy. A prospective medical advance to substitute the pelvic lymphadenectomy in early cervical cancer. A reappraisal.  
**A Pandrakilakis**, N Thomakos, I Thanopoulos, D Vlachos, MD Oikonomou, D Chaidopoulos, A Rodolakis. HJOG, 2018 July-September; 17(2):47-51

## 6. ΠΡΟΦΟΡΙΚΕΣ ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ ΣΕ ΣΥΝΕΔΡΙΑ

- Laparoscopic Bilateral Gonadectomy and Inguinal Hernia Repair with Mesh for Complete Androgen Insensitivity Syndrome: A Case Report  
D Dellaportas, I Chatzipapas, **A Pandrakilakis**, L Michala.  
6th Pan-Hellenic Congress of Pediatric and Adolescent Gynecology, 5-7 April 2019, Thessaloniki, Greece
- ERAS protocols in gynaecological oncology. Should we include thoracic epidural analgesia?  
**A Pandrakilakis**, A Prodromidou, T Lappas, E Stamatakis, D Valsamidis, D Haidopoulos, A Rodolakis, N Thomakos  
22nd European Gynaecological Oncology Congress of the European Society of Gynaecological Oncology, from Oct 23-25, 2021 in Prague, Czech Republic
- The role of Epidural analgesia in ERAS protocols n Gynaecological Oncology.  
**A Pandrakilakis**, A Prodromidou, T Lappas, E Stamatakis, D Valsamidis, D Haidopoulos, A Rodolakis, N Thomakos  
15th Hellenic Congress of Obstetrics and Gynaecology, 2-5 September 2021, Athens, Greece
- Laparoscopic bilateral gonadectomy and totally extra-peritoneal hernia repair for Complete Androgen Insensitivity Syndrome. Video presentation  
**A Pandrakilakis**, L Michala, I Chantzipapas, N Kathopoulos, D Delaportas, A Protopapas, ESGE 30th Annual Congress Onsite + Virtual, 3rd-5th October 2021 – Rome, Italy
- Implementation of the enhanced recovery protocols in patients undergoing cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for metastatic ovarian cancer: a case-control study  
**A Pandrakilakis**, C Liakou, M LaRussa, A Stearns, R Ochoa-Ferraro, TJ Duncan, N Burbos  
BGCS Annual Scientific Meeting 2023, 28-30 June, Aberdeen.
- Interval cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for patients with metastatic ovarian cancer: a single-center experience.

## 7. ANAPTHMENEΣ ANAKOINΩΣΕΙΣ (Poster)

- “The predictive value of prognostic nutritional index in diagnosing extent of disease and postoperative course of ovarian cancer patients: preliminary findings from a pilot study” - ESGO 22nd International Meeting, November 02-05, 2019, Athens, Greece
- “The philosophy of setinel lymph node in the management of early stage cervical cancer. Feasible or not?” - ESGO 22nd International Meeting, November 02-05, 2019, Athens, Greece
- “ERAS protocols in gynaecological oncology. Should we include thoracic epidural analgesia?” - 27th European Congress of Obstetrics and Gynaecology, 2-4 September 2021, Athens, Greece
- “Gigantic adrenal gland mass: A case report” – 30<sup>th</sup> Panhellenic Surgical Congress and International Surgical Forum, Thessaloniki 2016
- “Acute necrotic pancreatitis: A case report”– 30<sup>th</sup> Panhellenic Surgical Congress and International Surgical Forum, Thessaloniki 2016
- “Intraductal Papillary Mucinous Tumor of the Pancreas (IPMN) as a cause of acute septic cholangitis. A rare case report” – 30<sup>th</sup> Panhellenic Surgical Congress and International Surgical Forum, Thessaloniki 2016
- “Spontaneous large hematoma of the posterior thoracic wall: Two interesting case reports that needed surgical treatment” – 30<sup>th</sup> Panhellenic Surgical Congress and International Surgical Forum, Thessaloniki 2016
- “Small bowel intussusception due to an inflammatory pseudo – tumor. A rare disease.” – 30<sup>th</sup> Panhellenic Surgical Congress and International Surgical Forum, Thessaloniki 2016
- “Malignant gastrointestinal neuroectodermic tumor. A rare case report” – 30<sup>th</sup> Panhellenic Surgical Congress and International Surgical Forum, Thessaloniki 2016
- “Ingestion of foreign bodies by prisoners. A complicated problem that may need surgical intervention. Presentation of interesting cases” **NOMINATED FOR THE BEST PRIZE AWARD (BULLET PRIZE)** – 16<sup>th</sup> European Congress of Trauma and Emergency Surgery, The Netherlands 2015
- “Sinister in disguise – a virtually apparent diagnosis of acute perforated peptic ulcer that resulted in salvage Ivor-Lewis esophagogastrectomy” – 16<sup>th</sup> European Congress of Trauma and Emergency Surgery, The Netherlands 2015

- “Acute necrotic soft tissue infection of the left gluteal area (Fournier gangrene) as a manifestation of a complicated sigmoid diverticulitis” -29<sup>th</sup> Panhellenic Surgical Congress and International Surgical Forum, Athens 2014
- “Successful laparoscopic management of mega-esophagus due to idiopathic achalasia, treated with Heller myotomy and Dor tholoplasty instead of an esophagectomy” - 29<sup>th</sup> Panhellenic Surgical Congress and International Surgical Forum, Athens 2014
- “Ingestion of foreign bodies by prisoners. A common, complex matter that requires prevention not just surgical treatment. Case reports” - 29<sup>th</sup> Panhellenic Surgical Congress and International Surgical Forum, Athens 2014

# 1. ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Το κλινικό κομμάτι της παρούσας διδακτορικής διατριβής εκπονήθηκε στο τμήμα Γυναικολογικής Ογκολογίας της Α' Μαιευτικής και Γυναικολογικής κλινικής της Ιατρικής Σχολής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, στο νοσοκομείο «Αλεξάνδρα». Η παρούσα διατριβή εκπονήθηκε υπό την καθοδήγηση των: τέως διευθυντή και καθηγητή Δημητρίου Λουτράδη, συντονιστή-διευθυντή Αλέξανδρου Ροδολάκη και αναπληρωτή καθηγητή Νικολάου Θωμάκου.

Σε αυτό το σημείο οφείλω να εκφράσω τις βαθύτερες ευχαριστίες μου στον επιβλέποντα, αναπληρωτή καθηγητή κ. Νικόλαο Θωμάκο, καθηγητή κ. Αλέξανδρο Ροδολάκη και τον αναπληρωτή καθηγητή κ. Δημήτριο Χαϊδόπουλο για την δυνατότητα που μου έδωσαν και την ανεκτίμητη συμβολή και βοήθεια που μου παρείχαν στον σχεδιασμό, την συνεχή υποστήριξη και περάτωση της παρούσας μελέτης.

Θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά τον καθηγητή κ. Γκρέγκ Νέλσον για τις πολύτιμες συμβουλές και την συνεχή υποστήριξη που μας παρείχε καθ' όλη τη διάρκεια εφαρμογής των πρωτοκόλλων, καθώς και για την καθοδήγηση ως προς την συλλογή και ανάλυση των δεδομένων, τη συγγραφή της διατριβής αλλά και της προώθησης της μελέτης σε διεθνή συνέδρια με παγκόσμια αναγνώριση. Επίσης θα ήθελα να ευχαριστήσω τους αναισθησιολόγους κύριο Βαλσαμίδη, κύριο Λάππα και κύριο Σταματάκη για την συνδρομή και την υποστήριξη καθ' όλη τη διάρκεια της μελέτης.

Τέλος, οφείλω ένα μεγάλο ευχαριστώ στους ανθρώπους εκείνους που χάριν στην αμέριστη ηθική υποστήριξη και παρότρυνσή τους, όλα αυτά τα χρόνια προσπαθώ και επιτυγχάνω τους στόχους μου, τόσο σε προσωπικό, όσο και σε επαγγελματικό επίπεδο, και αυτοί δεν είναι άλλοι από τους αγαπημένους μου γονείς, Δημήτρη και Θεανώ, την σύντροφό μου Μαρία Οικονόμου, αλλά και την αδερφική μου φίλη Άννα Πασπάλα.

# ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

## 2. Εισαγωγή

### Εξειδικευμένη περιεγχειρητική φροντίδα και ταχεία μετεγχειρητική ανάρρωση

Η χειρουργική επέμβαση περιλαμβάνει έναν σκόπιμο και ιατρογενή τραυματισμό στο σώμα. Πιο συχνά εκτελείται με στόχο την αφαίρεση μιας ασθένειας όπως ένας καρκίνος ή φλεγμονώδης διαδικασία (Crohn's) ή για την αποκατάσταση ιστού που έχει σπάσει ή καταστραφεί (επισκευή κήλης) ή χειρουργική επέμβαση μετά από ατύχημα. Η χειρουργική επέμβαση είναι μια από τις πιο χρησιμοποιούμενες θεραπείες παγκοσμίως, με περίπου 300 εκατομμύρια σημαντικές επεμβάσεις που εκτελούνται ετησίως [1]. Η χειρουργική επέμβαση μπορεί σε ορισμένες περιπτώσεις να θεωρηθεί ως επικίνδυνη θεραπεία - το 25% όλων των ασθενών που υποβάλλονται σε χειρουργική επέμβαση θα έχουν μια επιπλοκή και ένας σημαντικός αριθμός αυτών θα πεθάνει ως αποτέλεσμα.

Με τα χρόνια, η χειρουργική επέμβαση γίνεται όλο και πιο περίπλοκη με την ενσωμάτωση άκρως ανεπτυγμένων τεχνικών που περιλαμβάνουν υπολογιστές και προηγμένη υποστήριξη οπτικοποίησης, η οποία έχει οδηγήσει σε βελτιώσεις στη χειρουργική ακρίβεια. Σήμερα, διατίθενται οθόνες υψηλής ανάλυσης που χρησιμοποιούνται για τη μεγέθυνση και τη βελτίωση της όρασης στο σημείο της επέμβασης και χρησιμοποιούνται συνήθως για τις περισσότερες επεμβάσεις που μόλις πριν από μερικές δεκαετίες γίνονταν υπό άμεση όραση ή στην καλύτερη περίπτωση με μεγεθυντικούς φακούς. Οι ελάχιστες επεμβατικές τεχνικές και η ρομποτική έχουν κάνει τη χειρουργική ακριβείας καθημερινή πρακτική σε πολλά νοσοκομεία σε όλο τον κόσμο. Παράλληλα, αναπτύχθηκε η αναισθησία με προηγμένες λεπτομερείς συσκευές παρακολούθησης που ελέγχουν όλα τα ζωτικά σημεία, επιτρέποντας τον καλύτερο έλεγχο του πόνου, το βάθος της αναισθησίας, τη χαλάρωση, τον έλεγχο της λειτουργίας ζωτικών οργάνων και την ισορροπία των υγρών. Τα νέα φάρμακα επιτρέπουν την επιστροφή στη διαύγεια σχεδόν αμέσως μετά την αναισθησία και η καλύτερη διαχείριση του πόνου χωρίς παρενέργειες υποστηρίζει την πολύ γρήγορη επιστροφή στην κινητοποίηση και τη λειτουργία. Αυτές οι ιατρικές και τεχνικές πρόοδοι επέτρεψαν μια δραματική αλλαγή στην κατάσταση του χειρουργείου ασθενούς κατά την μετεγχειρητική περίοδο, επιτρέποντας την καλύτερη ανάρρωση.

Αυτό, μαζί με τις θεραπευτικές βελτιώσεις για τους καρκινοπαθείς και την ιατρική γενικά, επέτρεψε λιγότερες επιπλοκές μετά την επέμβαση και καλύτερη συνολική επιβίωση τόσο βραχυπρόθεσμα όσο και μακροπρόθεσμα.

Με την ανάπτυξη βελτιωμένων τεχνικών και πρακτικής στο χειρουργείο, οι ανάγκες του μετεγχειρητικού ασθενούς έχουν αλλάξει και αυτό έχει επηρεάσει επίσης και τη νοσηλευτική φροντίδα. Ταυτόχρονα, η νοσηλευτική έχει εξελιχθεί σε μια επιστήμη που εξελίσσεται και



συμπληρώνει τις πιο κλασικές ιατρικές επιστήμες στη χειρουργική και την αναισθησία. Οι νοσηλεύτες αναλαμβάνουν νέους ρόλους και αποστολές και προωθούν πολλά από τα στοιχεία στη φροντίδα των ασθενών. Το ίδιο ισχύει και για τη διατροφική φροντίδα, όπου οι διαιτολόγοι εμπλέκονται ολοένα και περισσότερο στη φροντίδα του χειρουργικού ασθενούς. Η συνειδητοποίηση ότι οι αντιδράσεις στο στρες που ενεργοποιούνται από τραυματισμό και χειρουργική επέμβαση [2]. Η διατροφή παίζει βασικό ρόλο σε αυτή τη διαδικασία. Ενώ πριν από λίγο καιρό οι ασθενείς έλαβαν εντολή μηδενικής ανάπαυσης και αυστηρής ανάπαυσης στο κρεβάτι για μέρες μετά την επέμβαση, σήμερα οι ρόλοι της διατροφής και της σωματικής δραστηριότητας έχουν τεθεί στο επίκεντρο. Με την έννοια της προ-αποκατάστασης, ο συνδυασμός σωματικής προπόνησης, διατροφής με συμπλήρωμα πρωτεΐνης και πνευματικής προετοιμασίας έχει αποδειχθεί ότι επηρεάζει την προεγχειρητική φυσική ικανότητα με τρόπο που διευκολύνει την ανάρρωση μετά την επέμβαση. Με αυτήν την έννοια, έχει αναδειχθεί ο σημαντικός ρόλος του φυσιοθεραπευτή.

Η σύγχρονη τεχνολογία και η ανάπτυξη της κοινωνίας έχουν επίσης επηρεάσει τη χειρουργική με διαφορετικό τρόπο. Η αυξανόμενη διαθεσιμότητα πληροφοριών και η ανταλλαγή πληροφοριών βοήθησε στην οικοδόμηση της γνώσης της χειρουργικής και της αναισθητικής πρακτικής και της διαθεσιμότητας σε όλο τον κόσμο. Αυτό έχει αυξήσει την πίεση για περισσότερες χειρουργικές επεμβάσεις υψηλής ποιότητας στις περισσότερες χώρες σε όλο τον κόσμο. Ενώ σε διαφορετικά επίπεδα σε διαφορετικές χώρες και περιοχές, η πίεση στη χειρουργική επέμβαση και την υγειονομική περίθαλψη γενικότερα αυξάνεται. Υπάρχει μια τεράστια ανικανοποίητη ανάγκη για χειρουργική επέμβαση παγκοσμίως, αλλά αυτή είναι πολύ άνισα κατανομημένη.

Σε όλες τις κοινωνίες το κόστος της υγειονομικής περίθαλψης αυξάνεται, εν μέρει λόγω του ολοένα και μεγαλύτερης ηλικίας πληθυσμού, αλλά και λόγω νέων εφευρέσεων, φαρμάκων και βελτιώσεων που επιτρέπουν καλύτερη φροντίδα και αυξημένες πιθανότητες θεραπείας. Πολλές από αυτές τις αλλαγές, ωστόσο, έχουν υψηλότερο κόστος. Έτσι, υπάρχει ένας συνεχής αγώνας για την παροχή περισσότερης και καλύτερης φροντίδας, αλλά σε χαμηλότερη τιμή (ή τουλάχιστον όχι υψηλότερη τιμή).

Παρά τις σύντομες περιλήψεις που αναφέρθηκαν παραπάνω, ορισμένων από τις σημαντικότερες εξελίξεις των τελευταίων ετών στη φροντίδα του χειρουργικού ασθενούς, γενικά εξακολουθεί να υπάρχει μια πολύ αργή κίνηση προς τη χρήση νέων αποδεδειγμένων μεθόδων που είναι καλύτερες από πολλές παλιές παραδόσεις. χρήση. Σε έναν κόσμο όπου η επικοινωνία έχει γίνει πολύ φθηνή, οι σύγχρονες πληροφορίες που βασίζονται στο διαδίκτυο διαδίδονται με άνευ προηγουμένου ταχύτητα και όπου πολλά επαγγέλματα αλλάζουν πολύ γρήγορα, η χειρουργική και η αναισθησία και ίσως η ιατρική γενικά αργούν να υιοθετήσουν νέες θεραπείες και τρόπους για την αντιμετώπιση της φροντίδας του χειρουργικού ασθενούς. Οι ίδιοι οι ιατροί, οι νοσηλεύτες και το συνεργαζόμενο προσωπικό υγειονομικής περίθαλψης

που αλλάζουν τα λειτουργικά συστήματα στα τηλέφωνα τους μέσα σε λίγα λεπτά ή, αν αργούν, σε ημέρες, δεν θα αλλάξουν την πρακτική τους στη χειρουργική για 15 ή περισσότερα χρόνια. Η ταχεία επέμβαση δημοσιεύτηκε για πρώτη φορά ως ιδέα το 1994 από τον Engelman και τους συνεργάτες του [3] και λίγο αργότερα δημοσιεύθηκαν αξιοσημείωτα αποτελέσματα στον χρόνο ανάρρωσης από τον Kehlet και τους συνεργάτες του το 1995 και το 1999 [4, 5]. Το σχέδιο της Εξειδικευμένης Περιεγχειρητικής Φροντίδας και Ταχείας Μετεγχειρητικής Ανάρρωσης (Enhanced Recovery After Surgery, ERAS) ξεκίνησε το έτος 2000 [5] και από τότε έχει σημειωθεί εκθετική ανάπτυξη σε αυτόν τον τομέα με περισσότερες από 1000 δημοσιεύσεις που έχουν καταχωρηθεί στην διαδικτυακή βάση PubMed μόνο το 2023 για το ERAS. Έτσι, η γνώση υπάρχει εδώ και πολύ καιρό, ωστόσο η χρήση αυτών των αρχών απέχει πολύ από την καθημερινή πρακτική σε όλο τον κόσμο. Η πρακτική του ERAS εξακολουθεί να περιορίζεται σε βασικούς διαμορφωτές κοινής γνώμης και σε πρώτους χρήστες. Αυτό γίνεται εμφανές όταν εξετάζονται δεδομένα σχετικά με τη διάρκεια παραμονής από διαφορετικές χώρες. Αυτά τα εθνικά δεδομένα συνήθως αποκαλύπτουν μέση μετεγχειρητική παραμονή που είναι μεγαλύτερη σε σύγκριση με ό,τι αναφέρεται όταν εφαρμόζονται οι αρχές του ERAS — συχνά κατά 2-3 ημέρες ή περισσότερο. Ενώ ένα καλό πρόγραμμα ERAS για χειρουργική του παχέος εντέρου θα έχει ως αποτέλεσμα χρόνους ανάρρωσης που επιτρέπουν στον ασθενή να είναι σε άριστη κατάσταση για να φύγει από το νοσοκομείο σε 2-4 ημέρες, οι εθνικοί μέσοι όροι για τις ίδιες επεμβάσεις είναι συχνά 6-10 ημέρες (σε ακραίες περιπτώσεις 12 -14 ημέρες). Έτσι, η ερώτηση των εκατομμυρίων δολαρίων είναι: Γιατί είναι έτσι; Υπάρχουν πολλές εξηγήσεις για αυτό και στη συνέχεια θα επισημανθούν οι κυριότερες.

Εικόνα 1 – Βασικές αρχές πρωτοκόλλων ERAS



## ***Η επίδραση της εξειδίκευσης***

Η πραγματοποίηση μιας καλής χειρουργικής επέμβασης, όπως πάντα, είναι το αποτέλεσμα μιας ομαδικής συνάρτησης μεταξύ χειρουργικής επέμβασης και αναισθησίας στο χειρουργείο. Καθώς η εξειδίκευση αυξάνεται στη χειρουργική και την αναισθησία, υπάρχει ο κίνδυνος να απομακρύνονται όλο και περισσότερο. Καθώς οι ειδικότητες γίνονται πιο προηγμένες, τόσο πιο δύσκολο είναι για τον ένα να αποκτήσει τις γνώσεις του άλλου. Ωστόσο, όταν γίνονται βελτιώσεις, δεν μπορούν να λειτουργήσουν μεμονωμένα, αλλά πρέπει να ταιριάζουν στη συνολική πορεία της μετεγχειρητικής φροντίδας. Αυτό δημιουργεί μια ακόμη μεγαλύτερη ανάγκη για πιο στενή συνεργασία για να διασφαλιστεί ότι οι βελτιώσεις εναρμονίζονται. Αυτό είναι προφανές όταν διαβάζουμε το μεγαλύτερο μέρος της έρευνας που δημοσιεύεται στις δύο ειδικότητες. Ένα έγγραφο για την αναισθησία θα περιγράφει την αναισθησία με μικρές λεπτομέρειες και θα αναφέρει τα αποτελέσματα μετά την «χειρουργική επέμβαση» του ασθενούς. Πολλά χειρουργικά έγγραφα θα δώσουν τις λεπτομέρειες των επεμβάσεων, ενώ ο ασθενής «είχε αναισθησία» και θα αναφέρουν τα ίδια αποτελέσματα. Κανένας από αυτούς δεν ξέρει ή δεν πιστεύει ότι ο άλλος μπορεί να επηρεάσει τα αποτελέσματα και δεν λαμβάνει υπόψη του τον άλλον. Δεδομένου ότι τόσο η χειρουργική επέμβαση (ποια επέμβαση, η τεχνική, η απώλεια αίματος, κ.λπ.) όσο και η αναισθησία (ποιος τύπος και βάθος διαχείρισης υγρών, έλεγχος θερμοκρασίας, κ.λπ.) έχουν άμεσο αντίκτυπο στα ίδια μέτρα ανάρρωσης και αποτελέσματα που αναζητούν και οι δύο γιατί, υπάρχει ανάγκη για επικοινωνία και συνεχή συνεργασία για την αποτελεσματική ανάπτυξη και των δύο τομέων. Αυτό ισχύει για την έρευνα αλλά ακόμη περισσότερο για την καθημερινή πρακτική. Για να βελτιωθεί αυτή η κατάσταση, η Εταιρεία ERAS® δημοσίευσε οδηγίες για δημοσιεύσεις σχετικά με το ERAS [6]. Έτσι η ERAS και οι νέοι τρόποι εργασίας διαδραματίζουν τον ζωτικό της ρόλο.

## ***Πόροι για Φροντίδα***

Ένας δεύτερος περιοριστικός παράγοντας έγκειται στους διαθέσιμους πόρους σε μέρη του κόσμου. Η Επιτροπή Lancet για την Παγκόσμια Χειρουργική ανέφερε ότι υπάρχει έλλειψη διαθεσιμότητας χειρουργικής επέμβασης σε τεράστια μέρη του κόσμου. Η διαφοροποίηση στην πρόσβαση στην περίθαλψη είναι τεράστια, όχι μόνο μεταξύ διαφορετικών χωρών [7] αλλά σε πολλές περιπτώσεις και εντός χωρών [8]. Υπάρχει έλλειψη γνώσης σχετικά με τη χειρουργική επέμβαση, καθώς ακόμη και τα πιο βασικά δεδομένα δεν είναι διαθέσιμα στις περισσότερες χώρες [9]. Μόνο μια σχετικά μικρή μειοψηφία χωρών μπορεί να παράσχει ακριβή δεδομένα για τη θνησιμότητα μετά από χειρουργική επέμβαση. Παρά αυτές τις ελλείψεις, πολλές από τις αρχές του ERAS μπορούν να εφαρμοστούν σε κάθε μονάδα ανεξαρτήτως πόρων. Η επικοινωνία, η ομαδική εργασία γύρω από την πρακτική, η εναρμόνιση των οδών φροντίδας και κάποιος βασικός έλεγχος μπορούν να επιτευχθούν παντού.

### ***Ο ρόλος του κάθε μέλους της ομάδας***

Η επιρροή του μεμονωμένου γιατρού στη φροντίδα είναι επίσης σημαντικός παράγοντας. Οι αναφορές σχετικά με τον τρόπο με τον οποίο οι αναισθησιολόγοι διαχειρίζονται βασικές πτυχές της φροντίδας κατά τη διάρκεια της αναισθησίας, όπως τα υγρά, αποκαλύπτουν τεράστιες παραλλαγές. Ενώ κάποιος μπορεί να παραγγείλουν 2 ml/kg/h για μια μη επιπλεγμένη κοιλιακή επέμβαση, άλλοι θα δώσουν έως και 40 ml/kg/h [10]. Δεδομένου ότι η διατήρηση της ισορροπίας των υγρών είναι το κλειδί για τα αποτελέσματα, αυτό από μόνο του δείχνει πώς μια μόνο απόφαση μπορεί να επηρεάσει ολόκληρο το αποτέλεσμα [11]. Για τους χειρουργούς, οι αναφορές για τα αποτελέσματα δείχνουν επίσης τεράστιες διακυμάνσεις, αλλά αυτά τα δεδομένα είναι πιο δύσκολο να ερμηνευτούν, καθώς το αποτέλεσμα μπορεί επίσης να επηρεαστεί από την όλη φροντίδα που παρέχεται σε διαφορετικές μονάδες και διαφορετικούς γιατρούς σε αυτήν τη μονάδα - όχι μόνο από τον χειρουργό μόνο. Επιπλέον, είναι πολύ δύσκολο για οποιονδήποτε γιατρό να παρακολουθεί όλες τις πτυχές της περίθαλψης ακολουθώντας τη βιβλιογραφία και τις νέες εξελίξεις στον τομέα του. Οι περισσότεροι κλινικοί γιατροί είναι απασχολημένοι με τη διαχείριση της καθημερινής πρακτικής τους με λίγο χρόνο για να διαβάσουν βιβλιογραφία. Πολλές εξελίξεις καθοδηγούνται από τη βιομηχανία και πολλές από τις τεχνικές εξελίξεις τείνουν να τραβούν μεγάλο μέρος της προσοχής. Οι πιο ήπιες αλλαγές ή βελτιώσεις έχουν λιγότερες πιθανότητες να προσεγγίσουν μεγαλύτερο κοινό. Εδώ είναι όπου οι κατευθυντήριες γραμμές των ειδικών και οι συναινετικές δηλώσεις μπορούν να διαδραματίσουν σημαντικό ρόλο βοηθώντας τους πολυάσχολους κλινικούς ιατρούς, αναθεωρώντας και συγκεντρώνοντας ενημερωμένη γνώση από τη βιβλιογραφία.

### ***Οι βασικές αρχές του ERAS***

Το ERAS® είναι ένας νέος τρόπος εργασίας. Υπάρχουν μερικοί ακρογωνιαίοι λίθοι στο ERAS® (Πίνακας 1). Το σχέδιο φροντίδας είναι τυποποιημένο και καλύπτει ολόκληρη τη διαδρομή του ασθενούς από την πρώτη συνάντηση με τον χειρουργό έως την επίσκεψη παρακολούθησης ένα μήνα μετά την επέμβαση.

## Πίνακας 1 - Οι πυλώνες του ERAS®

Περιεγχειρητική φροντίδα βασισμένη σε στοιχεία
Πολυεπιστημονική και πολυεπαγγελματική προσέγγιση
Ομαδική δουλειά
Συνεχής και διαδραστική αξιολόγηση
Αλλαγές βασιζόμενες σε ενδείξεις
Ετοιμότητα για την επόμενη αλλαγή

Κάθε στοιχείο φροντίδας στο πρωτόκολλο φροντίδας βασίζεται σε στοιχεία. Η βάση αποδεικτικών στοιχείων παρουσιάζεται σε κατευθυντήριες γραμμές που αναπτύχθηκαν και αναθεωρήθηκαν από ειδικούς στον τομέα. Υπάρχει μια τοπική ομάδα ERAS που έχει δημιουργηθεί που περιλαμβάνει όλους τους κλάδους και τα επαγγέλματα που εμπλέκονται στη φροντίδα του ασθενούς. Αυτή η ομάδα αναπτύσσει και θεσπίζει τις αρχές ERAS στην οικιακή μονάδα με βάση τις κατευθυντήριες γραμμές. Προφανώς, η ομάδα ERAS πρέπει να έχει την πλήρη υποστήριξη της διοίκησης του νοσοκομείου και των προϊσταμένων των τμημάτων και την υποστήριξη από τους συναδέλφους τους για να ηγηθούν αυτού του νέου τρόπου εργασίας. Ο συνεχής έλεγχος της διαδικασίας περίθαλψης εισάγεται μέσω της εγγραφής κάθε διαδοχικού ασθενούς σε έναν διαδραστικό έλεγχο βασισμένο στην τεχνολογία πληροφοριών (βάσει των κατευθυντήριων γραμμών ERAS®) που εκτελείται από την ομάδα σε τακτική βάση. Και στον πυρήνα, η ERAS διασφαλίζει τη συμμετοχή των ασθενών στη δική τους φροντίδα και ανάρρωση. Τέλος, αλλά εξίσου σημαντικό, το ERAS δεν είναι ένα σταθερό πρωτόκολλο — είναι ένας νέος τρόπος λειτουργίας. Πρόκειται για την οικοδόμηση ετοιμότητας για αλλαγές. Η χειρουργική και η αναισθησιολογική φροντίδα εξελίσσονται συνεχώς και αυτό απαιτεί συνεχή ενημέρωση για την εκτέλεση των πιο σύγχρονων και καλύτερων πρωτοκόλλων φροντίδας.

### **Πρωτόκολλα βασιζόμενα σε ενδείξεις**

Η φροντίδα ERAS® βασίζεται σε πληροφορίες που είναι διαθέσιμες στην ιατρική βιβλιογραφία. Ο στόχος είναι να βρεθούν πληροφορίες που μπορούν να βοηθήσουν στη βελτίωση των αποτελεσμάτων για τους ασθενείς που υποβάλλονται σε χειρουργική επέμβαση. Η εστίαση είναι στη μείωση των επιπλοκών και τελικά της θνησιμότητας και στην υποστήριξη της επιστροφής της φυσιολογικής λειτουργίας και ευεξίας του ασθενούς, λαμβάνοντας επίσης υπόψη το κόστος. Οι ακαδημαϊκοί ειδικοί μελετητές του πεδίου εξετάζουν και βαθμολογούν τις γνώσεις στην ιατρική βιβλιογραφία με συστηματικό τρόπο και δημιουργούν μια βασισμένη σε στοιχεία καθοδήγηση για την περιεγχειρητική φροντίδα.

Συνήθως αποτελείται από 15 έως 25 διαφορετικά είδη φροντίδας ανάλογα με την επέμβαση ([www.erassociety.org](http://www.erassociety.org) για ενημερωμένες και δωρεάν διαθέσιμες κατευθυντήριες γραμμές για πολλές σημαντικές χειρουργικές επεμβάσεις).

Πρωτόκολλα βασισμένα και στοιχειοθετημένα σε μελέτες σημαίνει ότι τα αποδεικτικά στοιχεία έχουν συγκεντρωθεί και βαθμολογηθεί για να πληροφορήσουν τον αναγνώστη σχετικά με τη σημασία της πρακτικής αυτής. Αυτό δεν εγγυάται ότι τα δεδομένα είναι υψηλής ποιότητας και δεν υπόσχονται ότι το προτεινόμενο είδος φροντίδας έχει τα υψηλότερα αποτελέσματα. Το μόνο που δηλώνει είναι ότι η ποιότητα των στοιχείων έχει προηγουμένως αξιολογηθεί. Αυτή η βαθμολόγηση συνδυάζεται με μια δεύτερη αξιολόγηση, αυτή τη φορά σχετικά με τους πιθανούς κινδύνους βλάβης από τη συγκεκριμένη θεραπεία. Μαζί αυτοί οι δύο παράγοντες σταθμίζονται από ειδικούς ούτως ώστε να δώσουν μια αξιολόγηση για κάθε στοιχείο του πρωτοκόλλου ξεχωριστά.

Το πρωτόκολλο στοχεύει στην εύρεση όλων των στοιχείων φροντίδας και των ενεργειών που μπορούν να επηρεάσουν την ανάρρωση και τα αποτελέσματα της φροντίδας του ασθενούς. Ξεκινά από την πρώτη συνάντηση με τον ασθενή και καλύπτει ολόκληρο το ταξίδι, τελειώνοντας με παρακολούθηση και έλεγχο όχι νωρίτερα από ένα μήνα μετά την επέμβαση. Κάθε στοιχείο, είτε είναι έλεγχος για αναιμία είτε υποσιτισμός και επακόλουθες ενέργειες ανάλογα με τα ευρήματα, τις επιλογές χειρουργικής προσέγγισης ή αναισθησίας, στοιχεία φροντίδας όπως πρώιμη σίτιση, περιλαμβάνεται εφόσον έχουν υποστήριξη στη βιβλιογραφία για τη βελτίωση των αποτελεσμάτων.

Είναι ορισμένα στοιχεία σε ένα πρωτόκολλο ERAS πιο σημαντικά από άλλα; Όταν εξετάζουμε το ταξίδι του ασθενούς και τα στοιχεία που έχουν αντίκτυπο στα αποτελέσματα, γίνεται γρήγορα προφανές ότι όλες οι ειδικότητες και τα επαγγέλματα που εμπλέκονται στη φροντίδα του ασθενούς έχουν στοιχεία στη λίστα. Ορισμένες μονάδες μπορεί να πιστεύουν ότι ένα συγκεκριμένο στοιχείο αποτελεί τυπική φροντίδα και να υποστηρίζουν ότι μόνο μερικά από τη λίστα στοιχείων σε μια οδηγία ERAS® είναι αληθινά στοιχεία που πρέπει να περιλαμβάνονται σε ένα πρωτόκολλο ERAS. Αν και αυτό πιθανότατα ισχύει για τη συγκεκριμένη μονάδα, το γειτονικό νοσοκομείο πιθανότατα δεν θα έχει την ίδια ακριβώς άποψη για το τι είναι η τυπική περίθαλψη. Για αυτούς μπορεί να ισχύει ένα άλλο σύνολο στοιχείων. Όταν μετακινείστε μεταξύ χωρών και περιοχών, αυτό γίνεται ακόμη πιο προφανές. Στην πραγματικότητα, υπάρχουν σταθερά δεδομένα που δείχνουν ότι η διακύμανση στην παροχή φροντίδας εξαρτάται από τον μεμονωμένο γιατρό που παρέχει την φροντίδα [11]. Αυτή η διακύμανση στην παροχή φροντίδας είναι πιθανώς η κύρια αιτία των διαφορών στα αποτελέσματα μεταξύ νοσοκομείων, χωρών και περιφερειών.

Αυτό που έχει αποδειχθεί επανειλημμένα είναι ότι με την αυξανόμενη χρήση των στοιχείων φροντίδας που συνιστώνται από τις κατευθυντήριες γραμμές της ERAS® Society, τα αποτελέσματα βελτιώνονται σημαντικά. Με αύξηση της συμμόρφωσης από 50% σε πάνω

από 70% με τα πρωτόκολλα του παχέος εντέρου, αρκετές αναφορές από διαφορετικές μονάδες δείχνουν μείωση των επιπλοκών κατά 25-30% και τη διάρκεια παραμονής κατά αρκετές ημέρες (30-40%) [12]. Ανάλογα με τη μονάδα και τη συγκεκριμένη πρακτική τους, τα διαφορετικά στοιχεία φροντίδας βρέθηκαν να είναι τα πιο σημαντικά. Αυτό μας πληροφορεί ότι είναι δύσκολο να ξεχωρίσουμε ένα ή δύο στοιχεία από ολόκληρο το πρωτόκολλο καθώς είναι πάντα τα πιο σημαντικά, καθώς ο κύριος παράγοντας που το καθορίζει σχετίζεται με το ποια είναι η τοπική πρακτική κατά την εισαγωγή όλων των στοιχείων του πρωτοκόλλου.

### ***Η Ομάδα***

Η ομάδα ERAS είναι ο πυρήνας της εγκατάστασης του ERAS σε μια νοσοκομειακή μονάδα. Επειδή είναι ένας εντελώς νέος και διαφορετικός τρόπος διαχείρισης της φροντίδας, πρέπει να έχει την πλήρη υποστήριξη της διοίκησης/διοίκησης, των προϊσταμένων των τμημάτων και άλλων υπευθύνων λήψης αποφάσεων.

Όλα τα επαγγέλματα και οι ειδικότητες πρέπει να εκπροσωπούνται στην ομάδα για να διασφαλιστεί η επιτυχής εφαρμογή του πρωτοκόλλου ERAS. Η ομάδα θα πρέπει να διασφαλίζει ότι υπάρχει τουλάχιστον ένα μέλος που καλύπτει κάθε μονάδα που ασχολείται με τη φροντίδα του ασθενούς. Αυτό περιλαμβάνει χειρουργό, αναισθησιολόγο και ειδικό πόνου και αποκατάστασης, νοσοκόμες, φυσιοθεραπευτές και διαιτολόγους. Αυτές οι ειδικότητες αποτελούν τον πυρήνα της ομάδας ERAS για κάθε χειρουργικό τμήμα και πάντα σε συνεργασία με την αναισθησιολογική και τη μετεγχειρητική φροντίδα. Η ομάδα συλλέγει βασικά δεδομένα για κάθε ασθενή και συνεδριάζει σε τακτική βάση (εβδομαδιαία ή δύο φορές την εβδομάδα).

Η ομάδα λαμβάνει ιατρικές αποφάσεις για να ευθυγραμμίσει τις κλινικές πρακτικές της με κατευθυντήριες γραμμές έτσι ώστε να σχηματίσει ένα πρωτόκολλο στο εκάστοτε τμήμα. Νοσοκόμοι, βοηθοί γιατρών, διαιτολόγοι και φυσιοθεραπευτές προσθέτουν τις γνώσεις και τις γνώσεις τους για να βοηθήσουν στη διαμόρφωση των πρακτικών στοιχείων του προγράμματος αυτού. Αυτή η ομάδα αποτελεί τον πυρήνα ολόκληρου του μετασχηματισμού που κάνει η μονάδα για να βελτιώνει συνεχώς τη φροντίδα και να διατηρεί τις αλλαγές και τις επιπλέον βελτιώσεις. Καθήκον της ομάδας είναι να ηγείται των διαδικασιών και των αλλαγών στη φροντίδα των ασθενών. Αυτό πραγματοποιείται με τον έλεγχο της πρακτικής και των αποτελεσμάτων χρησιμοποιώντας τον έλεγχο ως βασικό εργαλείο.

### ***Συνεχής Αξιολόγηση και Αναφορά***

Σε ορισμένες χώρες είναι υποχρεωτικό, ή τουλάχιστον αναμένεται, η αναφορά σε εθνικά ή περιφερειακά μητρώα ποιότητας ελέγχου για πολλές χειρουργικές επεμβάσεις. Αυτά τα μητρώα είναι πολύ κοινά στη Βόρεια Ευρώπη, στο Ηνωμένο Βασίλειο και στη Βόρεια

Αμερική. Η έκθεση δείχνει συνήθως τα αποτελέσματα για κάθε συμμετέχον νοσοκομείο ή μονάδα, ενώ ταυτόχρονα συγκρίνεται με όλα τα άλλα. Αυτά τα αποτελέσματα περιλαμβάνουν θνησιμότητα, επιπλοκές, πρακτική, δημογραφικά στοιχεία ασθενών και άλλες βασικές πληροφορίες. Πολλά από αυτά χρησιμοποιούνται επίσης για έρευνα με τη συμπερίληψη όλων των ασθενών, αντανακλώντας έτσι την τρέχουσα πρακτική. Τα μητρώα ποιότητας αντιπροσωπεύουν ένα πολύ σημαντικό βήμα στην ανάπτυξη εθνικών έργων βελτίωσης της ποιότητας και έχει αποδειχθεί ότι συμβάλλουν στη βελτίωση των αποτελεσμάτων της πρακτικής. Η αδυναμία των μητρώων ποιότητας είναι ότι τα δεδομένα αναφέρουν τι συνέβη τουλάχιστον πριν από 1 χρόνο. Σε πολλές περιπτώσεις, εστιάζονται στο ενδιαφέρον της ειδικότητας και μπορεί να χάνουν την αναφορά παραγόντων που μπορεί επίσης να επηρεάσουν τα αναφερόμενα αποτελέσματα. Η ανάλυση γίνεται αναδρομικά και παραμένει αβέβαιο εάν τα δεδομένα που εισάγονται έγιναν με προοπτικό ή αναδρομικό τρόπο. Ωστόσο, αυτά τα μητρώα έχουν παίξει σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη της χειρουργικής και της αναισθησίας και συνεχίζουν να το κάνουν.

Από την αρχή, η Εταιρεία ERAS® στόχευε να αναπτύξει περαιτέρω τον έλεγχο με την εισαγωγή του συστήματος διαδραστικού ελέγχου ERAS® [13]. Η ιδέα ήταν να αναπτυχθεί ένα σύστημα που θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί με πιο άμεσο τρόπο σε τακτική εβδομαδιαία βάση, επιτρέποντας σχεδόν άμεση ανατροφοδότηση για τα αποτελέσματα. Στόχος του ήταν επίσης να διασφαλίσει ότι όλες οι διαδικασίες που εμπλέκονται στα αποτελέσματα καταγράφονται και ενσωματώνονται στην ανάλυση. Αυτό επιτρέπει στην κλινική ομάδα του ERAS να κατανοήσει γιατί μπορεί να έχει συγκεκριμένα αποτελέσματα και άμεσες ενέργειες για την αλλαγή της πρακτικής όπου αποτυγχάνει να βελτιώσει τα αποτελέσματα. Το σύστημα βασίζεται στις κατευθυντήριες οδηγίες της Κοινότητας ERAS®, αλλά περιλαμβάνει επίσης ορισμούς αποτελεσμάτων με βάση ορισμένους ορισμούς διεθνών εταιρειών και βαθμίδες σοβαρότητας επιπλοκών χρησιμοποιώντας την ταξινόμηση Clavien για να αξιολογήσει το επίπεδο φροντίδας που θεσπίστηκε [14]. Το σύστημα είναι κατασκευασμένο για να είναι γρήγορο και να επιτρέπει στην ομάδα να έχει άμεση πρόσβαση σε όλα τα δεδομένα της με διαδραστικό τρόπο.

Δεδομένου ότι τα δεδομένα που συλλέγονται περιλαμβάνουν όλα τα στοιχεία που απαιτούνται για ένα μητρώο ποιότητας, χρησιμεύουν ως εισαγωγή σε χώρες που δεν το διαθέτουν. Επιπλέον, περιλαμβάνει επίσης όλα τα στοιχεία που συνιστάται να συμπεριληφθούν στις μελέτες του ERAS [6] και ως εκ τούτου το σύστημα είναι επίσης κατασκευασμένο για να χρησιμοποιείται για έρευνα.

Η ομάδα ERAS μπορεί να χρησιμοποιήσει αυτό το εργαλείο ελέγχου για να παρέχει ανατροφοδότηση σε κάθε μονάδα που εμπλέκεται. Αυτές οι πληροφορίες θα πρέπει συνήθως να περιλαμβάνουν τα συνολικά αποτελέσματα για τους ασθενείς αλλά και τις διαδικασίες πίσω από τα αποτελέσματα και τη συμμόρφωση με τις κατευθυντήριες γραμμές. Αυτό βοηθά την



ομάδα να κατανοήσει τον ρόλο του καθενός στην ευρύτερη εικόνα. Πολλές επιπλοκές εμφανίζονται όχι μόνο λόγω μιας μόνο χαμένης ή αποτυχημένης θεραπείας. Αντίθετα, οι περισσότερες επιπλοκές προκύπτουν συχνά από πολλές θεραπείες που δεν εκτελούνται σωστά ή δεν γίνονται σωστά στην οδό φροντίδας. Αυτό απαιτεί τις ενέργειες πολλών μονάδων για τη μεγιστοποίηση του αντίκτυπου για τη μείωση της εμφάνισης μιας δεδομένης επιπλοκής. Αυτός είναι ο λόγος για τον οποίο ο έλεγχος πρέπει να καλύπτει όλες τις επιλογές φροντίδας που επηρεάζουν τα αποτελέσματα και ότι μετράται για κάθε ασθενή σε σχεδόν πραγματικό χρόνο. Αυτό επιτρέπει καλύτερα στοχευμένες ενέργειες και άμεση παρακολούθηση για όλους τους εμπλεκόμενους για να δουν πόσο καλά τα πάνε και έναν αποτελεσματικό τρόπο μελέτης του αντίκτυπου των αλλαγών που έγιναν.

Ένας πολύ σημαντικός παράγοντας για την αύξηση της ποιότητας της περίθαλψης σε σύνθετους οργανισμούς είναι η συμμετοχή όσο το δυνατόν περισσότερων ανθρώπων. Η δέσμευση ολόκληρου του προσωπικού και η εργασία προς την ίδια κατεύθυνση θα επιτρέψει ουσιαστικές βελτιώσεις σχεδόν σε οποιοδήποτε νοσοκομείο.

Αν και μπορεί να φαίνεται ασήμαντο, η αναφορά για τα αποτελέσματα και τις διεργασίες σε όλο το προσωπικό σε ένα τμήμα χειρουργικής ή αναισθησίας σε τακτική βάση είναι συχνά ένα εντελώς νέο χαρακτηριστικό. Ενώ πολλές μονάδες αγωνίζονται να καλύψουν τις οικονομικές ανάγκες και να εξασφαλίσουν νοσοκομειακά κρεβάτια όταν έχουν έλλειψη - αυτό και άλλα παρόμοια προβλήματα είναι το επίκεντρο - τα πραγματικά αποτελέσματα της περίθαλψης αναφέρονται λιγότερο συχνά. Αυτός είναι ένας παραγνωρισμένος τρόπος διαχείρισης των ίδιων ακριβώς προβλημάτων και στην πραγματικότητα πολύ υψηλότερης εγγενούς αξίας για το προσωπικό που εκτελεί τη φροντίδα. Πολλές μονάδες που εφαρμόζουν το ERAS έχουν δείξει ότι μειώνει σημαντικά το κόστος βελτιώνοντας τα αποτελέσματα της περίθαλψης [15].

Ωστόσο, οι εμπειρίες από την εφαρμογή του ERAS σε διάφορα μέρη του κόσμου δείχνουν την ίδια εικόνα: Στις ομάδες γιατρών και νοσηλευτών που έχουν εκπαιδευτεί για το ERAS, σχεδόν κανείς δεν γνωρίζει τα αποτελέσματα της φροντίδας που παρέχεται στη δική του μονάδα και όταν του ζητείται να εκτιμήσει τα αποτελέσματα, οι περισσότεροι είναι υπερβολικά αισιόδοξα. Είναι σύνηθες φαινόμενο τα μέλη της ομάδας ERAS που ξεκινούν την εκπαίδευσή τους να υποτιμούν τα ποσοστά επιπλοκών και τη διάρκεια παραμονής κατά περίπου 30% ή περισσότερο. Όταν ρωτήθηκαν για το πόσο καλά αποδίδουν το ERAS, η συμμόρφωση με τις οδηγίες είναι επίσης σημαντικά χαμηλότερη από αυτή που διαπιστώνεται στην τελική αξιολόγηση. Οι περισσότερες μονάδες ξεκινούν με ποσοστό συμμόρφωσης 40–45%. Η αλήθεια για το πού βρίσκονται τα προβλήματα και τα κακώς εκτελούμενα στοιχεία φροντίδας απαιτεί αυστηρό και συνεχή έλεγχο. Το τι δεν μετριέται παραμένει άγνωστο [16].

Αυτό το παράδειγμα ισχύει ακόμη περισσότερο για το υπόλοιπο προσωπικό που παρέχει τη φροντίδα σε καθημερινή βάση. Για να επιτευχθεί η σωστή και αποτελεσματική

εμπλοκή του προσωπικού, η συνεχής παρουσίαση δεδομένων είναι εξαιρετικά χρήσιμη για να αλλάξουν τα πράγματα προς το καλύτερο. Οι επαγγελματίες της υγειονομικής περίθαλψης έχουν συχνά επιλέξει αυτόν τον τομέα εργασίας για να βοηθήσουν τους συναδέλφους τους, άνδρες και γυναίκες. Εάν υπάρχουν τρόποι με τους οποίους η ηγεσία μπορεί να υποστηρίξει αυτή τη φιλοδοξία, είναι σχεδόν πάντα ευπρόσδεκτη. Επομένως, ένα από τα πιο σημαντικά καθήκοντα είναι να αναφέρετε σε όλους σε τακτική βάση και να τους βοηθήσετε να δουν πώς μπορούν να βελτιώσουν την ανάρρωση και τη φροντίδα των ασθενών τους. Η ομάδα ERAS θα πρέπει επίσης να αναφέρεται στη διοίκηση, καθώς αυτός είναι ένας τρόπος να τους δείξει αξία για την επένδυση που έχει κάνει, δίνοντας στην ομάδα μέρος από τον πολύτιμο χρόνο της για να τρέξει και να ηγηθεί της ERAS. Όποιος έχει βιώσει την αλλαγή από ένα συμβατικό μονοπάτι φροντίδας στο ERAS θα αναγνωρίσει αμέσως τη διαφορά. Αυτή είναι η καλύτερη ανταμοιβή για όλους τους εμπλεκόμενους, κυρίως για το προσωπικό του νοσοκομείου.

### ***Ετοιμότητα για αλλαγή***

Η ομάδα ERAS έχει αναπτυχθεί για να ηγείται της συνεχούς αλλαγής. Η χειρουργική επέμβαση και η αναισθησία αλλάζουν συνεχώς. Και μια αλλαγή σε ένα συγκεκριμένο μέρος ενός πρωτοκόλλου ERAS μπορεί να οδηγήσει σε πολλές ακόμη αλλαγές που θα ακολουθήσουν. Ένα παράδειγμα είναι η αλλαγή από ανοιχτή σε ελάχιστα επεμβατική χειρουργική. Αυτό όχι μόνο άλλαξε δραστικά την αναισθησία αλλά και τη διαχείριση του πόνου, την κινητοποίηση και μια σειρά από άλλα είδη φροντίδας κατά μήκος της αρχικής οδού φροντίδας ERAS. Είναι σημαντικό να κατανοήσουμε ότι το ERAS δεν είναι ένα πρωτόκολλο που είναι στατικό. Αντίθετα, το ERAS είναι ένας τρόπος διαρκούς ενημέρωσης των βέλτιστων πρακτικών με νέες γνώσεις και σχέδια φροντίδας. Οι χειρουργικές μονάδες και τμήματα που είναι επιρρεπείς σε αλλαγές και ενημερώνονται για τις τελευταίες βελτιώσεις μέσω ενημερωμένων οδηγιών και χρησιμοποιούν έξυπνα συστήματα πληροφορικής για τον έλεγχο της πρακτικής τους θα βελτιώσουν τις πιθανότητές τους να παραμένουν πάντα και να χρησιμοποιούν την καλύτερη διαθέσιμη φροντίδα.

### ***Τα επόμενα βήματα στα πρωτόκολλα ERAS***

Υπήρξαν ουσιαστικές βελτιώσεις στη χειρουργική και την αναισθησία με τα χρόνια, και πολλές από αυτές περιλάμβαναν παρακολούθηση ή τεχνικές βελτιώσεις. Αλλά φέρνει επίσης ένα στοιχείο κάτι που λείπει για μεγάλο χρονικό διάστημα: βασικές πληροφορίες που απαιτούνται για την εκτέλεση των βελτιώσεων στη φροντίδα—χρήσιμος έλεγχος για καθημερινούς σκοπούς. Αυτό έλειπε μέχρι τώρα.

Λόγω της οικονομικής πίεσης και της μη βιώσιμης αύξησης του κόστους της υγειονομικής περίθαλψης, πρέπει να βρεθούν νέοι τρόποι διατήρησης ή μείωσης του κόστους και, ωστόσο, ανάπτυξης της περίθαλψης. Μέχρι σήμερα, λίγες καινοτομίες στη χειρουργική

μπορούν να ανταποκριθούν στην εξοικονόμηση κόστους από το ERAS. Επανελημμένες αναφορές έχουν δείξει εξοικονόμηση χιλιάδων δολαρίων από την εφαρμογή του ERAS ακόμη και όταν λαμβάνονται υπόψη όλες οι επενδύσεις σε προσωπικό και πληροφορική και άλλη υποστήριξη. Αυτό είναι πιθανό να είναι ένας σημαντικός παράγοντας για τη συνεχή ανάπτυξη και εξάπλωση του ERAS σε όλο τον κόσμο.

Μια άλλη ευκαιρία που αναπτύσσεται είναι η συνεργασία σε μεγάλες και αυξανόμενες ομάδες νοσοκομείων ERAS για να συνεργαστούν στην κλινική έρευνα. Χρησιμοποιώντας την πλατφόρμα του κοινού συστήματος πληροφορικής, μια παγκόσμια πλατφόρμα εξαπλώνεται και επιτρέπει άμεσες συνεργασίες σε διάφορα έργα. Ήδη ένας μεγάλος αριθμός μελετών έχει εκπονηθεί χρησιμοποιώντας αυτό το σύστημα και περισσότερες βρίσκονται σε εξέλιξη.

## **Φυσιολογία και Παθοφυσιολογία του ERAS**

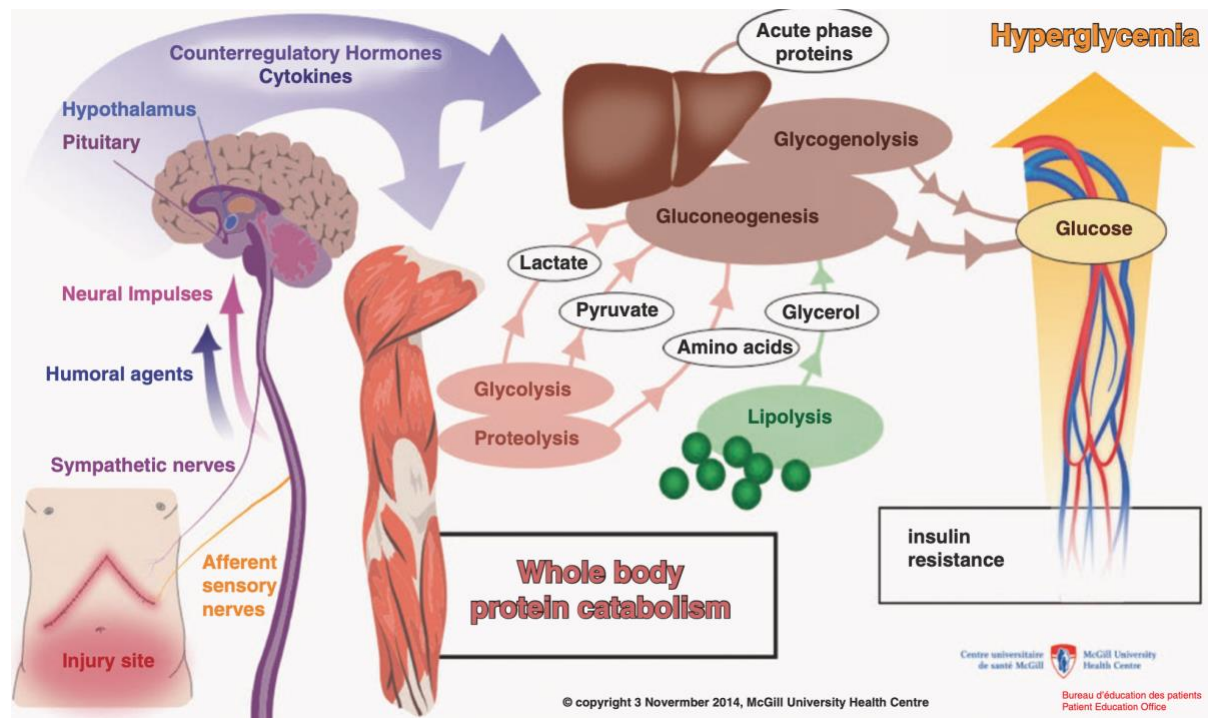
Κατά την ανάπτυξη και εφαρμογή του προγράμματος ενισχυμένης αποκατάστασης μετά από χειρουργική επέμβαση (ERAS), υπήρξε η ανάγκη κατανόησης του μηχανισμού και των παραγόντων που επηρεάζουν τη διαδικασία ανάρρωσης. Τα περισσότερα από τα στοιχεία που θεωρούνται από την Εταιρεία ERAS® ότι έχουν αντίκτυπο στην ανάκαμψη έχουν φυσιολογική βάση και η μεταξύ τους αλληλεπίδραση χαρακτηρίζει τη διαμόρφωση της απόκρισης στο στρες. Για παράδειγμα, εκτός από τη χειρουργική τομή, ορισμένες από αυτές όπως ο πόνος, η αιμορραγία, η ακινητοποίηση και η σχεδόν αστία έχουν συνεργική δράση. Η ενεργοποίηση του συμπαθητικού συστήματος και η φλεγμονώδης απόκριση που σχετίζεται με όλα αυτά τα χειρουργικά στοιχεία χαρακτηρίζουν την απόκριση του χειρουργικού στρες (Εικ. 2), οδηγώντας έτσι σε μια κατάσταση χαμηλής ευαισθησίας στην ινσουλίνη, η οποία αντιπροσωπεύει τον πιο σημαντικό παθογόνο παράγοντα που ρυθμίζει την περιεγχειρητικό αποτέλεσμα.

Η χαμηλή ευαισθησία του κυττάρου στην ινσουλίνη χαρακτηρίζεται από μια μη φυσιολογική βιολογική απόκριση σε μια φυσιολογική συγκέντρωση ινσουλίνης, η οποία είναι υπεύθυνη για τον έλεγχο του μεταβολισμού της γλυκόζης, του λίπους και των πρωτεϊνών. Επομένως, μια αλλαγή στην ευαισθησία στην ινσουλίνη ως συνέπεια της χειρουργικής επέμβασης επηρεάζει ολόκληρο τον μεταβολισμό. Έχει ως αποτέλεσμα μεταβολή του μεταβολισμού της γλυκόζης με αυξημένη ηπατική παραγωγή γλυκόζης και μειωμένη περιφερική πρόσληψη που οδηγεί σε υπεργλυκαιμία. Επιπλέον, υπάρχει διάσπαση των πρωτεϊνών σε επίπεδο ολόκληρου του σώματος και των μυών. Αυτά είναι τα κύρια μεταβολικά χαρακτηριστικά της χειρουργικής απόκρισης στρες.

Η αυξημένη ενδογενής παραγωγή γλυκόζης συσχετίζεται με την αυξημένη διάσπαση των πρωτεϊνών και, πιο συγκεκριμένα, η διάσπαση σε αμινοξέα αποδείχθηκε ότι είναι άμεσα υπεύθυνη για την αύξηση της ηπατικής ενδογενούς παραγωγής γλυκόζης. Καθώς υπάρχει ισχυρή συσχέτιση μεταξύ αυτών των δύο μεταβολικών αλλαγών και του μετεγχειρητικού ποσοστού επιπλοκών, είναι εύλογο να υποθέσουμε ότι η χαμηλή ευαισθησία στην ινσουλίνη μπορεί να αντιπροσωπεύει τον κύριο παθογόνο μηχανισμό.

Αυτό το κεφάλαιο καλύπτει την παθοφυσιολογία του μεταβολισμού της γλυκόζης, της ινσουλίνης και των πρωτεϊνών και την κλινική συνάφεια με την ανάκαμψη. Επιπλέον, το κεφάλαιο διερευνά την εξασθενημένη απόκριση στο χειρουργικό στρες από τα διάφορα στοιχεία του ERAS.

Εικόνα 2 – Η ενδοκρινική απόκριση της γλυκόζης στο χειρουργικό στρες



## Μεταβολισμός γλυκόζης

### Η παθοφυσιολογία

Τα επίπεδα γλυκόζης στο πλάσμα νηστείας διατηρούνται κανονικά μεταξύ 3,3 και 6,4 mmol/L. Η διατήρηση της νορμογλυκαιμίας είναι το αποτέλεσμα μιας καλά ρυθμισμένης ισορροπίας της ηπατικής παραγωγής γλυκόζης και της πρόσληψης γλυκόζης από τους ιστούς. Το χειρουργικό στρες πυροδοτεί την απελευθέρωση αντιρυθμιστικών ορμονών (κατεχολαμίνες, γλυκαγόνη, κορτιζόλη, αυξητική ορμόνη) και προφλεγμονώδεις κυτοκίνες (παράγοντας νέκρωσης όγκου-άλφα [TNF-α], ιντερλευκίνες: IL-1, IL-6), που οδηγούν σε κατάσταση αντίστασης στην ινσουλίνη. Ως αποτέλεσμα, παρατηρούμε έναν διεγερμένο ρυθμό

παραγωγής γλυκόζης που συνοδεύεται από μειωμένη χρησιμοποίηση της γλυκόζης στο σώμα, προκαλώντας αύξηση της συγκέντρωσης γλυκόζης στο αίμα που κυκλοφορεί.

Η υπεργλυκαιμική απόκριση στη χειρουργική επέμβαση έχει αναγνωριστεί από καιρό ότι εξαρτάται από τον τύπο, τη σοβαρότητα και την έκταση του τραύματος των ιστών. Η μικρή χειρουργική επέμβαση δεν σχετίζεται με κλινικά σχετική αύξηση της γλυκόζης [17]. Ωστόσο, σε νηστικούς ασθενείς που υποβάλλονται σε εκλεκτικές ενδοπεριτοναϊκές επεμβάσεις, τα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα συνήθως αυξάνονται σε 7-10 mmol/L. Κατά την καρδιοχειρουργική, κυρίως λόγω των βαθιών φλεγμονωδών αλλοιώσεων που σχετίζεται με την καρδιοπνευμονική παράκαμψη, η διαταραχή της ομοιόστασης της γλυκόζης είναι σοβαρή, με τις τιμές γλυκόζης να ξεπερνούν συχνά τα 15 mmol/L σε μη διαβητικούς και 20 mmol/L σε διαβητικούς ασθενείς.

Αν και η επίδραση της χειρουργικής τεχνικής στον μεταβολισμό της γλυκόζης δεν έχει μελετηθεί ευρέως, οι λαπαροσκοπικές επεμβάσεις μπορεί να έχουν μικρότερο αντίκτυπο από την ανοιχτή προσέγγιση. Πιθανώς με τη μεσολάβηση της μείωσης της βλάβης των ιστών και της αναστολής των φλεγμονωδών αποκρίσεων, οι ασθενείς μετά από λαπαροσκοπική εκτομή του παχέος εντέρου εμφάνισαν καλύτερη χρήση γλυκόζης σε σύγκριση με τη λαπαροτομία [18].

Η επιλογή των αναισθητικών φαρμάκων είναι επίσης σημαντική. Ενώ τα ενδοφλέβια αναισθητικά, όπως η προποφόλη, φαίνεται να μην έχουν κανένα αποτέλεσμα, οι εισπνεόμενοι παράγοντες είναι ικανοί να εμποδίσουν την έκκριση ινσουλίνης στο πάγκρεας. Αντίθετα, τα οπιοειδή, ιδιαίτερα όταν χορηγούνται σε μεγάλες δόσεις, και οι νευραξονικές τεχνικές μετριάζουν την υπεργλυκαιμική απόκριση στη χειρουργική επέμβαση.

Η περιεγχειρητική χρήση κορτικοστεροειδών, ακόμη και σε μικρές δόσεις, για την πρόληψη της μετεγχειρητικής ναυτίας και εμέτου, καθώς και κατεχολαμινών, ενδοφλέβια φάρμακα, αραιωμένα σε 5% δεξτρόζη, προϊόντα αίματος<sup>1</sup> και παρεντερική σίτιση επιδεινώνουν την υπεργλυκαιμία, ακόμη και απουσία σακχαρώδους διαβήτη [19].

Υπάρχουν στοιχεία που υποδηλώνουν ότι ένας μεγάλος αριθμός ασθενών εμφανίζει μη φυσιολογική ομοιόσταση γλυκόζης πριν από την επέμβαση. Σε μια προοπτική μελέτη σε 500 ασθενείς που προσήλθαν για εκλεκτικές επεμβάσεις, το 26% των ασθενών που δεν είχαν διαγνωσθεί προηγουμένως εμφάνισαν επίπεδα γλυκόζης στο αίμα στο επίπεδο της γλυκόζης νηστείας ή στο εύρος των διαβητικών [20]. Μόνο το 10% των διαβητικών ασθενών σε αυτή τη μελέτη παρατήρησαν φυσιολογικό σάκχαρο στο αίμα πριν από την επέμβαση.

Εκτίμηση  
Η ακριβής, ακριβής και έγκαιρη μέτρηση της γλυκόζης στο αίμα είναι απαραίτητο στοιχείο της σύγχρονης περιεγχειρητικής φροντίδας. Η συγκέντρωση της γλυκόζης στο αίμα μπορεί να εκτιμηθεί χρησιμοποιώντας στους βαρέως πάσχοντες [21], καμία μελέτη δεν αφορούσε περιορισμούς και ακρίβεια των μετρητών σακχάρου κατά τη διάρκεια χειρουργικών

επεμβάσεων προκαλώντας τις πιο βαθιές αλλαγές στην ομοιόσταση της γλυκόζης. Ως εκ τούτου, όχι απροσδόκητα, δεν υπάρχουν σαφείς συστάσεις από τον Οργανισμό Τροφίμων και Φαρμάκων των ΗΠΑ (FDA) σχετικά με τις ειδικές απαιτήσεις ασφάλειας του γλυκόμετρου για ασθενείς που δικαιολογούν την ενδοφλέβια ινσουλινοθεραπεία περιεγχειρητικά.

### *Κλινική Συνάφεια*

Παραδοσιακά, η υπεργλυκαιμική απόκριση στη χειρουργική επέμβαση έχει θεωρηθεί ως προσαρμοστική και ευεργετική επειδή διασφαλίζει τη συνεχή παροχή γλυκόζης για ιστούς που εξαρτώνται από τη γλυκόζη, δηλαδή τον εγκέφαλο, τα ερυθροκύτταρα και τα κύτταρα του ανοσοποιητικού.

Ωστόσο, το χειρουργικό στρες πυροδοτεί την απελευθέρωση μεσολαβητών που, αφενός, αναστέλλουν την έκφραση της ινσουλινοεξαρτώμενης μεμβράνης μεταφοράς γλυκόζης *glut 4*, που εντοπίζεται κυρίως στο μυοκάρδιο και τους σκελετικούς μυς, και, αφετέρου, διεγείρουν την έκφραση των ανεξάρτητων από την ινσουλίνη μεμβρανών μεταφορέων γλυκόζης *glut 1*, *2* και *3*, οι οποίοι βρίσκονται στα κύτταρα του αίματος, το ενδοθήλιο και τον εγκέφαλο.

Καθώς τα κύτταρα που εξαρτώνται από την ινσουλίνη φαίνεται να προστατεύονται από την αντίσταση στην ινσουλίνη, το μεγαλύτερο μέρος της γλυκόζης που κυκλοφορεί εισέρχεται σε κύτταρα που δεν χρειάζονται ινσουλίνη για πρόσληψη με αποτέλεσμα κυτταρική υπερφόρτωση γλυκόζης. Μόλις εισέλθει στο κύτταρο, η γλυκόζη είτε γλυκοσυλιώνει μη ενζυματικά πρωτεΐνες όπως οι ανοσοσφαιρίνες και τις καθιστά δυσλειτουργικές είτε πηγαίνει σε γλυκόλυση. Αυτή η οδός δημιουργεί περίσσεια ριζών υπεροξειδίου, οι οποίες δεσμεύοντας το μονοξειδίο του αζώτου (NO) προάγουν το σχηματισμό υπεροξυνιτρικού άλατος που τελικά οδηγεί σε μιτοχονδριακή δυσλειτουργία και απόπτωση.

Ως εκ τούτου, ένας αυξανόμενος όγκος στοιχείων δείχνει ότι ακόμη και μέτριες αυξήσεις της γλυκόζης στο αίμα σχετίζονται με δυσμενή έκβαση μετά από χειρουργική επέμβαση [22]. Οι ασθενείς με καρδιαγγειακά, λοιμώδη και νευρολογικά προβλήματα φαίνεται να είναι ιδιαίτερα ευαίσθητοι.

Σε γενικούς χειρουργικούς θαλάμους, ασθενείς με συγκεντρώσεις γλυκόζης αίματος νηστείας πάνω από 7 mmol/L ή τυχαία επίπεδα γλυκόζης στο αίμα >11,1 mmol/L είχαν 18 φορές μεγαλύτερη ενδονοσοκομειακή θνησιμότητα, μεγαλύτερη παραμονή και μεγαλύτερο κίνδυνο λοίμωξη από τους ασθενείς που ήταν φυσιολογικά γλυκαιμικοί [23]. Η οξεία υπεργλυκαιμία έχει συνδεθεί με αυξημένη συχνότητα λοιμώξεων της χειρουργικής θέσης μετά από καρδιακές επεμβάσεις [24] και ολική αρθροπλαστική [22], απόρριψη αλλομοσχεύματος μετά από μεταμόσχευση νεφρού [25] και λειτουργική επιδείνωση μετά από αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια [26].

Η υπεργλυκαιμία πιθανώς συμβάλλει στην αυξημένη θνησιμότητα σε ασθενείς μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου [27], εγκεφαλικό επεισόδιο [28], ανοιχτή καρδιά και γενική χειρουργική επέμβαση [29]. Η οξεία υπεργλυκαιμία—μέσω του χειρισμού της δραστηριότητας της συνθάσης του μονοξειδίου του αζώτου και της οδού της αγγιοτενσίνης II—περιορίζει την αγγειακή αντιδραστικότητα και καταστέλλει το ανοσοποιητικό σύστημα απενεργοποιώντας τις ανοσοσφαιρίνες και αναστέλλοντας τη φαγοκυττάρωση των ουδετερόφιλων.

Οξείες αλλαγές στα επίπεδα γλυκόζης μπορεί να διευκολύνουν την ανάπτυξη μετατραυματικού χρόνιου πόνου. Σε ένα ζωικό μοντέλο χρόνιου μετα-ισχαιμικού πόνου, η υπεργλυκαιμία, τη στιγμή του τραυματισμού, αυξήθηκε, ενώ ο αυστηρός γλυκαιμικός έλεγχος μείωσε τη μηχανική και ψυχρή αλλοδυνία [30].

Πιο πρόσφατα στοιχεία, βασισμένα κυρίως σε μελέτες παρατήρησης, υποδεικνύουν ότι η περιεγχειρητική υπεργλυκαιμία μπορεί να αυξήσει τη συχνότητα του μετεγχειρητικού παραληρήματος και της γνωστικής δυσλειτουργίας σε ενήλικες [31]. Σε παιδιά που χειρουργήθηκαν για συγγενή καρδιακά προβλήματα, η μετεγχειρητική υπεργλυκαιμία δεν είχε καμία επίδραση στα νευροαναπτυξιακά αποτελέσματα μετά από 4 χρόνια [32].

Οι έντονες διακυμάνσεις της γλυκόζης στο αίμα μπορεί να είναι επιβλαβείς ανεξάρτητα από το απόλυτο επίπεδο γλυκόζης [33]. Τα αυξημένα μεγέθη των περιεγχειρητικών γλυκαιμικών αλλαγών σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε εκλεκτική χειρουργική επέμβαση στεφανιαίας παράκαμψης συσχετίστηκαν με μεγαλύτερο κίνδυνο κολπικής μαρμαρυγής και τη διάρκεια παραμονής στη μονάδα εντατικής θεραπείας (ΜΕΘ) [34].

Ωστόσο, δεν υπάρχει συνεπής ορισμός της γλυκαιμικής μεταβλητότητας και αρκετές μετρήσεις (π.χ. ο συντελεστής μεταβολής των επιπέδων γλυκόζης στο αίμα ή ο δείκτης γλυκαιμικής αστάθειας) έχουν χρησιμοποιηθεί σε κρίσιμες ασθένειες. Παραμένει επίσης ασαφές εάν οι διακυμάνσεις εντός του φυσιολογικού γλυκαιμικού εύρους ή οι περίοδοι σημαντικής υπο- και υπεργλυκαιμίας είναι προβληματικές.

Υπάρχουν στοιχεία που υποδηλώνουν ότι η ποιότητα του προεγχειρητικού γλυκαιμικού ελέγχου είναι κλινικά σημαντική. Τα αυξημένα επίπεδα της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης A στο πλάσμα (αιμοσφαιρίνη A1c), δείκτης ελέγχου της γλυκόζης τους προηγούμενους 3 μήνες, βρέθηκε ότι είναι προγνωστικά για επιπλοκές μετά από χειρουργική επέμβαση στην κοιλιά και την καρδιά [35]. Σε μη καρδιακούς, μη αγγειακούς ασθενείς, τα προεγχειρητικά επίπεδα γλυκόζης στο αίμα πάνω από 11,1 mmol L<sup>-1</sup> συσχετίστηκαν με 2,1 φορές υψηλότερο κίνδυνο σε 30 ημέρες θνησιμότητας από κάθε αιτία και 4 φορές υψηλότερο κίνδυνο καρδιαγγειακής θνησιμότητας 30 ημερών [36]. Σε μια μεγάλη ομάδα 61.536 διαδοχικών εκλεκτικών μη καρδιοχειρουργικών ασθενών, ο ανεπαρκής προεγχειρητικός γλυκαιμικός έλεγχος σχετιζόταν με δυσμενή ενδονοσοκομειακή έκβαση και θνητότητα 1 έτους [37]. Οι διαβητικοί ασθενείς που υποβλήθηκαν σε χειρουργική επέμβαση ανοιχτής καρδιάς με HbA1c > 6,5% είχαν μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης μείζονων επιπλοκών, έλαβαν

περισσότερα προϊόντα αίματος και πέρασαν περισσότερο χρόνο στη ΜΕΘ και στο νοσοκομείο από ότι οι μεταβολικά φυσιολογικοί ασθενείς [38].

## **Μεταβολισμός ινσουλίνης**

### *Η παθοφυσιολογία*

Η ινσουλίνη είναι η κύρια αναβολική ορμόνη στο ανθρώπινο σώμα. Αν και η ινσουλίνη αναγνωρίζεται περισσότερο για το ρόλο της στη ρύθμιση της ομοιόστασης της γλυκόζης, η ινσουλίνη παίζει καθοριστικό ρόλο στην προώθηση της πρωτεϊνοσύνθεσης και στην αναστολή της διάσπασης των πρωτεϊνών. Είναι λιγότερο γνωστό ότι η ινσουλίνη ασκεί μη μεταβολικές επιδράσεις, συμπεριλαμβανομένων αγγειοδιασταλτικών, αντιφλεγμονωδών, αντιοξειδωτικών, αντι-ινωδολυτικών και θετικών ινότροπων επιδράσεων με πιθανή κλινική επίδραση [39].

Η αντίσταση στην ινσουλίνη μπορεί να οριστεί ως οποιαδήποτε κατάσταση κατά την οποία μια φυσιολογική συγκέντρωση ινσουλίνης παράγει μια υποφυσιολογική βιολογική απόκριση. Αυτός ο γενικός όρος μπορεί να περιλαμβάνει καταστάσεις έλλειψης ευαισθησίας στην ινσουλίνη, μη ανταπόκρισης στην ινσουλίνη ή συνδυασμό και των δύο. Αν και οι όροι ευαισθησία στην ινσουλίνη και ανταπόκριση στην ινσουλίνη χρησιμοποιούνται συχνά εναλλακτικά, η διαφορά τους πηγάζει από την κλασική σιγμοειδική καμπύλη δόσης-απόκρισης της δράσης της ινσουλίνης [39]. Η ευαισθησία στην ινσουλίνη χαρακτηρίζεται από τη συγκέντρωση ινσουλίνης που απαιτείται για την επίτευξη της μισής μέγιστης βιολογικής απόκρισης, ενώ η ανταπόκριση στην ινσουλίνη ορίζεται από το μέγιστο αποτέλεσμα που επιτυγχάνεται. Επομένως, η μειωμένη ευαισθησία στην ινσουλίνη αντιπροσωπεύεται από μια μετατόπιση προς τα δεξιά στην καμπύλη απόκρισης δόσης ινσουλίνης και η μειωμένη ανταπόκριση αντιστοιχεί σε μείωση ύψους της καμπύλης.

Η σωστή χρήση αυτών των όρων είναι σημαντική επειδή αντικατοπτρίζουν διαφορετικά ελαττώματα στη δράση της ινσουλίνης: Η έλλειψη ευαισθησίας στην ινσουλίνη φαίνεται να εμπλέκεται περισσότερο σε αλλαγές σε επίπεδο προ-υποδοχέα και υποδοχέα, ενώ η μειωμένη ανταπόκριση σχετίζεται με ελαττώματα μετά τον υποδοχέα [39].

Όσον αφορά τον μεταβολισμό της γλυκόζης, οι χειρουργικοί ασθενείς θα πρέπει να ονομάζονται μη ευαίσθητοι στην ινσουλίνη επειδή η φυσιολογική γλυκόζη (= βιολογική απόκριση) μπορεί να επιτευχθεί χρησιμοποιώντας αρκετά μεγάλες ποσότητες ινσουλίνης. Το εάν υπάρχουν παρόμοιες σχέσεις σχετικά με τις φαρμακολογικές επιδράσεις της ινσουλίνης σε ανοσολογικές και καρδιαγγειακές παραμέτρους ή τον αντικαταβολικό της ρόλο στον μεταβολισμό των πρωτεϊνών μένει να μελετηθεί.

Μεγάλο μέρος της διαταραχής της λειτουργίας της ινσουλίνης μετά από χειρουργική επέμβαση μπορεί να εξηγηθεί από την επαγόμενη από το στρες απελευθέρωση



αντιρρυθμιστικών ορμονών. Αυτές οι ορμόνες ασκούν καταβολικά αποτελέσματα, είτε άμεσα είτε έμμεσα, αναστέλλοντας την έκκριση ινσουλίνης ή/και εξουδετερώνοντας την περιφερειακή της δράση. Η παρατηρούμενη συσχέτιση μεταξύ της χρονικής πορείας των περιεγχειρητικών συγκεντρώσεων ιντερλευκίνης 6 στο πλάσμα και της αντίστασης στην ινσουλίνη υποδηλώνει ότι εμπλέκονται και φλεγμονώδεις μεσολαβητές [40].

Η κύρια θέση για την επαγόμενη από χειρουργική επέμβαση αντίσταση στην ινσουλίνη είναι οι σκελετικοί μύες, επειδή αυτός είναι το πιο σημαντικό ποσοτικά όργανο για την πρόσληψη γλυκόζης με τη μεσολάβηση της ινσουλίνης. Το μέγεθος της αντίστασης στην ινσουλίνη ολόκληρου του σώματος είναι πιο έντονο την επομένη της επέμβασης (μείωση έως και 70%) και διαρκεί περίπου 3 εβδομάδες μετά από μη επιπλεγμένες εκλεκτικές επεμβάσεις στην κοιλιά. Έχει συνδεθεί κυρίως με την επεμβατική χειρουργική επέμβαση [41].

Άλλοι παράγοντες μπορεί επίσης να συμβάλλουν, όπως η διάρκεια του τραύματος, η ανάπαυση στο κρεβάτι και η ακινητοποίηση, ο τύπος αναισθησίας και αναλγησίας [37], η διατροφή και η προεγχειρητική νηστεία [42], η απώλεια αίματος, η φυσική κατάσταση, και μετεγχειρητική αποκατάσταση [43].

### *Εκτίμηση*

Το χρυσό πρότυπο για την αξιολόγηση της αντίστασης στην ινσουλίνη στον άνθρωπο είναι η τεχνική του υπερινσουλιναιμικού-νορμογλυκαιμικού σφιγκτήρα, σύμφωνα με την οποία η ινσουλίνη εγχέεται με σταθερό ρυθμό για να επιτευχθεί συγκέντρωση ινσουλίνης σε σταθερή κατάσταση πάνω από το επίπεδο νηστείας [44]. Με βάση συχνές μετρήσεις των επιπέδων γλυκόζης στο πλάσμα, η γλυκόζη εγχέεται ενδοφλεβίως σε μεταβλητούς ρυθμούς για τη διατήρηση της φυσιολογικής γλυκόζης. Δεδομένου ότι η ενδογενής παραγωγή γλυκόζης από το ήπαρ και τα νεφρά καταστέλλεται πλήρως, ο ρυθμός έγχυσης γλυκόζης (υπό συνθήκες σταθερής κατάστασης) αντανακλά τη διάθεση της γλυκόζης και είναι, επομένως, δείκτης περιφερειακής αντίστασης στην ινσουλίνη: Όσο μεγαλύτερος είναι ο ρυθμός έγχυσης γλυκόζης, τόσο πιο ευαίσθητο είναι το σώμα στην ινσουλίνη και το αντίστροφο.

Άλλοι δείκτες που χρησιμοποιούνται παραδοσιακά για τον ποσοτικό προσδιορισμό της ευαισθησίας στην ινσουλίνη σε ασθενείς, όπως ο δείκτης αξιολόγησης του μοντέλου ομοιόστασης (HOMA), ο ποσοτικός δείκτης ελέγχου ευαισθησίας στην ινσουλίνη (QUICKI) (και με βάση τα επίπεδα ινσουλίνης και γλυκόζης στο πλάσμα) ή από του στόματος/ Οι ενδοφλέβιες (IV) δοκιμές ανοχής γλυκόζης, έχουν δείξει ότι είναι μόνο φτωχοί δείκτες της λειτουργίας της ινσουλίνης.

Πρόσφατες παρατηρήσεις υποδηλώνουν ότι ο δείκτης μάζας σώματος (ΔΜΣ) και η ποιότητα του προεγχειρητικού γλυκαιμικού ελέγχου (αιμοσφαιρίνη A1c) μπορεί να είναι απλοί

προγνωστικοί παράγοντες της ευαισθησίας στην ινσουλίνη κατά τη διάρκεια μείζονος χειρουργικής επέμβασης [45].

### ***Κλινική Συνάφεια***

Μελέτες που πραγματοποιήθηκαν σε μια περίοδο 6 ετών στη Σουηδία στις αρχές της δεκαετίας του 1990 καταδεικνύουν μια σημαντική συσχέτιση μεταξύ του βαθμού της ευαισθησίας του ασθενούς στην ινσουλίνη την πρώτη μετεγχειρητική ημέρα και της διάρκειας παραμονής στο νοσοκομείο [40]. Πιο πρόσφατα αναφέρθηκε σημαντική συσχέτιση μεταξύ του μεγέθους της αντίστασης στην ινσουλίνη κατά τη διάρκεια της καρδιοχειρουργικής και της έκβασης [38]. Ανεξάρτητα από τη διαβητική κατάσταση του ασθενούς, για κάθε μείωση της διεγχειρητικής ευαισθησίας στην ινσουλίνη κατά 20%, ο κίνδυνος μιας σοβαρής επιπλοκής που περιλαμβάνει θνησιμότητα από κάθε αιτία, μυοκαρδιακή ανεπάρκεια που απαιτεί μηχανική υποστήριξη, εγκεφαλικό επεισόδιο, ανάγκη για αιμοκάθαρση και σοβαρή λοίμωξη (σοβαρή σήψη, πνευμονία που απαιτεί μηχανικό αερισμό, λοίμωξη βαθιάς πληγής στέρνου) υπερδιπλασιάστηκε μετά από χειρουργική επέμβαση ανοιχτής καρδιάς [38].

Αυτά τα ευρήματα υποστηρίζουν τον ισχυρισμό που είχε προηγουμένως διατυπωθεί ότι, περιεγχειρητικά, οι μεταβολές στην ομοιόσταση της γλυκόζης είναι καλύτεροι προγνωστικοί παράγοντες ανεπιθύμητων ενεργειών από την ίδια την παρουσία διαγνωσμένου ή ύποπτου σακχαρώδους διαβήτη. Η σχέση με το αποτέλεσμα της αντίστασης στην ινσουλίνη αντικατοπτρίζεται επίσης από τα προβλήματα που σχετίζονται με τα μεταβολικά της επακόλουθα, δηλαδή την υπεργλυκαιμία και την απώλεια πρωτεΐνης, τον «διαβήτη του τραυματισμού».

### ***Μεταβολισμός πρωτεϊνών***

#### ***Η παθοφυσιολογία***

Ο φυσιολογικός μεταβολισμός πρωτεϊνών χαρακτηρίζεται από μια ισορροπία μεταξύ αναβολικών και καταβολικών οδών. Το χειρουργικό στρες οδηγεί σε βιοχημικές και φυσιολογικές διαταραχές της νευροενδοκρινικής ομοιόστασης, συμπεριλαμβανομένης της διέγερσης του συμπαθητικού νευρικού συστήματος, της παρασυμπαθητικής καταστολής και της ενεργοποίησης του άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης[46].

Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την κινητοποίηση των υποστρωμάτων προκειμένου να βελτιωθεί η πιθανότητα επιβίωσης. Τα μεταβολικά μονοπάτια μετατοπίζονται από τον αναβολισμό στον καταβολισμό [47]. Τα αποθέματα πρωτεΐνης των σκελετικών μυών κινητοποιούνται για να παρέχουν αμινοξέα για δύο κύριους σκοπούς: πρώτον, τα αμινοξέα μπορούν να μετατραπούν σε γλυκόζη από το συκώτι ως πηγή ενέργειας κατά τη διάρκεια μιας

υπερμεταβολικής κατάστασης και δεύτερον, χρησιμεύουν ως υπόστρωμα για τη σύνθεση πρωτεϊνών με την πληγή και το συκώτι.

Τυπικά χαρακτηριστικά του καταβολισμού πρωτεϊνών είναι διεγερμένοι ρυθμοί διάσπασης πρωτεϊνών σε ολόκληρο το σώμα και οξειδωση αμινοξέων. Η σύνθεση των πρωτεϊνών πλάσματος οξείας φάσης που αναστρέφονται γρήγορα ρυθμίζεται επίσης προς τα πάνω. Ωστόσο, δεν είναι στον ίδιο βαθμό με τη διάσπαση των πρωτεϊνών, με αποτέλεσμα την καθαρή απώλεια της λειτουργικής και δομικής πρωτεΐνης του σώματος [48]. Οι μεταβολικά υγιείς ασθενείς χάνουν μεταξύ 40 g και 80 g αζώτου μετά από εκλεκτική χειρουργική επέμβαση στην κοιλιά, που ισοδυναμεί με 1,2-2,4 kg υγρού σκελετικού μυός [49]. Οι ασθενείς με εγκαύματα ή σήψη εμφανίζουν καθημερινές απώλειες έως και 800 g μυϊκής μάζας. Απώλεια πρωτεΐνης σε ασθενείς με ανθεκτικότητα στην ινσουλίνη, μετά από χειρουργική επέμβαση καρκίνου του παχέος εντέρου, έχει αποδειχθεί ότι είναι 50% μεγαλύτερη από ό,τι σε ασθενείς με φυσιολογική απόκριση στην ινσουλίνη [50]. Πιο πρόσφατες μελέτες υποδεικνύουν μια γραμμική σχέση μεταξύ της ευαισθησίας στην ινσουλίνη και της ισορροπίας των πρωτεϊνών σε ασθενείς που τρέφονται παρεντερικά και υποβάλλονται σε χειρουργική επέμβαση ανοιχτής καρδιάς [51].

Η μυϊκή καταστροφή εμφανίζεται νωρίς και γρήγορα κατά την πρώτη εβδομάδα της κρίσιμης νόσου και είναι πιο σοβαρή σε ασθενείς με πολυοργανική ανεπάρκεια. Η σημαντική μυϊκή αδυναμία και η σωματική αναπηρία μπορεί να επιμείνουν για περισσότερα από 5 χρόνια μετά από τραυματισμό και κρίσιμη ασθένεια [52].

Δεν υπάρχουν στοιχεία που να υποδεικνύουν ότι το μέγεθος των καταβολικών αλλαγών στους ηλικιωμένους ασθενείς διαφέρει από το μέγεθος των νεότερων ενηλίκων. Η ηλικία, ωστόσο, μπορεί να σχετίζεται με μειωμένη μυϊκή μάζα και μειωμένη ικανότητα χρήσης θρεπτικών συστατικών. Ως εκ τούτου, οι ηλικιωμένοι ασθενείς μπορεί να είναι πιο ευάλωτοι στον καταβολισμό πρωτεϊνών [53].

Υπάρχουν διαφορετικοί ρυθμοί πρόσληψης ή απελευθέρωσης αμινοξέων σε συγκεκριμένες τοπικές αγγειακές κλίνες. Κατά την οξεία φάση του τραυματισμού, αμινοξέα απελευθερώνονται από τους σκελετικούς μυς ως αποτέλεσμα της επιταχυνόμενης πρωτεόλυσης. Αυτά τα αμινοξέα εξάγονται από την κυκλοφορία του αίματος της σπλαχνικής κλίνης για ηπατική σύνθεση δομικών πρωτεϊνών, του πλάσματος και της οξείας φάσης.

Δύο αμινοξέα, η αλανίνη και η γλουταμίνη, αντιπροσωπεύουν περίπου το 50-75% του αζώτου αμινοξέων που απελευθερώνεται από τους σκελετικούς μύες, αν και αποτελούν μόνο το 6% της πρωτεΐνης στα αποθέματα μυών [54]. Η αλανίνη είναι ένας σημαντικός πρόδρομος της γλυκόζης και παρέχει έμμεσα αυτή την πηγή καυσίμου, η οποία είναι απαραίτητη για πολλούς βασικούς ιστούς. Η γλουταμίνη είναι ένα υπόστρωμα γλυκονεογένεσης, αλλά χρησιμεύει επίσης ως πρωτεύον υπόστρωμα για τα ανοσοκύτταρα και τα εντεροκύτταρα, συμμετέχει στην ομοιοστάση της οξέος-βάσης και χρησιμεύει ως πρόδρομος για τη

γλουταθειόνη, η οποία είναι ένα σημαντικό ενδοκυτταρικό αντιοξειδωτικό. Έχει υποθεθεί ότι οι απαιτήσεις των ιστών για γλουταμίνη μπορεί να υπερβαίνουν την ικανότητα του ιστού (ιδιαίτερα των σκελετικών μυών) να παράγει αυτό το αμινοξύ. Ως εκ τούτου, υπάρχει μια κατάσταση σχετικής ανεπάρκειας, που χαρακτηρίζεται από πτώση των συγκεντρώσεων γλουταμίνης τόσο στο πλάσμα όσο και στο διαμέρισμα των ιστών [55].

Η συγκέντρωση της λευκωματίνης στο πλάσμα, μιας λεγόμενης πρωτεΐνης αρνητικής οξείας φάσης, τυπικά μειώνεται ως απόκριση στο χειρουργικό στρες. Μελέτες που μετρούν το ρυθμό σύνθεσης της λευκωματίνης, Ωστόσο, παρέχετε περισσότερες πληροφορίες για τους υποκείμενους μηχανισμούς. Ενώ ο συνθετικός ρυθμός της λευκωματίνης μειώνεται κατά τη διάρκεια της χειρουργικής επέμβασης, ρυθμίζεται προς τα πάνω κατά την πρώιμη μετεγχειρητική περίοδο και επιστρέφει στις φυσιολογικές τιμές μόνο μετά από αρκετές εβδομάδες [56]. Η φυσιολογική σημασία της σύνθεσης λευκωματίνης και η ρύθμισή της σε ασθενείς που υποβάλλονται σε χειρουργική επέμβαση πρέπει να διερευνηθούν περαιτέρω. Ενώ υπό κανονικές συνθήκες, η αυξημένη διαθεσιμότητα αμινοξέων αντιπροσωπεύει σημαντικό ρυθμιστή της πρωτεϊνικής σύνθεσης, φαίνεται ότι σε μετεγχειρητικούς ασθενείς, άλλοι παράγοντες (φλεγμονή, ενδοκρινικό στρες και ηπατική λειτουργία) παίζουν επίσης σημαντικό ρόλο [57].

### *Ξεκούραση στο κρεβάτι και κόπωση*

Ο περιορισμός των ασθενών στο κρεβάτι για παρατεταμένη χρονική περίοδο προκαλεί μια σειρά μεταβολικών αποκρίσεων που μπορεί να είναι επιβλαβείς εάν δεν διορθωθούν. Τόσο η μυϊκή αδυναμία όσο και η ατροφία ξεκινούν μετά από μόνο 1 ημέρα ανάπαυσης στο κρεβάτι, με την έκταση να είναι μεγαλύτερη στους ηλικιωμένους [58].

### *Υποσιτισμένοι ασθενείς*

Οι υποσιτισμένοι ασθενείς με καρκίνο εμφανίζουν υψηλότερη νοσηρότητα και θνησιμότητα ως απόκριση στη χειρουργική θεραπεία, έχουν υψηλότερο ποσοστό επανεισδοχής στο νοσοκομείο και έχουν παρατεταμένη ανάρρωση σε σύγκριση με εκείνους που τρέφονται κανονικά [59]. Οι κλινικές μελέτες έκβασης υποδεικνύουν ότι οι σαρκοπενικοί ασθενείς ωφελούνται περισσότερο από τους κανονικούς τους από μια σύντομη πορεία ενδοφλέβιας διατροφής, ιδιαίτερα εάν ξεκινήσει πριν από τη χειρουργική επέμβαση [60]. Η ολική παρεντερική διατροφή σε καταβολικούς, εξαντλημένους ασθενείς με καρκίνο του γαστρεντερικού, μετά από τραύμα και κατά τη διάρκεια της σήψης, είχε ως αποτέλεσμα μεγαλύτερη μείωση του καθαρού καταβολισμού πρωτεϊνών από ό,τι σε μη εξαντλημένους ασθενείς [61].

Προκειμένου να αξιολογηθεί η αποτελεσματικότητα της διατροφικής υποστήριξης, η βασική καταβολική κατάσταση του ασθενούς πρέπει να ποσοτικοποιηθεί επειδή η σαρκοπενία σχετίζεται με τη μετεγχειρητική νοσηρότητα και θνησιμότητα [62]. Υπάρχει σημαντική συσχέτιση μεταξύ του βαθμού προεγχειρητικού καταβολισμού και της αναβολικής επίδρασης της διατροφής, με τους καταβολικούς ασθενείς να ωφελούνται περισσότερο. Αυτές οι πιο πρόσφατες παρατηρήσεις υποστηρίζουν την προηγούμενη επίδειξη ανώτερων αποτελεσμάτων σε υποσιτισμένους ασθενείς που τρέφονταν περιεγχειρητικά [63].

### **Εκτίμηση Καταβολισμού**

Πολλοί κλινικοί και βιοχημικοί δείκτες έχουν χρησιμοποιηθεί για τον χαρακτηρισμό της διατροφικής κατάστασης των χειρουργικών ασθενών, αλλά όλες οι τεχνικές έχουν περιορισμούς [64]. Οι μετρήσεις ανθρωπομετρίας και σύστασης σώματος πρέπει να αντιμετωπίζονται με προσοχή σε άτομα που είναι αφυδατωμένα ή/και έχουν οίδημα ή ασκίτη [63]. Οι πρωτεΐνες του ορού είναι παθοφυσιολογικοί δείκτες που επηρεάζονται από άλλους παράγοντες εκτός από τον υποσιτισμό ή τον καταβολισμό, όπως η φλεγμονή με ανακατανομή και αραίωση [65].

Η οικονομία πρωτεϊνών σε χειρουργικούς ασθενείς παραδοσιακά χαρακτηρίζεται από τη μέτρηση της ισορροπίας του αζώτου, δηλαδή τη διαφορά μεταξύ του αζώτου που εισέρχεται και εξέρχεται από το σώμα. Το άζωτο χάνεται κυρίως με τη μορφή ουρίας, η οποία αντιπροσωπεύει περίπου το 85% της απώλειας αζώτου στα ούρα. Αυτή η αναλογία, ωστόσο, έχει αποδειχθεί ότι ποικίλλει ευρέως. Λόγω της σταθερής σχέσης μεταξύ πρωτεΐνης και αζώτου (1 g πρωτεΐνης περιέχει 6,25 g αζώτου), η απέκκριση αζώτου στα ούρα έχει συνήθως αξιολογηθεί ως υποκατάστατος δείκτης απώλειας πρωτεΐνης σε ολόκληρο το σώμα. Ωστόσο, οι μετρήσεις απέκκρισης αζώτου στα ούρα δεν είναι σε θέση να απαντήσουν στο ερώτημα εάν η μυϊκή απώλεια είναι αποτέλεσμα αυξημένης πρωτεόλυσης, μειωμένης πρωτεϊνοσύνθεσης ή, απλά, έλλειψης κατάλληλης αναβολικής απόκρισης στη διατροφή. Επιπλέον, η κατακράτηση αζώτου μέσα στο σώμα και η υποεκτίμηση της απέκκρισης αζώτου στα ούρα και άλλες οδούς (κόπρανα, δέρμα, έκκριση πλεγμών) οδηγούν πάντα σε ψευδώς θετικές τιμές [66].

Οι μέθοδοι ανίχνευσης που χρησιμοποιούν αμινοξέα επισημασμένα με σταθερά ισότοπα ( $^2\text{H}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{13}\text{C}$ ) θεωρούνται η τεχνική εκλογής για την παγκόσμια αξιολόγηση του καταβολισμού στον άνθρωπο και τη σχέση του με την πρόσληψη πρωτεΐνης και ενέργειας [67]. Παρέχουν μια δυναμική εικόνα σχετικά με την κινητική της γλυκόζης και των αμινοξέων σε ολόκληρο το σώμα (διάσπαση πρωτεϊνών, οξειδωση και σύνθεση, παραγωγή και χρήση γλυκόζης) και το επίπεδο των ιστών οργάνων [68].

### *Κλινική Συσχέτιση*

Επειδή η πρωτεΐνη αντιπροσωπεύει δομικά και λειτουργικά συστατικά, η απώλεια άπαχου ιστού καθυστερεί την επούλωση του τραύματος, θέτει σε κίνδυνο την ανοσολογική λειτουργία και μειώνει τη μυϊκή δύναμη μετά την επέμβαση [69]. Η επακόλουθη μυϊκή αδυναμία παρατείνει τον μηχανικό αερισμό, αναστέλλει τον βήχα και εμποδίζει την κινητοποίηση, προκαλώντας έτσι νοσηρότητα και περιπλέκοντας την ανάρρωση [70]. Το χρονικό διάστημα για την επιστροφή της φυσιολογικής φυσιολογικής λειτουργίας μετά την έξοδο από το νοσοκομείο σχετίζεται με την έκταση της απώλειας αδύνατου σώματος κατά τη διάρκεια της νοσηλείας [71].

Σημαντική θνησιμότητα εμφανίζεται μετά την έξοδο των ασθενών σε κρίσιμη κατάσταση από τη ΜΕΘ και το νοσοκομείο [72]. Πολλοί από αυτούς τους θανάτους αποδίδονται σε απώλεια μυϊκής μάζας, ανεπαρκή σωματική δραστηριότητα, μυϊκή αδυναμία και αδυναμία κινητοποίησης.

### *Μεταβολική εξασθένηση της απόκρισης στο στρες*

Η παθοφυσιολογία της χειρουργικής απόκρισης στο στρες είναι πολυπαραγοντική και επομένως θεραπευτική πολλών μεταβολικών τρόπων και η χρήση τους με ολοκληρωμένο τρόπο ρυθμίζουν την περιεγχειρητική εγκαθίδρυση της κατάστασης στην αντίσταση στην ινσουλίνη, που ονομάζεται επίσης χαμηλή ευαισθησία στην ινσουλίνη.

### *Περιεγχειρητική Διατροφή*

Με τα επίπεδα ινσουλίνης της κατάστασης τροφοδοσίας αυξημένα, η αποθήκευση των υποστρωμάτων είναι διαθέσιμη και η ευαισθησία στην ινσουλίνη αυξάνεται εν αναμονή του εισερχόμενου στρες. Υπάρχουν επαρκείς ενδείξεις ότι το προεγχειρητικό ρόφημα υδατανθράκων αυξάνει την ευαισθησία στην ινσουλίνη πριν από τη χειρουργική επέμβαση και μειώνει την εγκαθίδρυση αντίστασης στην ινσουλίνη στη μετεγχειρητική κατάσταση [73]. Οι σύνθετοι υδατάνθρακες φαίνεται να έχουν μεγαλύτερη απόκριση έκκρισης ινσουλίνης, η οποία θα είχε έντονη επίδραση στην αναστολή της γλυκονογένεσης.

Το φυσιολογικό πλεονέκτημα της σίτισης σε περιόδους καταβολικού στρες είναι η διέγερση της παραγωγής ινσουλίνης, η οποία αναστέλλει τη διάσπαση των πρωτεϊνών και διευκολύνει την ενσωμάτωση των παρεχόμενων αμινοξέων στην πρωτεϊνοσύνθεση [74].

Ο αναβολισμός, ένα θετικό ισοζύγιο πρωτεϊνών σε ολόκληρο το σώμα, απαιτείται για τη βέλτιστη ανάρρωση του ασθενούς μετά την επέμβαση. Οι ασθενείς που υποβάλλονται σε μείζονα εκλεκτική χειρουργική επέμβαση παρουσιάζουν αρνητικό ισοζύγιο πρωτεϊνών σε ολόκληρο το σώμα, που δημιουργείται από αύξηση της πρωτεόλυσης, ήδη από την πρώτη μετεγχειρητική ημέρα [75]. Επομένως, ο πρωταρχικός στόχος της περιεγχειρητικής

διατροφικής φροντίδας είναι η παροχή πρωτεΐνης για την άμβλυνση του καταβολισμού, καθώς και η διατήρηση της νορμογλυκαιμίας, η επαρκής ενυδάτωση και η αποφυγή της νηστείας [87]. Ο βαθμός στον οποίο επιτυγχάνεται ο αναβολισμός εξαρτάται όχι μόνο από την παρεχόμενη ιατρική φροντίδα, συμπεριλαμβανομένου του ERAS, αλλά και από το χρονοδιάγραμμα, την οδό παράδοσης και τη σύνθεση των παρεχόμενων σχημάτων διατροφικής υποστήριξης.

### *Ινσουλινοθεραπεία*

Η ευαισθησία στην ινσουλίνη, αντί της ανταπόκρισης στην ινσουλίνη, μειώνεται καθ' όλη την περίοδο του χειρουργικού στρες, πιθανώς ως αποτέλεσμα της αυξημένης φλεγμονώδους απόκρισης που επηρεάζει τα κύτταρα στόχους της ινσουλίνης. Η ινσουλινοθεραπεία προτείνεται όταν χρειάζεται να διατηρηθεί η φυσιολογική γλυκαιμία και η ισορροπία πρωτεϊνών. Η περιεγχειρητική χορήγηση ινσουλίνης για τη διατήρηση της γλυκόζης στο αίμα μεταξύ 6 και 8 mmol/L συνιστάται προκειμένου να ξεπεραστεί η μετεγχειρητική αντίσταση στην ινσουλίνη και να βελτιωθεί η έκβαση [76].

### *Ελάχιστα Επεμβατική Χειρουργική*

Η ενεργοποίηση των φλεγμονωδών οδών που θα μπορούσαν να επηρεάσουν αρνητικά τη διαδικασία ανάρρωσης μπορεί να μειωθεί περιορίζοντας είτε το μέγεθος είτε τον προσανατολισμό της τομής. Οι ενδοσκοπικές τεχνικές περιορίζουν το μέγεθος της τομής και το τραύμα στο κοιλιακό τοίχωμα διασπώντας τις μυϊκές ίνες αντί να τις κόψουν. Η αλλαγή της τομής από κάθετη σε οριζόντια θα μπορούσε επίσης να μειώσει τον πόνο ως αποτέλεσμα της λιγότερης δερματικής θύλακες που εμπλέκονται στη μεταφορά των αλγογόνων σημάτων στο κεντρικό νευρικό σύστημα. Επιπλέον, η φλεγμονή μπορεί να μειωθεί ελαχιστοποιώντας τον χειρισμό των εσωτερικών οργάνων και την άμεση περιτοναϊκή κάκωση και απώλεια αίματος [77].

### *Νευρωνική απενεργοποίηση*

Η χορήγηση επισκληρίδιου και νωτιαίου τοπικού αναισθητικού που ξεκίνησε πριν από τη χειρουργική επέμβαση και διατηρήθηκε κατά τις πρώτες 48 ώρες μετά την επέμβαση (μόνο επισκληρίδιο) έχει αποδειχθεί ότι μειώνει την περιεγχειρητική αντίσταση στην ινσουλίνη, μετριάσει τη μείωση της πρωτεϊνικής σύνθεσης των μυών και την αύξηση της γλυκόζης στο αίμα, και διευκολύνουν την αναβολική δράση των αμινοξέων σε διαβητικούς τύπου 2 [78]. Η προσθήκη τροφής ενώ βρίσκεται σε νευρικό αποκλεισμό προάγει την πρωτεϊνοσύνθεση και βελτιώνει την μετεγχειρητική πρωτεϊνική ισορροπία.

### *Διατήρηση Διεγχειρητικής Νορμοθερμίας*

Η διατήρηση νορμοθερμικών ασθενών κατά τη διάρκεια της χειρουργικής επέμβασης έχει αποδειχθεί ότι μειώνει την περιεγχειρητική απελευθέρωση κατεχολαμινών και μειώνει την απώλεια αζώτου του σώματος [79]. Αν και δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με τη μεταβολική επίδραση της νορμοθερμίας στην ευαισθησία στην ινσουλίνη, είναι εύλογο να συσχετιστεί μηχανιστικά η διαδικασία απώλειας πρωτεϊνών με βελτιωμένη ευαισθησία στην ινσουλίνη.

### *Φυσική Δραστηριότητα και Κινητοποίηση*

Η μακροχρόνια ανάπαυση στο κρεβάτι και η καθιστική δραστηριότητα προκαλούν σημαντικές αλλαγές στο μεταβολισμό της γλυκόζης και των πρωτεϊνών [80]. Δύο εβδομάδες ακινητοποίησης άκρου έχει αποδειχθεί ότι μειώνει την άλιπη μάζα του τετρακέφαλου κατά σχεδόν 5% και τη δύναμη κατά 25% και μειώνει την περιφερική ευαισθησία στην ινσουλίνη [81].

Οι ηλικιωμένοι και οι αδύναμοι ασθενείς είναι ιδιαίτερα ευάλωτοι, καθώς η απώλεια μυϊκής μάζας επηρεάζει τη λειτουργική τους δύναμη και τη λειτουργική τους ικανότητα [82]. Υπάρχουν επαρκείς ενδείξεις ότι η άσκηση βελτιώνει το μεταβολισμό της γλυκόζης και ιδιαίτερα την ευαισθησία στην ινσουλίνη. Αυτό είναι ιδιαίτερα εμφανές σε διαβητικούς ασθενείς. Το αναβολικό αποτέλεσμα της προπόνησης μπορεί να ενισχυθεί με επαρκή πρόσληψη αμινοξέων. Η κινητοποίηση μετά την επέμβαση θα πρέπει επομένως να θεωρείται σημαντικός παράγοντας για την επίτευξη αναβολισμού, και αυτό μπορεί να διευκολυνθεί με επαρκή αναλγησία.

### **Συμπεράσματα**

Ενώ γνωρίζουμε τις επιπτώσεις της χαμηλής ευαισθησίας στην ινσουλίνη που σχετίζεται με τη χειρουργική επέμβαση στον μεταβολισμό του σώματος, η σύνδεση μεταξύ φυσιολογικών και κλινικών αποτελεσμάτων δεν αποδεικνύεται πάντα. Πρέπει να διευκρινιστεί ο σχετικός ρόλος των διαφορετικών παθογόνων μηχανισμών στην ανάπτυξη μετεγχειρητικής αντίστασης στην ινσουλίνη που οδηγεί σε υψηλότερη νοσηρότητα. Ας ελπίσουμε ότι αυτό μπορεί να οδηγήσει σε καλύτερη κατανόηση και μελλοντικές θεραπευτικές στρατηγικές. Αυτό σημαίνει ότι χρειάζεται να γίνει περισσότερη δουλειά για να καλυφθούν τα κενά μεταξύ αυτού που γνωρίζουμε και αυτού που κάνουμε στην κλινική πράξη. Οι ασθενείς θα είναι αυτοί που θα κερδίσουν από αυτές τις προόδους στην έρευνα και την κλινική φροντίδα.



### 3. Προεγχειρητική προετοιμασία

#### Προεγχειρητική νηστεία και θεραπεία με υδατάνθρακες

Παρά τις συνεχείς βελτιώσεις στον τομέα της ιατρικής επιστήμης, η νοσηρότητα εξακολουθεί να είναι υψηλή μετά από σοβαρές χειρουργικές επεμβάσεις. Ο κίνδυνος μετεγχειρητικών επιπλοκών μετά από μεγάλη χειρουργική επέμβαση καθορίζεται όχι μόνο από χειρουργικές ή αναισθητικές τεχνικές αλλά και από αλλαγές στο μεταβολισμό. Αυτές οι μεταβολικές αλλαγές οδηγούν σε αυξημένο καταβολισμό, αυξάνοντας σημαντικά τον κίνδυνο μετεγχειρητικών επιπλοκών καθώς και εξασθενημένα μακροπρόθεσμα αποτελέσματα. Η χορήγηση προεγχειρητικών από του στόματος υγρών πλούσια σε υδατάνθρακες, αποφεύγοντας έτσι την προεγχειρητική νηστεία, έχει αποδειχθεί ότι μετριάζει αυτές τις μεταβολικές αλλαγές. Συζητάμε τα διαθέσιμα στοιχεία που υποστηρίζουν τη χρήση προεγχειρητικών από του στόματος υδατανθράκων και πώς αυτή η θεραπεία μειώνει την απόκριση στο χειρουργικό στρες και κατά συνέπεια βελτιώνει τα κλινικά αποτελέσματα.

Η εκλεκτική χειρουργική επέμβαση, καθώς και άλλοι τύποι ιστικού τραύματος, προκαλούν απελευθέρωση προφλεγμονωδών κυτοκινών καθώς και καταβολικών ορμονών (ορμόνες του στρες)[1]. Αυτή η καταβολική απόκριση έχει ως αποτέλεσμα την απελευθέρωση αμινοξέων από τη διάσπαση των πρωτεϊνών και τα ελεύθερα λιπαρά οξέα καθώς και την εξάντληση των αποθεμάτων γλυκογόνου. Η αντίσταση στην ινσουλίνη είναι ένα σημαντικό χαρακτηριστικό αυτής της αλλαγής του μεταβολισμού λόγω των μειωμένων αναβολικών επιδράσεων της ινσουλίνης [83]. Αν και η υπεργλυκαιμία είναι μια ευρέως γνωστή εκδήλωση της αντίστασης στην ινσουλίνη, εμφανίζονται σημαντικές βλάβες στις επιδράσεις της ινσουλίνης στον μεταβολισμό των πρωτεϊνών και του λίπους. Υπό αυτές τις συνθήκες, μόνο η χορήγηση εξωγενούς ινσουλίνης επιτρέπει την ομαλοποίηση του μεταβολισμού της γλυκόζης, των πρωτεϊνών και του λίπους, όπως αποδείχθηκε προηγουμένως [84].

Η ολονύκτια νηστεία πριν από το χειρουργείο είναι μια παλιά παράδοση, που βασίζεται στον υποτιθέμενο κίνδυνο εισρόφησης κατά τη διάρκεια της αναισθησίας. Από τη δεκαετία του 1980, λόγω σαφών στοιχείων από ελεγχόμενες δοκιμές, αρκετές χώρες έχουν υιοθετήσει νέες κλινικές συνήθειες για ασθενείς που υποβάλλονται σε προαιρετική χειρουργική επέμβαση, επιτρέποντας την πρόσληψη διαυγών υγρών όπως νερό, τσάι, καφές και καθαρός χυμός όχι νωρίτερα από 2 ώρες πριν από την έναρξη της αναισθησίας[85].

Η έννοια της αποφυγής της προεγχειρητικής νηστείας αξιολογήθηκε αρχικά χρησιμοποιώντας ενδοφλέβιες εγχύσεις γλυκόζης 20% σε αρκετές κλινικές μελέτες που αφορούσαν ασθενείς που υποβλήθηκαν σε διαφορετικούς τύπους χειρουργικής επέμβασης προκειμένου να μεταβούν από την κατάσταση νηστείας στην κατάσταση σίτισης. Σε μια

τυχαίοποιημένη δοκιμή στην ανοιχτή εκλεκτική χολοκυστεκτομή, η μετεγχειρητική αντίσταση στην ινσουλίνη μειώθηκε κατά 50% στους εσωτερικούς ασθενείς που έλαβαν ενδοφλέβια (IV) γλυκόζη (5 mg/kg/min κατά τη διάρκεια της νύχτας), σε σύγκριση με ασθενείς που υποβλήθηκαν στην ίδια χειρουργική επέμβαση μετά από ολονύκτια νηστεία [86].

Προκειμένου να διεγερθεί μια απόκριση ινσουλίνης και να αλλάξει ο μεταβολισμός από κατάσταση νηστείας σε κατάσταση μη νηστείας προεγχειρητικά, χωρίς να αυξηθεί ο κίνδυνος αναρρόφησης, αναπτύχθηκε ένα ρόφημα πλούσιο σε υδατάνθρακες με χαμηλή ωσμωτικότητα (μαλτοδεξτρίνη) για την ενίσχυση της γαστρικής κένωσης. 400 ml [200 kcal], 240 mOsm/l, 12,6% υδατάνθρακες, Nutricia preOp®). Το προεγχειρητικό ρόφημα διεγείρει μια ικανοποιητική απόκριση ινσουλίνης, παρόμοια με αυτή μετά από ένα κανονικό γεύμα. Σπινθηρογραφικές μελέτες σε υγιή άτομα καθώς και σε ασθενείς το πρωί πριν από την εκλεκτική χειρουργική επέμβαση έδειξαν ότι το ρόφημα εκκενώθηκε πλήρως από το στομάχι εντός 90 λεπτών μετά τη λήψη [87].

### *Πως δρουν οι υδατάνθρακες?*

Οι φλεγμονώδεις οδοί στους σκελετικούς μυς [88] καθώς και στον λιπώδη ιστό ενεργοποιούνται από το χειρουργικό στρες και αναφέρθηκε μια σχέση μεταξύ των επιπέδων ιντερλευκίνης-6 (IL-6) και της μετεγχειρητικής αντίστασης στην ινσουλίνη [89]. Είναι επομένως πιθανό ότι το POC μπορεί επίσης να μειώσει τη φλεγμονώδη απόκριση στη χειρουργική επέμβαση. Επιπλέον, η χειρουργική επέμβαση μειώνει τις επιδράσεις της ινσουλίνης στη δραστηριότητα της συνθάσης του γλυκογόνου και στη μετατόπιση του GLUT4 [88]. Επιπλέον, μειωμένη φλεγμονή όπως αντανακλάται από χαμηλότερα μετεγχειρητικά επίπεδα IL-6 και C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP) και βελτιωμένη μετεγχειρητική ανοσολογική απόκριση έχουν αναφερθεί μετά τη χορήγηση POC σε σύγκριση με μετά από προεγχειρητική νηστεία ή εικονικό φάρμακο διοίκηση [90, 91]. Σε άλλες κλινικές μελέτες σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε χειρουργική επέμβαση παχέος εντέρου, φάνηκε ότι η βελτιωμένη ευαισθησία στην ινσουλίνη μετά από POC συσχετίστηκε με αυξημένα επίπεδα ελεύθερου αυξητικού παράγοντα 1 που μοιάζει με ινσουλίνη (IGF-1) (που έχει αποδεδειγμένα αποτελέσματα παρόμοια με την ινσουλίνη), σε αυξημένη πρωτεόλυση της κύριας πρωτεΐνης φορέα του IGF-1 (IGFBP-3) [92, 93].

Οι επιδράσεις της φόρτισης με υδατάνθρακες προεγχειρητικά αξιολογήθηκαν σε μια πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση της Cochrane [94]. Με βάση 27 δοκιμές που αφορούσαν 1976 ασθενείς, συνήχθη το συμπέρασμα ότι η POC εκτός από τη μειωμένη μετεγχειρητική αντίσταση στην ινσουλίνη μείωσε επίσης ελαφρώς αλλά σημαντικά την παραμονή στο νοσοκομείο σε όλους τους ασθενείς (μέση διαφορά [MD] -0,30, 95% CI -0,56 έως -0,04). Δεδομένου ότι πολλές συμπεριλαμβανόμενες μελέτες πραγματοποιήθηκαν σε μικρές

χειρουργικές επεμβάσεις με σύντομη παραμονή στο νοσοκομείο, η επίδραση των υδατανθράκων στην παραμονή στο νοσοκομείο και οι επιπλοκές σε αυτήν την ανασκόπηση του Cochrane αξιολογήθηκαν ξεχωριστά σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε χειρουργικές επεμβάσεις με εκτιμώμενη παραμονή στο νοσοκομείο περισσότερες από 2 ημέρες - όπως π.χ. για μείζονα χειρουργική επέμβαση κοιλίας. Αυτή η ομάδα ασθενών παρουσίασε σημαντικά μικρότερη παραμονή στο νοσοκομείο κατά 1.66 ημέρες χωρίς να επηρεάσει τις μετεγχειρητικές επιπλοκές και χωρίς να σημειωθούν περιστατικά εισρόφησης σε κάποια από τις κλινικές μελέτες.

Τα βελτιωμένα αποτελέσματα από το την προεγχειρητική φόρτιση με υδατάνθρακες (ως σημαντικός παράγοντας πρόβλεψης μικρότερης παραμονής στο νοσοκομείο) επιβεβαιώθηκαν επίσης σε μια μεγάλη πολυκεντρική μελέτη χρησιμοποιώντας τη βάση δεδομένων ERAS® Society [6].

Ενώ τα στοιχεία για την κλινική αποτελεσματικότητα του POC εξακολουθούν να είναι αδύναμα, ένας μεγάλος αριθμός μελετών υποδεικνύει ότι το POC παίζει σημαντικό ρόλο στην άμβλυνση της απόκρισης στο μετεγχειρητικό στρες. Οι μελέτες κοόρτης δείχνουν ότι το POC συμβάλλει στη βελτίωση των αποτελεσμάτων των ασθενών στη χειρουργική επέμβαση ERAS. Ως εκ τούτου, το POC συνιστάται τόσο στις κατευθυντήριες γραμμές της ERAS® Society [95] όσο και στις κατευθυντήριες γραμμές που εκδίδονται από διάφορες εταιρείες αναισθησιολόγων [96].

## **Προεγχειρητική Εκπαίδευση Ασθενούς**

Υπάρχουν διάφοροι λόγοι για τους οποίους χρειάζεται να πραγματοποιηθεί προεγχειρητική εκπαίδευση και αυτοί θα εξεταστούν εν συντομία. Βασικό συστατικό του προγράμματος ενισχυμένης αποκατάστασης μετά από χειρουργική επέμβαση (ERAS) είναι η προεγχειρητική προετοιμασία των ασθενών [97]. Αυτό περιλαμβάνει φυσιολογική βελτιστοποίηση όπως περιγράφεται στα προγράμματα προκαταρκτικής και «κατάλληλης για χειρουργική επέμβαση» [98] και επίσης παροχή ψυχολογικής υποστήριξης και κατάλληλων πληροφοριών για να διασφαλιστεί ότι οι ασθενείς έχουν πλήρη επίγνωση των στόχων ανάρρωσής τους και ότι ενθαρρύνονται να αποτελούν αναπόσπαστο μέρος των δική ανάκτηση. Η βιβλιογραφία περιγράφει τα βασικά οφέλη της προεγχειρητικής εκπαίδευσης, τα οποία περιλαμβάνουν:

- Μειωμένο άγχος [40]
- Λιγότερος πόνος [99]

- Συμμόρφωση του ασθενούς στην οδό ERAS, με αποτέλεσμα μείωση στα ποσοστά επιπλοκών [100]
- Βελτιωμένη ικανοποίηση [73]
- Βελτιωμένα αποτελέσματα [101]

Ενημερώνοντας τους ασθενείς για τη χειρουργική τους επέμβαση και την αναμενόμενη ανάρρωσή τους με περισσότερες λεπτομέρειες, οι ασθενείς θα πρέπει να αισθάνονται πιο ενημερωμένοι και ικανοί να συνεισφέρουν στην πορεία ανάρρωσής τους, καθώς θα έχουν συμμετάσχει στον καθορισμό ρεαλιστικών στόχων με την κλινική ομάδα. Η προεγχειρητική εκπαίδευση επιτρέπει στους ασθενείς να συμμορφώνονται καλύτερα με την οδό ERAS, μειώνοντας έτσι τις επιπλοκές και βελτιώνοντας τα αποτελέσματα όπως η μείωση της διάρκειας παραμονής στο νοσοκομείο [102, 103].

Οι ασθενείς και οι οικογένειές τους πρέπει να έχουν συνεπή πληροφόρηση από όλα τα μέλη της διεπιστημονικής ομάδας - από τον χειρουργό μέχρι τους νοσηλευτές προεκτίμησης και το προσωπικό του θαλάμου - ειδικά όταν θέτουν καθημερινούς στόχους και ρεαλιστικές προσδοκίες για τη χειρουργική αποκατάσταση και τον επακόλουθο προγραμματισμό εξιτηρίου. Μία από τις επικρίσεις που έχουν αναφέρει οι ασθενείς και οι οικογένειές τους είναι ότι παρέχονται αντικρουόμενες πληροφορίες, οι οποίες μπορεί να είναι απογοητευτικές και αντιπαραγωγικές [104].

Ένα άλλο βασικό συστατικό της προεγχειρητικής εκπαίδευσης είναι η κατάρριψη των «μύθων» που περιβάλλουν την ανάρρωση μετά την επέμβαση. Πολλοί ασθενείς είτε έχουν χειρουργηθεί μόνοι τους είτε γνωρίζουν κάποιον που το έχει κάνει. Αυτό συχνά οδηγεί σε προσδοκίες που ΔΕΝ είναι ρεαλιστικές.

Το σκεπτικό για την προεγχειρητική εκπαίδευση είναι η ανάγκη παροχής βασικών, συνεπών πληροφοριών, αν και αυτό μπορεί να ποικίλλει ανάλογα με τις ανάγκες του ασθενούς, όπως η αδυναμία και η γνωστική κατάσταση. Τα στοιχεία υποδεικνύουν ότι υπάρχει διαφορά 2 ημερών μεταξύ των ασθενών που είναι λειτουργικά ικανοί για εξιτήριο και αυτοί που πηγαίνουν πραγματικά στο σπίτι, παρά τη βιβλιογραφία που περιγράφει πιθανή μείωση των καθυστερημένων εξιτηρίων έως και 50% εάν εφαρμοστούν οι αρχές ERAS [105].

Επομένως, μπορεί να φανεί ότι η προεγχειρητική εκπαίδευση πρέπει να μειώσει τις καθυστερημένες εξιτήριο καθορίζοντας κατάλληλα το σχέδιο αποκατάστασης των ασθενών, όπως οι κοινωνικές συνθήκες. π.χ., εάν ένας ασθενής πληροί τα κριτήρια εξιτηρίου αλλά δεν έχει υποστήριξη στο σπίτι, μπορεί να μην είναι σκόπιμο να εξέλθει ο ασθενής εκείνη τη στιγμή. Αυτή η έλλειψη εμπιστοσύνης του προσωπικού, των ασθενών ή των συγγενών μπορεί να αποφευχθεί διασφαλίζοντας ότι παρέχεται προεγχειρητική εκπαίδευση που θα επιτρέπει στους ασθενείς να έχουν την προσδοκία να επιστρέψουν στο σπίτι μόλις πληρούν τα κριτήρια εξιτηρίου που έχει ορίσει η κλινική ομάδα.

Αν και φαίνεται να είναι ένα επεισόδιο υγειονομικής περιθάλψης έντασης εργασίας και δεν είναι χωρίς προκλήσεις, η προεγχειρητική εκπαίδευση αποτελεί ουσιαστικό μέρος της βελτιωμένης οδού ανάκαμψης και συνδέεται δυναμικά με την οικονομική εξοικονόμηση και τα οφέλη των ασθενών. Έτσι, η προεγχειρητική εκπαίδευση του ασθενούς μπορεί να θεωρηθεί ως μια πτυχή της προεγχειρητικής προετοιμασίας για την ενισχυμένη οδό ανάρρωσης, με την εκπαίδευση να παρέχεται σε μια σειρά θεμάτων συμπεριλαμβανομένης της χειρουργικής διαδικασίας παράλληλα με τους προεγχειρητικούς και μετεγχειρητικούς στόχους.

### Εικόνα 3 – Παράδειγμα από το ενημερωτικό φυλλάδιο των ασθενών

## Εισαγωγή

Μετά την εισαγωγή σας στο νοσοκομείο για την γυναικολογική σας επέμβαση ένα μέλος της ομάδας της ομάδας ιατρών του τμήματος της γυναικολογικής ογκολογίας θα σας συναντήσει με σκοπό να σας εξηγήσει τα πλεονεκτήματα του προγράμματος στην ταχύτερη μετεγχειρητική ανάρρωση.

Το παρόν φυλλάδιο παρέχεται για την καλύτερη ενημέρωση και προετοιμασία για χειρουργική επέμβαση, με σκοπό να έχετε ενεργό ρόλο στην ανάρρωσή σας και να σας βοηθήσει να θέσετε καθημερινούς στόχους στην περιεγχειρητική σας περίοδο.

### Προετοιμασία για το χειρουργείο σας(πριν το χειρουργείο)

Η **άσκηση** θα βοηθήσει στην προετοιμασία του σώματός σας ούτως ώστε να βρίσκεται στην καλύτερη κατάσταση πριν από το χειρουργείο. Σε περίπτωση που ήδη **γυμνάζεσ**, συνεχίστε την άσκησή σας. Σε περίπτωση που δεν γυμνάζεστε, μπορείτε να ξεκινήσετε **ελαφριά άσκηση** κατά τη διάρκεια της ημέρας.

- Η άσκηση δεν είναι απαραίτητο να είναι εξουθενωτική για να ωφελεί τον οργανισμό. Έτσι, ένα δεκαπεντάλεπτο περπάτημα την ημέρα είναι πιο ωφέλιμο από το να μην γυμνάζεστε καθόλου.
- Στο παρόν φυλλάδιο υπάρχει κεφάλαιο άσκηση και τί πρέπει να κάνετε μετά το χειρουργείο σας.
- Σας συνιστούμε να σταματήσετε τελείως το κάπνισμα πριν το χειρουργείο, καθώς έτσι θα μειωθεί ο κίνδυνος επιπλοκών από τους πνεύμονες μετά το χειρουργείο.
- Μην καταναλώνετε αλκοόλ 24 ώρες πριν το χειρουργείο.
- Θυμηθείτε να οργανώσετε την μεταφορά σας στο σπίτι.



## Περιεγχειρητική βελτιστοποίηση της κατάστασης του ασθενούς

### Υποσιτισμός

Ο υποσιτισμός είναι μια κατάσταση που προκύπτει από σχετική έλλειψη πρόσληψης ή πρόσληψης θρεπτικών ουσιών, συνήθως θερμίδων πρωτεϊνών, που οδηγεί σε μεταβολή της σύστασης του σώματος και της κυτταρικής μάζας του σώματος, οδηγώντας με τη σειρά του σε μειωμένη σωματική και πνευματική λειτουργία και πτωχή εξέλιξη λόγω της νόσου [106].

Στο πλαίσιο της χειρουργικής παθοφυσιολογίας, η ασθένεια προκαλεί υποσιτισμό μέσω δύο βασικών μηχανισμών. Πολλές ασθένειες βλάπτουν άμεσα τη γαστρεντερική λειτουργία, μέσω απόφραξης από μηχανική στένωση των κοίλων σπλάχνων, διαταραχών των πεπτικών μηχανισμών, φλεγμονής του γαστρεντερικού βλεννογόνου και άλλων μηχανισμών. Εναλλακτικά, ο επιταχυνόμενος καταβολισμός των ιστών λόγω χρόνιας συστηματικής φλεγμονής (π.χ. καρκινική καχεξία) προκαλεί υποσιτισμό παρά την αμετάβλητη διατροφική πρόσληψη και πρόσληψη.

Στην πράξη, πολλές χειρουργικές ασθένειες προκαλούν υποσιτισμό και μέσω αυτών των κύριων διαδικασιών. Είναι επομένως σημαντικό να λάβετε υπόψη και τις δύο αυτές αιτιολογίες κατά τη βελτιστοποίηση των ασθενών, έτσι ώστε τόσο η παροχή διατροφής όσο και τυχόν πηγές συστηματικής φλεγμονής να βελτιστοποιούνται στο μέγιστο δυνατό βαθμό. Για παράδειγμα, σε προχωρημένη νόσο του Crohn, τα αποστήματα πρέπει να αντιμετωπίζονται παράλληλα με διατροφική υποστήριξη· διαφορετικά η κοιλιακή σήψη θα αποτρέψει το θετικό καθαρό ισοζύγιο θερμίδων και αζώτου [107].

Εάν η επέμβαση μπορεί να καθυστερήσει αρκετές εβδομάδες, μπορεί να εξεταστεί η παραπομπή σε διαιτολόγο για επίσημη διατροφική αξιολόγηση, διατροφική παρέμβαση και παρακολούθηση των αλλαγών. Η ειδική ελάχιστη απαίτηση πρωτεΐνης για ενήλικες ασθενείς χωρίς στρες περιλαμβάνει 1,2–2 γραμμάρια πρωτεΐνης/κιλό/ημέρα, που μεταφράζεται σε 84–140 γραμμάρια πρωτεΐνης την ημέρα για έναν ενήλικα 70 κιλών.

Ωστόσο, σε πολλές περιπτώσεις η χειρουργική ομάδα πρέπει να ξεκινήσει αμέσως διατροφική υποστήριξη στον ασθενή που διαπιστώθηκε ότι διατρέχει κίνδυνο υποσιτισμού κατά τον προληπτικό έλεγχο, καθώς η επέμβαση δεν μπορεί να καθυστερήσει για κλινικούς λόγους. Είναι επομένως σημαντικό οι χειρουργοί να διαμορφώνουν στρατηγικές για διατροφική υποστήριξη στα πιο κοινά κλινικά σενάρια που αντιμετωπίζουν. Τα κοινά τέτοια σενάρια μπορεί να χαρακτηρίζονται από διαφορετικούς χρόνους χειρουργικής επέμβασης και

διαφορετική ασφάλεια και αποτελεσματικότητα της στοματικής ή εντερικής διατροφικής υποστήριξης σε διαφορετικές καταστάσεις ασθένειας.

Η παρεντερική διατροφή απαιτεί τυπικά τουλάχιστον ημερήσια εισαγωγή στο νοσοκομείο και σχετίζεται με σαφώς καθορισμένους κινδύνους που σχετίζονται με την πρόσβαση (π.χ. σηψαιμία, εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση) και τη μεταβολική ανοχή (π. Για αυτούς τους λόγους, η προεγχειρητική παρεντερική διατροφική υποστήριξη θα πρέπει να προορίζεται για ασθενείς με αντένδειξη για από του στόματος δίαιτα ή διατροφική υποστήριξη από το στόμα, όχι σπάνια σε γαστρεντερικές και ορθοκολικές χειρουργικές παθήσεις.

Για τους περισσότερους ασθενείς με προεγχειρητικό υποσιτισμό, είναι εφικτή η αποτελεσματική από του στόματος δίαιτα και η διατροφική υποστήριξη. Ωστόσο, οι ενδείξεις ότι η προεγχειρητική στοματική διατροφική υποστήριξη βελτιώνει τα αποτελέσματα σε υποσιτιζόμενους χειρουργικούς ασθενείς είναι περιορισμένες. Μια πρόσφατη τυχαίοποιημένη δοκιμή έδειξε ότι, μεταξύ ασθενών με απώλεια βάρους με καρκίνο του παχέος εντέρου, η χορήγηση από του στόματος συμπληρώματος διατροφής για διάμεσο 8 ημέρες συσχετίστηκε με μειωμένη προεγχειρητική απώλεια βάρους και μειωμένη συχνότητα εμφάνισης μολυσματικών επιπλοκών[108].

### *Παχυσαρκία*

Είναι καλά τεκμηριωμένο ότι ο ΔΜΣ συσχετίζεται άμεσα με δυσμενή μετεγχειρητικά αποτελέσματα. Πολλοί θα υποστήριζαν ότι η προεγχειρητική απώλεια βάρους είναι δύσκολο να επιτευχθεί. Ωστόσο, για ορισμένες εκλεκτικές επεμβάσεις, τα αναδυόμενα στοιχεία υποδηλώνουν ότι οι προεγχειρητικές δίαιτες μπορεί να επηρεάσουν θετικά τα μετεγχειρητικά αποτελέσματα. Συγκεκριμένα, αρκετές μελέτες έχουν δείξει ότι μια δίαιτα χαμηλής περιεκτικότητας σε θερμίδες, χαμηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά διάρκειας 1 εβδομάδας συσχετίστηκε με μειωμένη ηπατική στεάτωση και με ταυτόχρονη μείωση της διε- και μετεγχειρητικής αιμορραγίας [109]. Μια βραχυπρόθεσμη δίαιτα περιορισμένη σε θερμίδες και πρωτεΐνες έχει πρόσφατα αποδειχθεί ότι είναι επίσης εφικτή σε δότες και λήπτες νεφρών [110].

Από μια πραγματιστική σκοπιά, οι παχύσαρκοι ασθενείς που περιμένουν προαιρετική χειρουργική επέμβαση μπορεί να λάβουν συμβουλές σχετικά με την τροποποίηση του τρόπου ζωής με αυξημένη πρόσληψη νερού, περιορισμό της πρόσληψης υδατανθράκων και εξάλειψη τροφών πλούσιων σε υδατάνθρακες που στερούνται

διατροφική αξία (ζάχαρη, ποτά με βάση το σιρόπι καλαμποκιού, αλκοολούχα ποτά, κέικ και γλυκά). Σημειώστε ότι η απώλεια βάρους θεωρείται από πολλούς ως προϋπόθεση για την εκλεκτική αποκατάσταση της κοιλιακής κήλης τομής και αυτοί οι ασθενείς μπορεί να

ωφεληθούν από την παραπομπή για γνωσιακή συμπεριφορική θεραπεία για απώλεια βάρους και προσέγγιση με αποδεδειγμένη αποτελεσματικότητα πριν από τη βαριατρική επέμβαση.

### *Ανοσοδιατροφή*

Η μεγάλη χειρουργική επέμβαση σχετίζεται με διαταραχές σε πολλά μικροθρεπτικά συστατικά που απαιτούνται για τη διατήρηση της ανοσολογικής ικανότητας. Αυτά τα μικροθρεπτικά συστατικά περιλαμβάνουν συγκεκριμένα αμινοξέα (π.χ. γλουταμίνη και αργινίνη), πολυακόρεστα λιπαρά οξέα (ωμέγα-3 λιπαρά οξέα), νουκλεοτίδια και RNA. Ως εκ τούτου, έχει αναπτυχθεί η λεγόμενη ανοσοδιατροφή, η οποία παρέχει μια σειρά τέτοιων μικροθρεπτικών συστατικών εκτός από τα συνηθισμένα μακροθρεπτικά συστατικά.

Πολλές δοκιμές έχουν αξιολογήσει την από του στόματος χορηγούμενη ανοσοδιατροφή πριν από τη χειρουργική επέμβαση, τόσο σε καλά τρεφόμενα όσο και σε υποσιτισμένα άτομα. Πρόσφατες μετα-αναλύσεις έχουν δείξει ότι οι περισσότερες δοκιμές προϊόντων ανοσοδιατροφής, αν και πολλές δείχνουν πολλά υποσχόμενα αποτελέσματα, υποφέρουν από σημαντική προκατάληψη [111]. Συγκεκριμένα, τα περισσότερα χρηματοδοτήθηκαν από τη βιομηχανία και αυτή η φιλοσοφία μαλακώνει δεν έχει κλείσει επαρκώς [38, 39]. Το πιο σημαντικό, έχει αποδειχθεί ότι η χρηματοδότηση από τη βιομηχανία δοκιμών στη χειρουργική επηρεάζει σε μεγάλο βαθμό τα ευρήματα. Στον ανοσοδιατροφικό τομέα, οι δοκιμές που χρηματοδοτήθηκαν από τη βιομηχανία βρέθηκαν να έχουν πολλές φορές περισσότερες πιθανότητες να αναφέρουν θετικά αποτελέσματα από την παρέμβαση που αξιολογήθηκε (αναλογία πιθανοτήτων 7,8) [112]. Όταν στη μετα-ανάλυση περιλαμβάνονται μόνο δοκιμές με χαμηλό κίνδυνο τέτοιας μεροληψίας, δεν παρατηρούνται ευεργετικά αποτελέσματα στη θνησιμότητα, συνολικές επιπλοκές ή μολυσματικές επιπλοκές από την ανοσοδιατροφή [111].

Οι επί του παρόντος διαθέσιμες κλινικές κατευθυντήριες γραμμές από το ESPEN και την Εταιρεία ERAS δεν έχουν συμπεριλάβει παγκοσμίως συστάσεις για τη συνήθη χρήση της ανοσοδιατροφής [40, 41]. Ωστόσο, πρόσφατα δεδομένα έχουν τροποποιήσει αυτήν την κατάσταση για ορισμένες γαστρεντερικές επεμβάσεις [42-44].

Επομένως, ενώ υπάρχει περίπτωση παροχής θερμίδων, πρωτεϊνών και ορισμένων μικροθρεπτικών συστατικών σε υποσιτισμένους ασθενείς για μια περίοδο που οδηγεί σε μείζονα χειρουργική επέμβαση, από το στόμα ή εντερικά όταν είναι δυνατόν, δεν υπάρχει επί του παρόντος καθορισμένος ρόλος για την προεγχειρητική ανοσοδιατροφή.



## Αναιμία

Η αναιμία είναι ένας από τους συνηθέστερους τροποποιήσιμους παράγοντες κινδύνου για ασθενείς που υποβάλλονται σε σοβαρή χειρουργική επέμβαση. Ο ορισμός της αναιμίας από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (ΠΟΥ) είναι ένα επίπεδο αιμοσφαιρίνης (Hb) <13,0 g/dL για τους άνδρες και <12 g/dL για τις γυναίκες. Αυτό βασίζεται σε μελέτες μεγάλου πληθυσμού ως συνήθως. Ωστόσο, ένα ποσοστό των γυναικών έχει έλλειψη σιδήρου λόγω απώλειας αίματος κατά τη διάρκεια της εμμήνου ρύσεως με μια μελέτη που δείχνει ότι περίπου το 25% αυτών με Hb 12 g/dL μπορεί να έχουν έλλειψη σιδήρου [113]. Ως εκ τούτου, ένα μεγάλο ποσοστό γυναικών μπαίνει στο χειρουργείο είτε με χαμηλό επίπεδο Hb είτε με ανεπάρκεια σιδήρου ή και τα δύο. Αυτό σημαίνει ότι η ικανότητά τους να ανταποκρίνονται στην απώλεια αίματος είναι μειωμένη και αυτό μπορεί να οδηγήσει σε καθυστερημένη επιστροφή στην κανονική λειτουργική δραστηριότητα και σε αίσθημα κόπωσης. Οι γυναίκες έχουν επίσης χαμηλότερο όγκο αίματος και μάζα ερυθρών αιμοσφαιρίων. Οι όγκοι της χειρουργικής απώλειας αίματος είναι εκπληκτικά συνεπείς μεταξύ τυποποιημένων επεμβάσεων όπως η αντικατάσταση ισχίου παρά τις διαφορές στο μέγεθος των ασθενών [114]. Επομένως, μια γυναίκα μπορεί να χάσει παρόμοιο όγκο αίματος με έναν άνδρα στο χειρουργείο, αλλά ο αντίκτυπος στην πτώση της Hb είναι υψηλότερος λόγω της χαμηλότερης αρχικής μάζας ερυθρών αιμοσφαιρίων και όγκος του κυκλοφορικού αίματος. Ένα άλλο παράδειγμα είναι ότι οι γυναίκες είναι πολύ πιο πιθανό να υποβληθούν σε μετάγγιση σε καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις από τους άνδρες λόγω του απαραίτητου όγκου εκκίνησης για τα κυκλώματα καρδιακής παράκαμψης.

Οι συναινετικές κατευθυντήριες οδηγίες για την περιεγχειρητική αναιμία συμφωνούν ότι όλοι οι ασθενείς θα πρέπει να ελέγχονται για αναιμία πριν από τη μεγάλη χειρουργική επέμβαση. Ο εξορθολογισμός των εργαστηριακών δοκιμών κατά τη στιγμή της δοκιμής μπορεί να είναι σημαντικός για την εξοικονόμηση κόστους. Υπάρχουν πλέον μη επεμβατικά οξύμετρα που μετρούν Hb που έχουν το ίδιο μέγεθος με τα παλμικά οξύμετρα και μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως μια γρήγορη μη επεμβατική διαδικασία διαλογής. Αυτό μπορεί να βοηθήσει στην επιμελητεία της παραγγελίας εργαστηριακών μελετών παρακολούθησης, οι οποίες είναι απαραίτητες για την κατηγοριοποίηση του τύπου της αναιμίας εάν η τιμή του οξύμετρου δείχνει αναιμία. Στη συνέχεια, μπορούν να πραγματοποιηθούν μελέτες σιδήρου ταυτόχρονα με την αρχική πλήρη εξέταση αίματος.

Οι ασθενείς που παρουσιάζονται για χειρουργική επέμβαση μπορεί να έχουν πολλούς παράγοντες ως αιτία αναιμίας: οξεία ή χρόνια απώλεια αίματος, ανεπάρκεια βιταμίνης B12 ή φυλλικού οξέος ή αναιμία χρόνιας νόσου. Μπορεί επίσης να υπάρχει ένας συνδυασμός αυτών και μπορεί να σχετίζονται ή να μην σχετίζονται με τον λόγο της επέμβασης [115]. Η

χημειοθεραπεία μπορεί επίσης να προκαλέσει αναιμία λόγω τοξικότητας του μυελού των οστών. Η αναιμία θα πρέπει να διερευνάται κατάλληλα πριν από τη διόρθωση, ιδιαίτερα εάν δεν ταιριάζει με την κλινική εικόνα για τον λόγο της χειρουργικής επέμβασης. Οι περισσότερες αιτίες αναιμίας σε ασθενείς που υποβάλλονται σε μείζονα χειρουργική επέμβαση είναι η έλλειψη σιδήρου λόγω είτε απώλειας αίματος λόγω της παθολογίας (π.χ. καρκίνος του παχέος εντέρου) είτε λόγω αναιμίας χρόνιας νόσου. Η προεγχειρητική κλινική θα πρέπει να έχει τυποποιημένες οδηγίες για την παραπομπή ασθενών στον παθολόγο, αιματολόγο ή γαστρεντερολόγο του νοσοκομείου όταν η αιτία της αναιμίας δεν είναι εμφανής. Η χρόνια νεφρική ανεπάρκεια είναι μια άλλη αιτία για χαμηλή Hb, αν και αυτοί οι ασθενείς λαμβάνουν συνήθως εγχύσεις ερυθροποιητίνης και σιδήρου από τον νεφρολόγο τους.

### ***Αναιμία Χρόνιας Νόσου***

Σε αναιμία χρόνιας νόσου, όπως η φλεγμονώδης αρθροπάθεια ή νόσο του εντέρου, η ρυθμιστική πρωτεΐνη σιδήρου η επιδίνη είναι ενεργοποιείται ως απόκριση στη φλεγμονή. Αυτό έχει πολλά αποτελέσματα στον μεταβολισμό του σιδήρου συμπεριλαμβανομένης της αναστολής της ανακύκλωσης του σιδήρου από τη διάσπαση των ερυθρών αιμοσφαιρίων, την κινητοποίηση του σιδήρου σε ο μυελός για την αιμοποίηση και την απορρόφηση του σιδήρου από τη γαστρεντερική (ΓΕ) οδό. Αυτό μειώνει τη διαθεσιμότητα σιδήρου για την παραγωγή ερυθρών αιμοσφαιρίων. Η χρήση σιδήρου από το στόμα σε αυτά οι περιστάσεις δεν είναι επομένως πολύ αποτελεσματική. Οι εγχύσεις ενδοφλέβιου σιδήρου μπορούν να ξεπεράσουν αυτό το πρόβλημα σε πολλές περιπτώσεις [115].

### ***Αναιμία: Κίνδυνοι επιπλοκών και Θνησιμότητα***

Η αναιμία είναι παράγοντας κινδύνου για όλες τις επιπλοκές και τη θνησιμότητα για ασθενείς που υποβάλλονται σε σοβαρή χειρουργική επέμβαση [116]. Η αναιμία είναι εκπληκτικά συχνή σε ασθενείς που παρουσιάζονται για χειρουργική επέμβαση. Στοιχεία που αναφέρονται από την Ευρώπη από το Ευρωπαϊκή Ομάδα Μελέτης Χειρουργικών Εκβάσεων (European Surgical Outcomes Study - EuSOS) σε όλες τις χειρουργικές ειδικότητες παρουσίασε επικράτηση 31,1% στους άνδρες και 26,5% στις γυναίκες [117]. Υπήρχε μια κλίση για τη θνησιμότητα με Hb κάτω από 10,5 g/dl και αυξημένος κίνδυνος επιπλοκών, διάρκεια παραμονής στο νοσοκομείο και χρήση πόρων εντατικής θεραπείας η Hb ήταν στην παρουσίαση πριν από τη χειρουργική επέμβαση[117].

Η χορήγηση προϊόντων αίματος τόσο προ και περιεγχειρητικά για τη διόρθωση της αναιμίας είναι επίσης ένας αιτιολογικός παράγοντας για επιπλοκές και επιπτώσεις στη μακροπρόθεσμη επιβίωση των ασθενών με καρκίνο. Επομένως, η μετάγγιση αίματος δεν είναι

η βέλτιστη θεραπεία για την αναιμία και έτσι, μια εξαιρετικά προσεκτική χρήση της μετάγγισης αίματος πρέπει να υιοθετηθεί στη χειρουργική[118].

Ως εκ τούτου, είναι απαραίτητο να βελτιστοποιηθούν τα επίπεδα αιμοσφαιρίνης του πριν από την επέμβαση. Το χρονικό παράθυρο για να γίνει αυτό θα διαφέρει ανάλογα με τον λόγο και την επείγουσα ανάγκη για χειρουργική επέμβαση και πόσο γρήγορα εμφανίζεται απώλεια αίματος.

Η Αμερικανική Εταιρεία Αναισθησιολόγων (ASA) και η Ευρωπαϊκή Εταιρεία Αναισθησιολογίας (ESA) συνιστούν να διατηρείται ένα ελάχιστο επίπεδο Hb 7,0–10,0 g/dl την προεγχειρητική περίοδο. Η ASA συνιστά τη διατήρηση ελάχιστος στόχος Hb 6,0–10,0 g/dl ανάλογα με τον τύπο της χειρουργικής επέμβασης και των συννοσηροτήτων του ασθενούς [119].

Ωστόσο, αυτό δεν σημαίνει ότι αυτά τα επίπεδα είναι ιδανικά. Όπως και η απώλεια αίματος δεν είναι πάντα προβλέψιμη για τη χειρουργική επέμβαση του κάθε ασθενούς, η προεγχειρητική Hb θα πρέπει να υπολογίζεται έτσι ώστε η Hb πριν από τη χειρουργική επέμβαση να είναι σε επίπεδο που μετά την προβλεπόμενη μέση απώλεια αίματος ο αιματοκρίτης να μην φτάνει σε τόσο χαμηλά επίπεδα που να υπάρχουν επιπλοκές λόγω αδυναμίας παροχής οξυγόνου στα όργανα.

Επομένως για εκλεκτική χειρουργική επέμβαση ένας στόχος Hb >12–13 g/dl πρέπει να οριστεί. Για ασθενείς που υποβάλλονται σε επείγουσα χειρουργική επέμβαση, οι τιμές Hb θα πρέπει να βελτιστοποιηθούν όσο το δυνατόν περισσότερο πριν από τη χειρουργική επέμβαση

## **Προεγχειρητική διακοπή καπνίσματος και αλκοόλ**

Το ποσοστό των ενηλίκων που καπνίζουν στις ανεπτυγμένες χώρες μειώνεται (ένας στους πέντε ενήλικες καπνίζει). Σύμφωνα με τα Κέντρα Ελέγχου Νοσημάτων των ΗΠΑ και Πρόληψη (CDC), το ποσοστό των ενηλίκων που καπνίζουν τσιγάρα στις Ηνωμένες Πολιτείες μειώθηκε από 23,3% (46,5 εκατομμύρια) το 2000 σε 15,5% (37,8 εκατομμύρια) το 2016 [120].

Συχνά, οι προεγχειρητικές παρεμβάσεις στοχεύουν στη βελτιστοποίηση των συννοσηροτήτων του εκάστοτε ασθενούς, ενώ καταβάλλονται ελάχιστες προσπάθειες τροποποίησης των συνηθειών του τρόπου ζωής που επίσης έχει αποδειχθεί ότι αυξάνουν μετεγχειρητική νοσηρότητα. Παρά το γεγονός ότι είναι πλέον αποδεδειγμένο ότι η διακοπή του καπνίσματος είναι εξαιρετικά εφικτή, άμεσα διαθέσιμη και οικονομικά αποδοτική, σπάνια παρέχεται τέτοια ουσιαστική βοήθεια σε χειρουργικούς ασθενείς ώστε να το διακόψουν.

Είναι ενδιαφέρον ότι στον προεγχειρητικό έλεγχο οι ασθενείς ερωτώνται συστηματικά συνηθισμένες τρόπου ζωής όπως το κάπνισμα, αλλά αυτές οι πληροφορίες χρησιμοποιούνται

κυρίως για τη διαστρωμάτωση των περιεγχειρητικών κινδύνων παρά να προκαλέσει αλλαγές συμπεριφοράς και τρόπου ζωής.

Τα τρέχοντα στοιχεία δείχνουν ότι το κάπνισμα σχετίζεται με αυξημένη νοσηρότητα και θνησιμότητα [121]. Λαμβάνοντας υπόψη ότι το κάπνισμα είναι ένας δυνητικά τροποποιήσιμος προεγχειρητικός παράγοντα κινδύνου, παρεμβάσεις που στοχεύουν στη βοήθεια των ασθενών ώστε να διακόψουν το κάπνισμα πριν από τη χειρουργική επέμβαση θα πρέπει να παρέχεται συχνότερα. Οι επιστήμονες υγείας θα πρέπει να λαμβάνουν το πλεονέκτημα της περιεγχειρητικής περιόδου ώστε να ενθαρρύνουν και να υποστηρίζουν τους ασθενείς ώστε να επιτύχουν βραχυπρόθεσμη και μακροπρόθεσμη διακοπή του καπνίσματος.

## **Κάπνισμα**

### *Περιεγχειρητικές Παθοφυσιολογικές Αλλαγές*

Το κάπνισμα έχει αποδειχθεί ότι προκαλεί φλεγμονώδεις αλλαγές και βλάπτει την αναπνευστική λειτουργία του ανοσοποιητικού. Αυτές οι επιδράσεις είναι ιδιαίτερα σημαντικές σε ασθενείς που λαμβάνουν γενική αναισθησία κατά τη διάρκεια της οποίας ορισμένοι από τους φυσιολογικούς μηχανισμούς που προστατεύουν το αναπνευστικό σύστημα - όπως η μεταφορά βρογχικής βλέννας, η λειτουργία των μακροφάγων και η μικροβιοκτόνος κυτταρική δραστηριότητα - επηρεάζονται αρνητικά από το κάπνισμα [122].

Το κάπνισμα προκαλεί αλλοίωση της λειτουργίας του επιθηλίου των αεραγωγών και της παραγωγής βλέννας (αύξηση όγκου και σύνθεσης) και μειώνει την κάθαρση του βλεννογόνου [123]. Κλινικά, αυτές οι παθοφυσιολογικές αλλαγές μπορούν να καθορίσουν μια αυξημένη ευερεθιστότητα του αεραγωγού που σχετίζεται με διεγχειρητικό βήχα, λαρυγγόσπασμο και κράτημα της αναπνοής. Με την πάροδο του χρόνου, η υπερπλασία των μυϊκών ινών και η ίνωση που προκαλείται από το κάπνισμα καθορίζουν μια πιο γρήγορη μείωση του όγκου της αναγκαστικής εκπνοής σε 1 δευτερόλεπτο σε σύγκριση με τους μη καπνιστές [122].

Είναι ευρέως αναγνωρισμένο ότι το κάπνισμα αποτελεί παράγοντα κινδύνου για αθηροσκλήρωση, στεφανιαία νόσο, καρδιακή ανεπάρκεια και περιφερικές αγγειακές παθήσεις. Αυτό οφείλεται κυρίως στη νικοτίνη, αλλά και σε πολλά άλλα συστατικά του καπνού του τσιγάρου. Η νικοτίνη άμεσα και έμμεσα, διεγείροντας το συμπαθητικό σύστημα, αυξάνει το έργο του μυοκαρδίου αυξάνοντας τον καρδιακό ρυθμό, την αρτηριακή πίεση και τη συσταλτικότητα. Το κάπνισμα προκαλεί στεφανιαία αγγειοσύσπασση σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο και προκαλεί μια υπερπηκτική και χρόνια φλεγμονώδη κατάσταση [122].

Το μονοξείδιο του άνθρακα (CO) που απελευθερώνεται από το κάπνισμα μειώνει την ποσότητα του οξυγόνου που συνδέεται με την αιμοσφαιρίνη και μειώνει την απελευθέρωση οξυγόνου στους ιστούς. Αυτές οι επιδράσεις προδιαθέτουν σε στηθάγχη και κοιλιακή

αρρυθμία. Επιπλέον, το CO και το κυάνιο, που απελευθερώνονται επίσης στον καπνό του τσιγάρου, βλάπτουν τη μιτοχονδριακή αναπνοή αναστέλλοντας ένζυμα όπως η οξειδάση του κυτοχρώματος c.

Λαμβάνοντας υπόψη ότι ο χρόνος ημιζωής της νικοτίνης και της καρβοξυαιμοσφαιρίνης είναι πολύ σύντομος (1 και 4 ώρες, αντίστοιχα), είναι εύλογο να αναμένεται ότι θα μπορούσαν να παρατηρηθούν καρδιαγγειακά οφέλη ακόμη και για μια σύντομη περίοδο διακοπής του καπνίσματος. Αυτό υποστηρίζεται από στοιχεία που δείχνουν ότι τα επίπεδα μονοξειδίου του άνθρακα συσχετίζονται με ισχαιμικά ηλεκτροκαρδιογραφικά σημεία σε αναισθητοποιημένους χειρουργικούς ασθενείς. Η βελτίωση των ασθενειών που σχετίζονται με το κάπνισμα, όπως η αθηροσκλήρωση, η στεφανιαία νόσος και η περιφερική αγγειακή νόσος, μπορεί να συμβεί πιο αργά [122].

Επούλωση τραυμάτων και οστών Πολλές μελέτες έχουν αναφέρει ότι οι καπνιστές έχουν υψηλότερο κίνδυνο να αναπτύξουν μετεγχειρητικές επιπλοκές επούλωσης τραυμάτων, όπως διάσπαση και μόλυνση. Η μειωμένη οξυγόνωση των ιστών που προκαλείται από την επαγόμενη από τη νικοτίνη αγγειοσυστολή και την καρβοξυαιμοσφαιρίνη, μαζί με πολλούς άλλους παράγοντες κινδύνου, συμβάλλει στην ανάπτυξη αυτών των επιπλοκών. Ωστόσο, πειραματικές μελέτες που χρησιμοποιούν υψηλές συγκεντρώσεις νικοτίνης (πολύ πάνω από τα επίπεδα που μετρήθηκαν σε ενεργούς καπνιστές) έχουν επίσης προτείνει ότι το κάπνισμα βλάπτει την ιστική και την ανοσολογική απόκριση σε τραυματισμό, θέτοντας έτσι σε κίνδυνο την επούλωση των πληγών. Παραδόξως, η τοπική εφαρμογή νικοτίνης σε τραύματα έχει αποδειχθεί ότι προάγει την αγγειογένεση και επιταχύνει την επούλωση [124]. Αυτά τα ευρήματα υποδηλώνουν ότι άλλες ουσίες εκτός από τη νικοτίνη που παράγεται από τον καπνό του τσιγάρου μπορεί επίσης να επηρεάσουν την επούλωση των πληγών. Η επίδραση της νικοτίνης στην επούλωση του τραύματος εξαρτάται πιθανώς από πολλούς άλλους παράγοντες, όπως η δόση, η οδός χορήγησης, η οξεία έναντι της χρόνιας έκθεση και η ρύθμιση των νευροφλεγμονωδών μηχανισμών που εμπλέκονται στην απόκριση στον τραυματισμό των ιστών [122]. Επιπλέον, η μειωμένη απελευθέρωση μονοξειδίου του αζώτου - που συχνά υπάρχει σε ασθενείς με μικροαγγειακές παθήσεις όπως οι καπνιστές - μπορεί να καθυστερήσει περαιτέρω την επούλωση του τραύματος [122].

Παρομοίως, το κάπνισμα έχει αποδειχθεί ότι βλάπτει την επούλωση των οστών και αυξάνει τον κίνδυνο μη ενώσεων, ειδικά μετά από μεγάλη χειρουργική επέμβαση στη σπονδυλική στήλη. Αυτοί οι κίνδυνοι είναι υψηλότεροι εάν το κάπνισμα συνεχιστεί κατά τη μετεγχειρητική περίοδο. Έχουν προταθεί διάφοροι μηχανισμοί [122]. Πειραματικές μελέτες έχουν δείξει ότι η νικοτίνη σε σχετικά υψηλή δόση επηρεάζει αρνητικά την επούλωση των οστών αναστέλλοντας πολλές κυτταρικές οδούς. Ειδικότερα, η αναστολή της έκκρισης του παράγοντα νέκρωσης όγκου-άλφα (TNF-α) μέσω της ενεργοποίησης της χολινεργικής αντιφλεγμονώδους οδού φαίνεται να παίζει σημαντικό ρόλο [125].

Η νικοτίνη συνδέεται με τους υποδοχείς νικοτίνης ακετυλοχολίνης (nAChRs) του διαύλου ιόντων που είναι ευρέως διαδεδομένοι στο κεντρικό και περιφερικό νευρικό σύστημα. Οι υποδοχείς ακετυλοχολίνης νικοτίνης βρίσκονται επίσης στα αυτόνομα γάγγλια, στα επινεφρίδια και σε νευρομυϊκές συνδέσεις. Έχουν αναγνωριστεί αρκετοί υπότυποι nAChR, ανάλογα με τις μονάδες υποτύπου τους. Η νικοτίνη δρα κυρίως ως αγωνιστής των υποδοχέων, αλλά όταν δεσμεύει ορισμένες υπομονάδες nAChR, ανταγωνίζεται την επίδραση της ακετυλοχολίνης. Λόγω της πανταχού παρουσίας του nAChRs, η ενεργοποίηση αυτών των υποδοχέων παράγει διαφορετικά αποτελέσματα, ανάλογα με την ανατομική θέση και τον τύπο των υπομονάδων που ενεργοποιούνται. Στο κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ), η ενεργοποίηση των nAChR ρυθμίζει την απελευθέρωση αρκετών νευροδιαβιβαστών που επηρεάζουν διάφορες λειτουργίες του ΚΝΣ. Ως αποτέλεσμα, η επίδραση της νικοτίνης στη λειτουργία του ΚΝΣ δεν είναι πλήρως κατανοητή και είναι πολύπλοκη στη φύση. Η νικοτίνη μπορεί να προκαλέσει ψυχοτρόπα αποτελέσματα, όπως ανταμοιβή και ευχαρίστηση, ενεργοποιώντας το ντοπαμινεργικό σύστημα, αλλά μπορεί επίσης να προκαλέσει δυσάρεστες επιπτώσεις, όπως άγχος και διέγερση, ειδικά σε ασθενείς που δεν έχουν λάβει νικοτίνη.

Η μακροχρόνια έκθεση στη νικοτίνη μπορεί να προκαλέσει ανοχή ως αποτέλεσμα της απευαισθητοποίησης του nAChR και των πλαστικών αλλαγών στο κεντρικό νευρικό σύστημα. Αυτές οι αλλαγές είναι επίσης υπεύθυνες για σωματικά και συναισθηματικά συμπτώματα στέρησης νικοτίνης. Λόγω αυτών των μακροχρόνιων επιδράσεων στο ΚΝΣ, αυτά τα συμπτώματα μπορεί να εκδηλωθούν μέσα σε λίγες ώρες από την αποχή και να διαρκέσουν για αρκετές εβδομάδες [122, 126].

### *Επιπλοκές και θνησιμότητα*

Το κάπνισμα σχετίζεται με υψηλότερη μετεγχειρητική θνησιμότητα και νοσηρότητα [127]. Η επίδραση του καπνίσματος στα μετεγχειρητικά αποτελέσματα φαίνεται συγκεκριμένη διαδικασία, με υψηλότερα ποσοστά νοσηρότητας, επανεγχείρησης και επανεισδοχής μετά από καρδιαγγειακή και ογκολογική χειρουργική επέμβαση [128]. Αυτός ο κίνδυνος είναι υψηλότερος τόσο στους ενεργούς καπνιστές όσο και στους πρώην καπνιστές (ο κίνδυνος στους ενεργούς καπνιστές είναι υψηλότερος από τους πρώην καπνιστές) σε σύγκριση με ασθενείς που δεν κάπνισαν ποτέ [129]. Αυξάνεται επίσης αναλογικά με τον αριθμό των πακέτων ετών που καπνίζονται [130]. Συνολικά, οι προεγχειρητικές παρεμβάσεις διακοπής του καπνίσματος μειώνουν τις μετεγχειρητικές επιπλοκές κατά 60% [131]. Μια μετα-ανάλυση που περιλαμβάνει 21 RCT και 15 δοκιμές παρατήρησης έδειξε ότι κάθε επιπλέον εβδομάδα διακοπής του καπνίσματος μειώνει περαιτέρω κατά 19% τον κίνδυνο εμφάνισης επιπλοκών και ότι το μέγεθος αυτής της επίδρασης ήταν μεγαλύτερο μετά από 4 εβδομάδες αποχής από το κάπνισμα [132].

## **Διακοπή Αλκοόλ**

Είναι ευρέως αναγνωρισμένο ότι η κατάχρηση αλκοόλ αποτελεί παράγοντα κινδύνου για πολλές χρόνιες ασθένειες και ότι η επικίνδυνη κατανάλωση αλκοόλ αυξάνει τον κίνδυνο μετεγχειρητικής νοσηρότητας. Αν και η απόσυρση από το αλκοόλ αναστρέφει εν μέρει την οργανική δυσλειτουργία σε μη χειρουργικούς ασθενείς, οι περιεγχειρητικές στρατηγικές διακοπής του αλκοόλ έχουν σπάνια μελετηθεί και σπάνια προσφέρονται ως συνήθης χειρουργική φροντίδα.

Διαταραχές κατάχρησης οινοπνεύματος σε χειρουργικούς ασθενείς (που ορίζονται από την κατανάλωση τουλάχιστον πέντε ποτών την ημέρα και προσδιορίζονται από ένα ερωτηματολόγιο πρόσληψης αλκοόλ που αναφέρθηκε μόνος του) έχουν αναφερθεί ότι κυμαίνονται από 7% έως 49%, ανάλογα με το φύλο και τη διάγνωση [133]. Η εξάρτηση από το αλκοόλ εντοπίζεται σε έναν στους δέκα νοσηλευόμενους χειρουργικούς ασθενείς, στο 25% των ασθενών με τραύματα και έως και στο 50% σε ασθενείς με ορισμένες μορφές καρκίνου [134]. Επιπλέον, οι διαταραχές χρήσης αλκοόλ υποτιμώνται όταν αξιολογούνται στο προεγχειρητικό πλαίσιο, ειδικά σε γυναίκες και νεότερους ασθενείς [135]. Η χρήση εργαλείων προεγχειρητικού προσυμπτωματικού ελέγχου, όπως τα ερωτηματολόγια CAGE («αποκοπή», «ενόχληση», «ενοχή» και «ανοιχτήρι») και το AUDIT (Τεστ Αναγνώρισης Διαταραχών Χρήσης Αλκοόλ), μαζί με τη χρήση ορισμένων εργασιών - το τεστ, μπορεί να είναι χρήσιμο για την καλύτερη αναγνώριση χειρουργικών ασθενών με εξάρτηση από το αλκοόλ [134]. Μια πρόσφατη μετα-ανάλυση Cochrane, η οποία περιλαμβάνει χειρουργικούς ασθενείς που υποβάλλονται σε εκλεκτική και επείγουσα χειρουργική επέμβαση, όρισε ασθενείς με «επικίνδυνη κατανάλωση αλκοόλ» με κατανάλωση αλκοόλ ισοδύναμη με περισσότερες από 3 αλκοολικές μονάδες (AU)/ημέρα ή 21 AU/εβδομάδα (με 1 AU που περιέχει 12 γραμμάρια αιθανόλης ) με ή χωρίς συμπτώματα κατάχρησης ή εξάρτησης από το αλκοόλ. Αυτό αντιστοιχεί στην ποσότητα αλκοόλ που σχετίζεται με αυξημένα ποσοστά μετεγχειρητικών επιπλοκών στις περισσότερες κλινικές μελέτες [136]. Έχει επίσης χρησιμοποιηθεί υψηλότερο όριο (πρόσληψη αλκοόλ με περισσότερα από 60 g αιθανόλης την ημέρα, πέντε ποτά ή 1,5 λίτρο μπύρας), που σχετίζεται με τουλάχιστον διπλάσια ποσοστά επιπλοκών και θνησιμότητας [134].

### ***Κατάχρηση αλκοόλ και διακοπή στην Περιεγχειρητική Περίοδο: Παθοφυσιολογικές Αλλαγές και Επίδραση στα Κλινικά Αποτελέσματα***

Στοιχεία υψηλής ποιότητας υποδηλώνουν ότι η υπερκατανάλωση αλκοόλ σχετίζεται με αυξημένη νοσηρότητα, ιδίως λοιμώξεις, καρδιοπνευμονικές επιπλοκές, αιμορραγία και παραλήρημα, στερητικό σύνδρομο και παρατεταμένη παραμονή στη μονάδα εντατικής

θεραπείας [63, 66]. Αυτό πιθανότατα οφείλεται στη δυσλειτουργία οργάνων που προκαλείται από το αλκοόλ και στην ισχυρότερη απόκριση στο χειρουργικό στρες που παρατηρείται σε ασθενείς που κάνουν κατάχρηση αλκοόλ που υποβάλλονται σε χειρουργική επέμβαση. Στην πραγματικότητα, το μέγεθος της ανταπόκρισης στο στρες στη χειρουργική επέμβαση σε ασθενείς που συνεχίζουν να πίνουν αλκοόλ μέχρι τη χειρουργική επέμβαση είναι μεγαλύτερο από εκείνους που εγκατέλειψαν το κάπνισμα 4 εβδομάδες πριν από τη χειρουργική επέμβαση. Κατά συνέπεια, προϋπάρχουσες δυσλειτουργίες υποκλινικών οργάνων που πιθανώς υπάρχουν σε αυτούς τους ασθενείς θα μπορούσαν να επιδεινωθούν περαιτέρω [137]. Είναι ενδιαφέρον ότι σε χειρουργικούς ασθενείς που έκαναν κατάχρηση αλκοόλ που υποβλήθηκαν σε γαστρεντερική χειρουργική επέμβαση, η θεραπεία με χαμηλή δόση συνεχούς έγχυσης ενδοφλέβιας μορφίνης (15 mcg/h) μείωσε τη μετεγχειρητική κορτιζόλη του πλάσματος και διατήρησε την κυτταρική ανοσολογική λειτουργία. Αυτή η παρέμβαση συσχετίστηκε επίσης με χαμηλότερα ποσοστά πνευμονίας και μικρότερη παραμονή στη μονάδα εντατικής θεραπείας [138].

Το αλκοόλ επηρεάζει την κυτταρομεσολαβούμενη ανοσολογική απόκριση, ιδιαίτερα την υπερευαισθησία καθυστερημένου τύπου (DTH). Μελέτες καταδεικνύουν ότι η DTH είναι ήδη μειωμένη σε χειρουργικούς ασθενείς που κάνουν κατάχρηση αλκοόλ [138] και ότι η DTH σχετίζεται με υψηλότερο κίνδυνο λοιμώξεων του χειρουργικού σημείου [133]. Μια μικρή RCT διαπίστωσε ότι σε ασθενείς που έκαναν κατάχρηση αλκοόλ, 4 εβδομάδες αποχής από το αλκοόλ πριν από την εγχείρηση του παχέος εντέρου βελτιώνει την DTH προεγχειρητικά και αυτό σχετίζεται με λιγότερες μετεγχειρητικές επιπλοκές από τους ασθενείς που συνέχισαν να πίνουν μέχρι το χειρουργείο (31% έναντι 74%.  $p = 0,02$ , αντίστοιχα) [139]. Ωστόσο, σε αυτή τη μελέτη οι μολυσματικές επιπλοκές δεν μειώθηκαν. Μια πρόσφατη μετα-ανάλυση που περιλαμβάνει 13 μελέτες παρατήρησης και 5 RCT επιβεβαίωσε ότι οι χειρουργικοί ασθενείς που κατανάλωναν συνολικά 50 ml οινόπνευματων ποτών 40%, ή 150 ml κρασί 13%, ή 500 ml 4% μπύρα ή αλκοολούχο ποτό (έτοιμο ανάμεικτο ποτό που περιέχει αλκοόλ) αλκοόλ ανά ημέρα έχουν υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης λοιμώξεων του μετεγχειρητικού σημείου [136]. Η προεγχειρητική αποχή 4 εβδομάδων μειώνει αυτόν τον κίνδυνο [126,140].

Ασυμπτωματική προεγχειρητική καρδιακή δυσλειτουργία έχει επίσης αναφερθεί σε ασθενείς που κάνουν κατάχρηση αλκοόλ που έχουν προγραμματιστεί για χειρουργική επέμβαση [141]. Σε μια μικρή προοπτική μη RCT, ασυμπτωματικοί χειρουργικοί ασθενείς που προγραμματίστηκαν για χειρουργική επέμβαση παχέος εντέρου και που έπιναν τουλάχιστον 60 g αλκοόλ την ημέρα είχαν χαμηλότερο προεγχειρητικό κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας (αν και εντός φυσιολογικού εύρους) από τους κατάλληλα ταιριαστούς χειρουργικούς ασθενείς που ήταν κατανάλωση κάτω από 25 g αλκοόλ ημερησίως. Οι πρώην ασθενείς είχαν επίσης υψηλότερη συχνότητα μετεγχειρητικής αρρυθμίας [141]. Η προεγχειρητική αποχή από



το αλκοόλ τεσσάρων εβδομάδων έχει επίσης αποδειχθεί ότι μειώνει τη μετεγχειρητική ισχαιμία του μυοκαρδίου [139].

Η αιμόσταση επηρεάζεται επίσης από το αλκοόλ, όπως αποδεικνύεται από τον παρατεταμένο χρόνο αιμορραγίας που παρατηρείται σε χειρουργικούς ασθενείς που κάνουν κατάχρηση αλκοόλ [137]. Ωστόσο, η χρόνια έκθεση στο αλκοόλ επηρεάζει επίσης αρνητικά την πήξη και την ινωδόλυση και αυτό μπορεί να προδιαθέσει περαιτέρω σε περιεγχειρητική αιμορραγία [141].

## **Προεγχειρητική Ιατρική Βελτιστοποίηση**

Την τελευταία δεκαετία, τα κέντρα προεγχειρητικών δοκιμών έχουν γίνει ο ακρογωνιαίος λίθος για την προεγχειρητική αξιολόγηση των ασθενών που προσέρχονται για προαιρετική χειρουργική επέμβαση. Αυτό είχε ως στόχο την έγκαιρη παροχή κατάλληλων πληροφοριών σχετικά με τις συννοσηρότητες στον χειρουργό και τον αναισθησιολόγο και τη μείωση των ακυρώσεων της τελευταίας στιγμής λόγω ελλείψεων αναφορών ή ανάγκης περαιτέρω δοκιμών. Αυτές οι κλινικές έχουν πολλές φορές περιορίσει τη δραστηριότητά τους στη συλλογή δεδομένων για ασθενείς, αλλά έχουν αποτύχει στην ανάλυση και τη βελτιστοποίηση των ασθενών όποτε είναι δυνατόν. Με την επέκταση της αρχής της ενισχυμένης αποκατάστασης μετά από χειρουργική επέμβαση (ERAS) ώστε να περιλαμβάνει την προεγχειρητική βελτιστοποίηση των ιατρικών συννοσηροτήτων και τη βελτίωση της ανθεκτικότητας των ασθενών στο χειρουργικό και περιεγχειρητικό στρες μέσω της βελτίωσης της καρδιαγγειακής ικανότητας, της πνευμονικής εφεδρείας, της διατροφής και της ψυχολογικής δύναμης, έγκαιρα Η εμπειρία δείχνει ενθαρρυντικά δεδομένα σχετικά με τους ασθενείς που γίνονται χειρουργικά σε καλή κατάσταση πριν υποβληθούν συχνά σε επεμβατικές και υψηλού κινδύνου διαδικασίες. Αυτό το κεφάλαιο στοχεύει να συνοψίσει τα τρέχοντα στοιχεία για τη χρησιμότητα της αξιολόγησης του περιεγχειρητικού κινδύνου και της προεγχειρητικής βελτιστοποίησης των τροποποιήσιμων ιατρικών συννοσηροτήτων πριν από την εκλεκτική χειρουργική επέμβαση.

Οι ασθενείς θα πρέπει να αξιολογούνται ιατρικά αμέσως μόλις προγραμματιστεί η επέμβαση. Αυτό είναι σημαντικό για δύο λόγους. Πρώτον, θα επιτρέψει να συμπεριληφθούν αντικειμενικά οι προϋπάρχουσες καταστάσεις στη συνολική εκτίμηση κινδύνου της διαδικασίας, το αναμενόμενο αποτέλεσμα και πώς αυτό συγκρίνεται με εναλλακτικά μέσα θεραπείας, όπως η μη χειρουργική ή ακόμα και η παρηγορητική φροντίδα. Η ενδεδειγμένη γνώση του ασθενούς σχετικά με τον εκτιμώμενο κίνδυνο της διαδικασίας και το αναμενόμενο αποτέλεσμα είναι το κλειδί για τη συλλογική λήψη αποφάσεων (κοινή λήψη αποφάσεων) και μπορεί να την επηρεάσει [142]. Δεύτερον, η έγκαιρη αξιολόγηση της κατάστασης του

ασθενούς επιτρέπει τη βελτιστοποίηση των τροποποιήσιμων προβλημάτων όπως η προϋπάρχουσα αναιμία, ο υποσιτισμός και οι ανεπαρκώς ελεγχόμενες ιατρικές καταστάσεις όπως η υπέρταση, οι αρρυθμίες ή ο διαβήτης. Ο ασθενής μπορεί επίσης να λάβει πιο αποτελεσματική συμβουλή σχετικά με τροποποιήσεις του τρόπου ζωής, όπως η διακοπή του καπνίσματος, συμπεριλαμβανομένης της χρήσης μαριχουάνας, της μείωσης της κατανάλωσης αλκοόλ, της στοχευμένης σωματικής δραστηριότητας για βελτιωμένη καρδιοπνευμονική ικανότητα και αντοχή, καθώς και τεχνικές χαλάρωσης για τη μείωση του στρες και του άγχους. Επιπλέον, ρυθμιστικοί φορείς, όπως η Μικτή Επιτροπή στις Ηνωμένες Πολιτείες, απαιτούν ολοένα και περισσότερο οι χειρουργικές συναινέσεις να περιέχουν πληροφορίες σχετικά με το αναμενόμενο αποτέλεσμα της προτεινόμενης διαδικασίας καθώς και δεδομένα σχετικά με το πόσο πιθανό αυτό το αποτέλεσμα θα προέκυπτε στην πραγματικότητα — με άλλα λόγια, μια ποσοτικοποίηση την πιθανότητα η διαδικασία να μην επιτύχει το επιδιωκόμενο αποτέλεσμα. Οι παράγοντες του ασθενούς επηρεάζουν σημαντικά τις επιπλοκές και τις δυσμενείς εκβάσεις, κάτι που θα πρέπει να είναι άλλο ένα κίνητρο για τη βελτιστοποίηση και τη βελτίωση της κατάστασης του ασθενούς πριν από την εκλεκτική χειρουργική επέμβαση και την πρόγνωση όσο το δυνατόν ακριβέστερα για την τάση του ασθενούς για επιπλοκές προκειμένου να διευκολυνθεί η κοινή λήψη αποφάσεων.

Έχουν εντοπιστεί πολυάριθμες ιατρικές καταστάσεις που επηρεάζουν αρνητικά την περιεγχειρητική πορεία και την ανάκαμψη του ασθενούς που μπορούν να επηρεαστούν θετικά, να βελτιωθούν ή να βελτιωθούν με σχετικά μικρό κόστος και προσπάθεια, υπό την προϋπόθεση ότι υπάρχει ένα παράθυρο ευκαιρίας ιδανικά 3-4 εβδομάδων. Ωστόσο, μόλις 2 εβδομάδες μπορεί να αρκούν. Μεταξύ αυτών των καταστάσεων είναι η αναιμία και τα διατροφικά ελλείμματα. Συννοσηρότητες όπως ο διαβήτης, η υπέρταση, οι καρδιαγγειακές παθήσεις, η χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ) και το εμφύσημα, το άγχος και η έλλειψη σωματικής δραστηριότητας θα πρέπει να βελτιστοποιηθούν. Ο χρόνιος πόνος και η αποφρακτική άπνοια ύπνου (OSA) είναι απίθανο να βελτιωθούν σε τόσο σύντομο χρονικό διάστημα. Ωστόσο, είναι σημαντικό να ενημερωθεί η ομάδα φροντίδας για αυτά τα προβλήματα, καθώς αυτοί οι ασθενείς χρειάζονται ιδιαίτερη προσοχή κατά τον προγραμματισμό μιας επέμβασης, καθώς και τη μετεγχειρητική διάθεση, παρακολούθηση και θεραπεία τους.

Η προεγχειρητική ιατρική βελτιστοποίηση συμπληρώνει την έννοια της συνάθροισης των οριακών κερδών και αποτελεί αναπόσπαστο μέρος της ενίσχυσης της ανάρρωσης των χειρουργικών ασθενών. Επί του παρόντος, τα κέντρα προεγχειρητικών δοκιμών αντιμετωπίζουν ένα δίλημμα κόστους/αποτελεσματικότητας, το οποίο μπορεί εύκολα να ξεπεραστεί εστιάζοντας στη βελτιστοποίηση για συγκεκριμένο ασθενή και όχι μόνο στη συλλογή πληροφοριών για την ελαχιστοποίηση των ακυρώσεων την ημέρα της επέμβασης λόγω ελλείψεων δεδομένων. Η στενή συνεργασία με χειρουργούς και ασθενείς είναι υψίστης

σημασίας για την αξιολόγηση και τη βελτιστοποίηση των ασθενών για τη βελτίωση της ανθεκτικότητας των ασθενών στο χειρουργικό στρες, την ενίσχυση της ανάρρωσής τους και την καλύτερη επιβίωση σε υψηλότερα λειτουργικά επίπεδα. Ειδικά σε κοόρτες ασθενών με πλήρη έναρξη χρόνιας νόσου όπως συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια (CHF), χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ) ή χρόνιο πόνο και ασθενείς που παρουσιάζονται κατά τη διάρκεια σύνθετων επεισοδίων όπως καρκίνος ή θρομβοεμβολική νόσος, προεγχειρητική ιατρική βελτιστοποίηση αναμένεται να προσφέρει σημαντικές ευκαιρίες για τη βελτίωση της ποιότητας της περίθαλψης και τη μείωση του κόστους υγειονομικής περίθαλψης. Είναι σημαντικό αυτό να συμβεί με συνεργατικό και διεπιστημονικό τρόπο.

Η προεγχειρητική ιατρική βελτιστοποίηση συμπληρώνει την έννοια της συνάθροισης των οριακών κερδών και αποτελεί αναπόσπαστο μέρος της ενίσχυσης της ανάρρωσης των χειρουργικών ασθενών. Επί του παρόντος, τα κέντρα προεγχειρητικών δοκιμών αντιμετωπίζουν ένα δίλημμα κόστους/αποτελεσματικότητας, το οποίο μπορεί εύκολα να ξεπεραστεί εστιάζοντας στη βελτιστοποίηση για συγκεκριμένο ασθενή και όχι μόνο στη συλλογή πληροφοριών για την ελαχιστοποίηση των ακυρώσεων την ημέρα της επέμβασης λόγω ελλείψεων δεδομένων. Η στενή συνεργασία με χειρουργούς και ασθενείς είναι υψίστης σημασίας για την αξιολόγηση και τη βελτιστοποίηση των ασθενών για τη βελτίωση της ανθεκτικότητας των ασθενών στο χειρουργικό στρες, την ενίσχυση της ανάρρωσής τους και την καλύτερη επιβίωση σε υψηλότερα λειτουργικά επίπεδα. Ειδικά σε κοόρτες ασθενών με πλήρη έναρξη χρόνιας νόσου όπως συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια (CHF), χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ) ή χρόνιο πόνο και ασθενείς που παρουσιάζονται κατά τη διάρκεια σύνθετων επεισοδίων όπως καρκίνος ή θρομβοεμβολική νόσος, προεγχειρητική ιατρική βελτιστοποίηση αναμένεται να προσφέρει σημαντικές ευκαιρίες για τη βελτίωση της ποιότητας της περίθαλψης και τη μείωση του κόστους υγειονομικής περίθαλψης. Είναι σημαντικό αυτό να συμβεί με συνεργατικό και διεπιστημονικό τρόπο.

## **Προεγχειρητική περίοδος**

Ο στόχος της ενισχυμένης αποκατάστασης μετά από χειρουργική επέμβαση (ERAS) είναι να συνδυάσει πολλές περιεγχειρητικές παρεμβάσεις που βασίζονται σε στοιχεία σε μια συντονισμένη συνεργιστική προγραμματική προσέγγιση όπου κάθε παρέμβαση έχει μικρό αποτέλεσμα όταν ενεργείται μεμονωμένα. Πολλά από τα συστατικά του ERAS στοχεύουν στην άμβλυση της απόκρισης στο μεταβολικό στρες, όπως η εκπαίδευση των ασθενών, το ποτό με υδατάνθρακες, η πρώιμη σίτιση, η λαπαροσκόπηση και η κινητοποίηση. Όταν όλες αυτές οι παρεμβάσεις συνδυάζονται, η συνεργιστική προσέγγιση έχει σημαντικό αντίκτυπο στην κλινική έκβαση [5].

Οι μετεγχειρητικές επιπλοκές, ιδιαίτερα οι ιατρικές, εξακολουθούν να παραμένουν υψηλές παρά την εισαγωγή των προγραμμάτων ERAS, την πρόοδο στη χειρουργική τεχνολογία και την αναισθησία. Είναι πιθανό πολλές από τις μετεγχειρητικές επιπλοκές να σχετίζονται με παράγοντες του ασθενούς. Είναι δυνατόν η προεγχειρητική προετοιμασία των ασθενών μας να μην επαρκεί για να μετριάσει τον κλινικό αντίκτυπο;

Ενώ έχουν γίνει προσπάθειες για την αντιμετώπιση τυχόν στοιχείων ERAS της διεγχειρητικής και της άμεσης μετεγχειρητικής περιόδου, η χρονική περίοδος από τη χειρουργική διάγνωση έως την επέμβαση έχει λάβει μέτρια προσοχή. Αυτό το διάστημα μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τη βελτιστοποίηση της υγείας του ασθενούς και την προετοιμασία του ασθενούς για τη μετεγχειρητική ανάκαμψη. Καθώς οι ασθενείς εμφανίζουν σωματική κόπωση, κακή διατροφή, διαταραγμένο ύπνο και μειωμένη ικανότητα για να συγκεντρωθούν διανοητικά μόλις επιστρέψουν στο σπίτι από το χειρουργείο, θα ήταν λογικό να χρησιμοποιηθεί ο προεγχειρητικός χρόνος εν αναμονή της χειρουργικής επέμβασης για την ενίσχυση της φυσιολογικής και ψυχικής εφεδρείας.

Επομένως, η διαδικασία ενίσχυσης της λειτουργικής ικανότητας για να μπορέσουν οι ασθενείς να αντέξουν έναν εισερχόμενο στρεσογόνο παράγοντα μπορεί να οριστεί ως προεγκατάσταση [143]. Στόχος είναι η εφαρμογή στρατηγικών που στοχεύουν στην ελαχιστοποίηση της επίδρασης του χειρουργικού στρες και της μεταβολικής αποκατάστασης και στην επιτάχυνση της επιστροφής στα βασικά επίπεδα της λειτουργικής ικανότητας. Η μετεγχειρητική περίοδος δεν είναι η πιο κατάλληλη στιγμή γιατί οι ασθενείς είναι κουρασμένοι, καταθλιπτικοί και απρόθυμοι να συμμετάσχουν σε οποιαδήποτε διαδικασία επούλωσης. Ο όρος «προαποκατάσταση» έρχεται σε αντίθεση με τον παραδοσιακό όρο της αποκατάστασης, σύμφωνα με τον οποίο οι ασθενείς λαμβάνουν παρεμβάσεις μετά την επέμβαση. Συμβατικά, οι στρατηγικές αποκατάστασης έχουν επικεντρωθεί στην μετεγχειρητική περίοδο ως μέρος των διαφόρων προγραμμάτων αποκατάστασης, για παράδειγμα, ασκήσεις χεριών μετά από καρκίνο του μαστού, ασκήσεις ενδυνάμωσης μετά από αρθροπλαστική άκρων και αερόβιες ασκήσεις μετά από καρδιοχειρουργική επέμβαση.

Με την αύξηση του ευπαθούς πληθυσμού των ηλικιωμένων, υπάρχει ανάγκη εστίασης στην αποκατάσταση της λειτουργίας και στην αύξηση του φυσιολογικού αποθέματος. Αυτή η ομάδα ασθενών, που είναι πιο ευάλωτοι στο χειρουργικό στρες, χρειάζεται κατάλληλη αξιολόγηση καθώς διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο να εμφανίσουν μετεγχειρητικές επιπλοκές, οδηγώντας έτσι σε παρατεταμένη νοσηλεία, αναπηρία και κίνδυνο θνησιμότητας [144]. Η προαποκατάσταση μπορεί επομένως να είναι μια ελκυστική στρατηγική για το άτομο που κάνει καθιστική ζωή, για τους ηλικιωμένους αδύναμους ασθενείς, για εκείνους με συννοσηρότητες που υπόκεινται σε θεραπεία και για τον ασθενή που διατρέχει κίνδυνο διατροφής και έχει αποκατασταθεί.

Για τη βελτιστοποίηση της λειτουργίας των οργάνων κατά την προετοιμασία της χειρουργικής επέμβασης, είναι απαραίτητο να εκτιμηθεί αρχικά η λειτουργική εφεδρεία του ασθενούς και η συγκεκριμένη διαδικασία της νόσου που προσδιορίζεται σε κάθε σύστημα οργάνων. Το λειτουργικό απόθεμα περιλαμβάνει τη φυσική, διατροφική, μεταβολική και πνευματική κατάσταση. Στις επόμενες ενότητες, θα περιγραφεί η αξιολόγηση της φυσικής δραστηριότητας και η αξιολόγηση κινδύνου και η διαστρωμάτωση. Θα ακολουθήσει περιγραφή των διαφόρων συνιστωσών της προκαταρκτικής προετοιμασίας.

Ο σκοπός της βασικής αξιολόγησης είναι να προσδιορίσει την κατάσταση φυσικής κατάστασης και να προβλέψει τον κίνδυνο που σχετίζεται με τη χειρουργική επέμβαση και τη μετεγχειρητική ανάκαμψη. Μια πιο ολοκληρωμένη προσέγγιση περιλαμβάνει την αξιολόγηση των επιλογών θεραπείας, τη διατύπωση συστάσεων και την άρθρωση των οφελών και των κινδύνων για τους ασθενείς. Στο πλαίσιο της προκαταρκτικής θεραπείας, η βασική αξιολόγηση μπορεί να καθοδηγήσει τον κλινικό ιατρό σχετικά με τον τρόπο βελτιστοποίησης της φυσικής κατάστασης του ασθενούς ενόψει της χειρουργικής επέμβασης, με στόχο την ελαχιστοποίηση του ποσοστού των επιπλοκών και την επιτάχυνση της διαδικασίας ανάρρωσης.

Τα διάφορα στοιχεία που χαρακτηρίζουν το πρόγραμμα προεγκατάστασης, τα συμπληρώματα διατροφής, η αντοχή και η μυϊκή ενδυνάμωση, η χαλάρωση και η ενδυνάμωση μέσω της εκπαίδευσης, πρέπει να ενσωματωθούν στην ενίσχυση του φυσιολογικού και μεταβολικού αποθέματος των ασθενών. Είναι σαφές ότι το πρόγραμμα προεγκατάστασης δεν είναι ένα πρόγραμμα «ένα μέγεθος για όλους», αλλά μάλλον περιλαμβάνει

γενικευμένες έννοιες της φυσικής κατάστασης μαζί με συγκεκριμένες εξατομικευμένες αξιολογήσεις και παρεμβάσεις, όπου η ασφάλεια παίζει σημαντικό ρόλο. Αν και μεγάλο μέρος της βιβλιογραφίας για την πρώιμη πρόληψη του καρκίνου επικεντρώθηκε στην προπόνηση άσκησης ως ενιαία μέθοδο παρέμβασης [145], υπάρχει ισχυρή συνειδητοποίηση από πρόσφατες αναφορές ότι άλλες μέθοδοι όπως διατροφικές και ψυχολογικές παρεμβάσεις είτε μόνες τους είτε σε συνδυασμό με σωματική δραστηριότητα έχουν σημαντικό αντίκτυπο στο λειτουργικό αποτέλεσμα [146]. Αυτό το διευρυνόμενο εύρος της προκαταρκτικής αποκατάστασης είναι πιθανό να οφείλεται στην αναγνώριση ότι οι παρεμβάσεις χωρίς άσκηση μπορεί επίσης να είναι ωφέλιμες, αλλά πρέπει να ενσωματωθούν με άλλα συστατικά προκειμένου να επιτευχθεί μεγαλύτερο αποτέλεσμα. Πρέπει να ειπωθεί ότι η συνταγογράφηση έντονης προπόνησης άσκησης ως μεμονωμένης μορφής μπορεί στην πραγματικότητα να είναι επιζήμια για ορισμένους ασθενείς που δεν διαθέτουν φυσιολογικά αποθέματα. Αυτό ισχύει για ευπαθείς ηλικιωμένους ασθενείς που συχνά παρουσιάζουν μειωμένη μυϊκή μάζα και χαμηλά αποθέματα πρωτεΐνης [147]. Αυτοί οι ασθενείς μπορεί στην πραγματικότητα να μην μπορούν να ανεχθούν μια αύξηση της άσκησης πριν από τη χειρουργική επέμβαση χωρίς επαρκές αναβολικό υπόστρωμα που βασίζεται σε επαρκή ενέργεια και συμπληρώματα πρωτεΐνης.

Τα επιμέρους στοιχεία του προγράμματος προκαταρκτικής αποκατάστασης γίνονται πιο αποτελεσματικά εάν ενσωματωθούν με τα προεγχειρητικά στοιχεία του προγράμματος ERAS. Για παράδειγμα, καλύτερος γλυκαιμικός έλεγχος μπορεί να επιτευχθεί εάν χρησιμοποιούνται υπογλυκαιμικοί παράγοντες σε συνδυασμό με προπόνηση άσκησης και κατάλληλη διατροφική παρέμβαση. Ομοίως, ένας πιο αποτελεσματικός αντίκτυπος της άσκησης μπορεί να επιτευχθεί εάν η αναιμία διορθωθεί επαρκώς.

Στη συνέχεια, θα ήταν λογικό εάν το πρόγραμμα νοσοκομειακής προεγκατάστασης διατίθεται στον χειρουργημένο ασθενή από τη στιγμή που ο χειρουργός αποφασίζει μαζί με τον ασθενή την ανάγκη χειρουργικής επέμβασης. Αυτό το πρόγραμμα μπορεί στη συνέχεια να ενσωματωθεί στην προεγχειρητική κλινική. Οι τακτικές αξιολογήσεις του τρόπου με τον οποίο αυτές οι παρεμβάσεις επηρεάζουν τη λειτουργική ικανότητα του ασθενούς παρέχουν τις απαραίτητες πληροφορίες που παραμένουν απαραίτητες για την ανάπτυξη επακόλουθων θεραπευτικών στρατηγικών. Η πολυεπιστημονική ομάδα της μονάδας προεγκατάστασης περιλαμβάνει αναισθησιολόγους, παθολόγους, χειρουργούς, νοσηλευτές, φυσιοθεραπευτές, κινησιολόγους, διατροφολόγους και ψυχολόγους, όλοι μαζί για να προωθήσουν τη οικονομικά αποδοτική χρήση των πόρων σε όλα τα επίπεδα μέσω ενός μοντέλου παροχής φροντίδας με επίκεντρο τον ασθενή. Μια καλά λειτουργούσα μονάδα προεγχειρητικής λειτουργίας συνεργάζεται στενά με την προεγχειρητική κλινική και μπορεί να είναι αποτελεσματική στη μείωση των προεγχειρητικών δοκιμών και των περιπτώσεων συμβουλών, στη μείωση των ακυρώσεων χειρουργικών επεμβάσεων και στη βελτίωση της συντονισμένης φροντίδας και ανάπτυξης μονοπατιών όπου ο ασθενής βρίσκεται στο επίκεντρο της φροντίδας. Αυτό εντάσσεται στο πεδίο εφαρμογής του ERAS και μπορεί να προωθήσει καλύτερα αποτελέσματα.

Παρόλο που σχεδόν οι μισοί από τους συμμετέχοντες αναφέρουν ελάχιστα ή καθόλου άγχος ή κατάθλιψη, η πλειονότητα είναι δεκτική στο διάλογο και να συζητήσει χρήσιμες ψυχοκοινωνικές στρατηγικές πριν από τη χειρουργική επέμβαση. Οι περισσότεροι ασθενείς που δέχονται το πρόγραμμα αποκατάστασης λαμβάνουν μέρος είτε σε 1 είτε σε 2 ωριαίες συνεδρίες λίγες εβδομάδες πριν από την επέμβαση. Οι ασθενείς που χρειάζονται περισσότερη βοήθεια μπορεί να επισκέπτονται συχνότερα ή να παραπέμπονται σε επαγγελματία ψυχικής υγείας ανάλογα με τις ανάγκες.

Η καλλιέργεια της αίσθησης της αυτοαποτελεσματικότητας, του σκοπού και του προσωπικού ελέγχου είναι ενσωματωμένη στους στόχους της παρέμβασης. Δεδομένου ότι ο χρόνος για ψυχοκοινωνικές παρεμβάσεις είναι περιορισμένος, μπορούμε απλώς να εισαγάγουμε καλές στρατηγικές αντιμετώπισης, να τις εξατομικεύσουμε σύμφωνα με τις εκφρασμένες ανάγκες και αξίες των συμμετεχόντων και να τονίσουμε ότι η πρακτική θα φέρει αισθητά αποτελέσματα. Ξεκινάμε ρωτώντας τι θα ήθελαν να λάβουν από το πρόγραμμα, για να περιγράψουν τον εαυτό τους και την οικογενειακή τους υποστήριξη και να συζητήσουν τα

ενδιαφέροντα και τις αξίες τους. Ερευνούμε εάν ο ασθενής είναι ανήσυχος, ανήσυχος ή αγχωμένος για την τρέχουσα κατάσταση, ξεκινώντας μια συζήτηση για το τι έχει σημασία για αυτόν και τους στόχους του σχετικά με την επερχόμενη χειρουργική επέμβαση. Μπορούμε να αναδείξουμε και να υποστηρίξουμε τους στόχους τους αναγνωρίζοντας τα δυνατά τους σημεία και δίνοντας έμφαση σε θετικές εμπειρίες του παρελθόντος και του παρόντος. Συνδέουμε ανοιχτά την πρακτική της άσκησης και της καλής υγείας με την αύξηση της αυτο-αποτελεσματικότητας, του προσωπικού ελέγχου και της αίσθησης του σκοπού.

Τονίζουμε τη σημασία της άσκησης κάποιας μορφής χαλάρωσης. Η χαλάρωση πλαισιώνεται ως ένα χρήσιμο εργαλείο για την προσωπική τους χρήση, βοηθώντας τους να επιτύχουν μια κατάσταση ευεξίας και μια αίσθηση προσωπικού ελέγχου. Οι μέθοδοι χαλάρωσης περιλαμβάνουν βαθιά αναπνοή, προοδευτική μυϊκή χαλάρωση, καθοδηγούμενη απεικόνιση, ενσυνείδητο διαλογισμό, σάρωση σώματος και εστιασμένη προσοχή στο παρόν. Μοντελοποιούμε μια μορφή προπόνησης χαλάρωσης που φαίνεται αποδεκτή από τον ασθενή και η οποία περιλαμβάνει την επίγνωση της αναπνοής κάποιου. Δείχνουμε επίσης βαθιά αναπνοή και ενθαρρύνουμε την εξάσκηση βάζοντας τον ασθενή να διαμορφώσει την τεχνική μας. Σε όλους τους συμμετέχοντες προσφέρεται ένα CD για τη χαλάρωση.

Για να εξηγήσουμε την έννοια του προσωπικού ελέγχου, συζητάμε πώς λειτουργεί ο εγκέφαλος, περνώντας από την αντιμετώπιση γεγονότων (στα οποία υπάρχει ελάχιστος ή καθόλου έλεγχος) στις σκέψεις που προκύπτουν στη συνέχεια (και στις οποίες έχουμε τον απόλυτο έλεγχο), οδηγώντας σε μια συναισθηματική απόκριση που είναι άμεσα εμφανές. Αυτή η πρακτική εξήγηση φαίνεται να είναι κατανοητή και βοηθά στην ενίσχυση της αίσθησης αυτοαποτελεσματικότητας και ελέγχου του ασθενούς σχετικά με το πώς αντιμετωπίζει την επερχόμενη χειρουργική επέμβαση. Παρέχουμε ένα απλό διάγραμμα που συνδέει γεγονότα, σκέψεις και συναισθήματα ως οπτική υπενθύμιση.

Μια συστηματική ανασκόπηση εντόπισε τεχνικές αλλαγής συμπεριφοράς που συνδέουν την αυτό-αποτελεσματικότητα με τη βελτιωμένη φυσική δραστηριότητα [148]. Τα ενσωματώνουμε σε όλη τη διάρκεια της συνεδρίας προς σημείο να αποκτήσουν εμπειρίες όπου είχαν ή είχαν εκτελέσει μια εργασία με επιτυχία και απέκτησαν μια αίσθηση κυριαρχίας χρησιμοποιώντας τις δεξιότητές τους.

Ενθαρρύνουμε τη χρήση κοινωνικών μοντέλων προσκαλώντας τους συμμετέχοντες να παρατηρήσουν πώς παρόμοια άτομα πετυχαίνουν σε παρόμοιες καταστάσεις μέσω συνεχούς προσπάθειας, είτε μέσω αλληλεπιδράσεων πρόσωπο με πρόσωπο, μέσω του Διαδικτύου και άλλων μέσων κοινωνικής δικτύωσης ή μέσω της λογοτεχνίας. Οι παρεμβάσεις θετικής ψυχολογίας έχουν οριοθετήσει διάφορους τομείς όπου μπορεί να καλλιεργηθεί η αίσθηση του σκοπού. Επιλέξαμε μια προσέγγιση βασισμένη στα δυνατά σημεία όπου βοηθάμε τους συμμετέχοντες να αναγνωρίσουν τα δυνατά τους σημεία συζητώντας και

αναγνωρίζοντας τις εσωτερικές και εξωτερικές αξίες και τους πόρους τους τόσο στο παρελθόν όσο και στο παρόν.

Συνοψίζοντας, η αυτό-αποτελεσματικότητα, η αίσθηση του σκοπού και η αίσθηση του προσωπικού ελέγχου αναδεικνύονται ως ισχυροί και ανεξάρτητοι παράγοντες που συμβάλλουν στην καλή υγεία και την άσκηση. Είναι βασικά ανθρώπινα χαρακτηριστικά που μπορούν να καλλιεργηθούν μέσω απλών, απλών τεχνικών που είναι διαθέσιμες στους επαγγελματίες υγείας. Οι συμμετέχοντες εγκαταλείπουν τις συνεδρίες με τα ακόλουθα εργαλεία: εξοικείωση με τη χαλάρωση και τη βαθιά αναπνοή, τη γνώση της δύναμης των σκέψεων τους και τη συνειδητοποίηση ότι έχουν μια αίσθηση του σκοπού. Καταλήγουμε στο συμπέρασμα ότι η εξάσκηση αυτών των εργαλείων είναι όλα σημαντική και αυξάνει την πιθανότητα επιτυχούς χειρουργικού αποτελέσματος και τα προετοιμάζει για μελλοντικές βλάβες, εάν εμφανιστούν.

Όπως είδαμε στις προηγούμενες ενότητες, μια λεπτομερής αξιολόγηση του φυσιολογικού αποθέματος ενός ασθενούς ακολουθείται από ένα δομημένο, εξατομικευμένο πρόγραμμα προεγκατάστασης που λαμβάνει υπόψη τον τύπο της χειρουργικής επέμβασης, την τρέχουσα κατάσταση υγείας του ασθενούς και την κατάσταση της νόσου. Η εφαρμογή ενός τέτοιου προγράμματος πρέπει να ακολουθείται από παρακολούθηση μετά τη θεραπεία. Στο εννοιολογικό μοντέλο προαποκατάστασης του καρκίνου, η πρόβλεψη μελλοντικών βλαβών είναι ένα απαραίτητο βήμα για τον προσδιορισμό της αποτελεσματικότητας των παρεμβάσεων. Αυτός ο τύπος παρακολούθησης είναι ιδιαίτερα πολύτιμος σε ασθενείς με πολλές συννοσηρότητες και σε ασθενείς με περιορισμένη λειτουργική ικανότητα.

Τα ερωτήματα που εγείρονται συχνά από τους κλινικούς γιατρούς και τους διαχειριστές αφορούν τη σχέση κόστους-αποτελεσματικότητας του προκαταρκτικού προγράμματος. Θα ήταν λογικό να στοχεύσουμε έναν πληθυσμό που θα μπορούσε να ωφεληθεί περισσότερο από μονοτροπικές ή πολυτροπικές παρεμβάσεις με σκοπό την επίτευξη καλύτερης λειτουργικής ικανότητας και κλινικής έκβασης με λογικό κόστος για την υπηρεσία υγείας [149]. Η προεγχειρητική κλινική μπορεί να είναι ο χώρος όπου μπορούν να εντοπιστούν ασθενείς με πολλαπλές συννοσηρότητες ή με χαμηλή λειτουργική ικανότητα και να παραπεμφθούν στην προεγχειρητική μονάδα για προληπτικό έλεγχο, αξιολόγηση και τέλος θεραπευτική συνταγογράφηση. Αυτό απαιτεί στενή ενσωμάτωση μεταξύ των διάφορων επιστημών και τη διαμόρφωση μιας επεμβατικής οδού που ξεκινά τη στιγμή της διάγνωσης, συνεχίζεται σε όλη την περιεγχειρητική τροχιά και ακολουθεί τον ασθενή κατά τη διάρκεια της συνεχούς περίθαλψης αφού πάρουν εξιτήριο στο σπίτι. Η διεπιστημονική ομάδα θα μπορούσε να συνεδριάζει τακτικά για να επανεξετάσει και να συζητήσει περιπτώσεις υψηλού κινδύνου. Αυτή η ίδια ομάδα θα μπορούσε να δημιουργήσει από κοινού ένα σχέδιο θεραπείας που εξισορροπεί τα πλεονεκτήματα και τα μειονεκτήματα των χειρουργικών και μη χειρουργικών



προσεγγίσεων για τη διαχείριση της νόσου και στηρίζεται στις αξίες και τους στόχους του ασθενούς.

Τα δεδομένα από την ανασκόπηση της βιβλιογραφίας σχετικά με τη προεγχειρητική περίοδο έχουν εντοπίσει τον πιθανό αντίκτυπο στη λειτουργική ικανότητα πριν και μετά τη χειρουργική επέμβαση. Επιπλέον, η προκαταρκτική εργασία σχετικά με την επίδραση της προεγχειρητικής πολυπαραγοντικής προετοιμασίας στο χειρουργικό αποτέλεσμα έχει δείξει λιγότερες ιατρικές επιπλοκές και μειωμένη διάρκεια παραμονής στο νοσοκομείο [150].

Υπήρξε μια πρόταση για ασθενείς που υποβάλλονται σε χειρουργική επέμβαση ότι τα χειρουργικά σπίτια, τα οποία είναι ανάλογα με τα ιατρικά σπίτια, μπορεί να είναι ο μελλοντικός τρόπος παροχής πολυπαραγοντικής φροντίδας. Πριν ένας ασθενής υψηλού κινδύνου εισέλθει στο χειρουργείο για θεραπεία, ένα συνολικό σχέδιο διαχείρισης θα συζητούνταν από μια διεπιστημονική ομάδα, όπως η ανασκόπηση της επιτροπής όγκων που χρησιμοποιείται τώρα στην ογκολογία.

## **Συμβουλευτική Γνωσιακής Συμπεριφοράς: Προεγχειρητική προετοιμασία στο ERAS**

Στο πλαίσιο της προεγχειρητικής προετοιμασίας, η προεγχειρητική συμβουλευτική είναι ουσιαστικό στοιχείο μιας οδού ERAS [151]. Αυτό δεν είναι μόνο σημαντικό για την προετοιμασία των ασθενών για χειρουργική επέμβαση, αλλά και για να τους βοηθήσει να ξεπεράσουν τον φόβο και το άγχος τους για την κατάστασή τους, καθώς και την ανάρρωση. Πολλοί ασθενείς υποβάλλονται σε χειρουργική επέμβαση για καρκίνο και οι πληροφορίες που παρέχονται σχετικά με τη νεοδιαγνωσθείσα νόσο μπορεί να είναι συντριπτικές στο βαθμό που οποιαδήποτε πρόσθετη πληροφορία σχετίζεται με το ERAS μπορεί να οδηγήσει σε γνωστική υπερφόρτωση και τελικά έλλειψη συμμόρφωσης. Υπάρχουν αδιάσειστα στοιχεία ότι το άγχος μπορεί να επηρεάσει τη λειτουργική και συναισθηματική ικανότητα και ότι οι προεγχειρητικές παρεμβάσεις μπορούν να ελαχιστοποιήσουν αυτό το άγχος [152, 153].

Η έννοια της γνωσιακής συμπεριφορικής θεραπείας (CBT) έχει υιοθετηθεί στις υπηρεσίες υγείας για να βοηθήσει τους ασθενείς να ξεπεράσουν τα συντριπτικά προβλήματα κατανέμοντάς τα σε μικρότερα μέρη. Αυτή η θεραπεία έχει εφαρμοστεί με επιτυχία σε διάφορους κλάδους [154] και περιλαμβάνει τον έλεγχο καταστάσεων, σκέψεων, συναισθημάτων, σωματικών συναισθημάτων και ενεργειών, τα οποία είναι όλα αλληλένδετα στο πλαίσιο της ανάρρωσης μετά την επέμβαση. Σε προεγχειρητικά περιβάλλοντα, αυτοί οι ασθενείς μπορεί να υποφέρουν από άγχος που σχετίζεται με τη διάγνωση/πρόγνωση τους καθώς και από σωματικό πόνο λόγω της πάθησης και της επακόλουθης χειρουργικής επέμβασης. Αυτό μπορεί να τους οδηγήσει να υποφέρουν σιωπηλά ή να μην μπορούν να

αντιμετωπίσουν τα συμπτώματά τους, είτε λόγω της νόσου είτε λόγω της θεραπείας. Είναι δύσκολο να διαχωριστούν αυτά τα στοιχεία, αλλά η διαβεβαίωση παραμένει θεμελιώδες μέρος της ενισχυμένης ανάκαμψης, ανεξάρτητα από το πόσο προχωρημένη είναι η ασθένεια, για να διασφαλιστεί ότι η διεπιστημονική ομάδα είναι εκεί για να υποστηρίξει τους ασθενείς σε όλο το ταξίδι τους. Μπορεί να υποστηριχθεί ότι εντός των οικονομικών περιορισμών των υπηρεσιών υγειονομικής περίθαλψης, ένας εκπαιδευμένος ψυχολόγος μπορεί να μην είναι διαθέσιμος για να παρέχει τακτικά αυτή τη θεραπεία. Ωστόσο, οι βασικές αρχές της CBT έχουν γίνει αναπόσπαστο μέρος των δεξιοτήτων των περισσότερων επαγγελματιών υγείας όταν ασχολούνται με χειρουργικούς και καρκινοπαθείς. και συχνά ο ρόλος εκπληρώνεται από έναν συντονιστή ERAS, ο οποίος μπορεί να παίξει σημαντικό ρόλο βοηθώντας τους ασθενείς να ξεπεράσουν τα αρνητικά συναισθήματα και να βελτιώσουν τον τρόπο που αισθάνονται.

Ένα βασικό συστατικό της προεγκατάστασης είναι οι γνωστικές συμπεριφορικές αλλαγές για την ενίσχυση της συμμόρφωσης με την παρέμβαση. Το προεγχειρητικό άγχος και η χαμηλότερη αυτό-αποτελεσματικότητα συνδέονται με κακά χειρουργικά αποτελέσματα. Ως εκ τούτου, είναι σημαντικό τα προγράμματα προεγκατάστασης να αναθέτουν το βάρος σε ένα άτομο, προκειμένου να εμπλακεί σε υγιεινές συμπεριφορές, δίνοντάς του έτσι ένα υψηλό αίσθημα ελέγχου της υγείας του αναπτύσσοντας αυτο-αποτελεσματικότητα. Αυτό αναφέρεται στην αντιληπτή πεποίθηση του ατόμου να αντιμετωπίζει αποτελεσματικά τις επερχόμενες καταστάσεις και προβλήματα [154]. Η αυτο-αποτελεσματικότητα μαθαίνεται στην παιδική ηλικία, αναπτύσσεται σε όλη τη διάρκεια της ζωής μας και είναι ένας σημαντικός καθοριστικός παράγοντας στην ανθρώπινη συμπεριφορά [155]. Επηρεάζει σε μεγάλο βαθμό τις πεποιθήσεις, την αυτοπεποίθηση και τις ικανότητες ενός ατόμου και μπορεί να καθορίσει πώς συμπεριφέρονται ή αντιδρούν σε καταστάσεις [156].

Πολλές μελέτες έχουν δείξει ότι οι ασθενείς με υψηλότερα επίπεδα αυτο-αποτελεσματικότητας θα ήταν πιο πιθανό να συμμετάσχουν με αυτοπεποίθηση στις απαραίτητες συμπεριφορές, όπως η άσκηση και η διατροφή, προκειμένου να βελτιώσουν την υγεία τους [157].

Η CBT αντιμετωπίζει την αντίληψη και τις σκέψεις ενός ατόμου γύρω από τα τρέχοντα ζητήματά του, αντί να εστιάζει σε προβλήματα και εμπειρίες του παρελθόντος. Βοηθά τους ασθενείς να επανεκτιμήσουν τις αρνητικές τους σκέψεις και να αναπτύξουν στρατηγικές αντιμετώπισης για να ξεπεράσουν τους φόβους και τα άγχη τους.

## **Προετοιμασία Εντέρου**

Η χορήγηση του παρασκευάσματος του εντέρου πριν από την εκλεκτική ορθοκολική εκτομή είναι αμφιλεγόμενη. Υπάρχει δόγμα και ισχυρή άποψη τόσο υπέρ όσο και κατά. Επί

του παρόντος, υπάρχει ένα πολιτισμικό χάσμα μεταξύ των ΗΠΑ και πολλών χωρών στην Ευρώπη, ιδιαίτερα όσον αφορά τις κατευθυντήριες γραμμές και τις συστάσεις σε αυτόν τον τομέα που υποστηρίζονται από την Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) Society και την American Society for Enhanced Recovery (ASER) [158,159]. Αυτό το κεφάλαιο προσπαθεί να εξετάσει τα στοιχεία που υπάρχουν σε σχέση με τα οφέλη ή όχι της μηχανικής προετοιμασίας του εντέρου (MBP) μόνο ή του MBP σε συνδυασμό με από του στόματος αντιβιοτικά σε διαφορετικές περιστάσεις και στο πλαίσιο του ERAS.

Η αρχική εργασία σχετικά με αυτό που έγινε γνωστό ως «ενισχυμένη ανάκτηση μετά από χειρουργική επέμβαση» (ERAS) ήταν στον τομέα της χειρουργικής του παχέος εντέρου [160], και αυτός παραμένει ο τομέας στον οποίο υπάρχουν τα περισσότερα ερευνητικά στοιχεία. Ένα από τα δόγματα της χειρουργικής του παχέος εντέρου ήταν η αναγκαιότητα χορήγησης μηχανικής προετοιμασίας του εντέρου για ασθενείς που υποβάλλονται σε ορθοκολική εκτομή και αυτό είναι ένα στοιχείο θεραπείας που έχει αμφισβητηθεί στο πλαίσιο του ERAS. Η αποφυγή του αποτελεί κεντρικό δόγμα του ERAS στην χειρουργική του παχέος εντέρου από την έναρξή του.

Η προετοιμασία του εντέρου καθιερώθηκε για πρώτη φορά κατά τη διάρκεια μιας εποχής ανοιχτής χειρουργικής, περιορισμένων αντιβιοτικών και συρραφών αναστομώνσεων, που απαιτούσαν το άνοιγμα του εντέρου εντός της κοιλιακής κοιλότητας. Η σύγχρονη χειρουργική του παχέος εντέρου με έμφαση στη λαπαροσκόπηση και τη χρήση τεχνολογιών συρραφής το αποφεύγει αυτό στις περισσότερες περιπτώσεις, και επομένως είναι πιθανό η λογική για την προετοιμασία του εντέρου να μην ισχύει πλέον. Πράγματι, έχει αποδειχθεί σε πολυάριθμες μελέτες ότι η λοίμωξη της χειρουργικής περιοχής (Surgical site infection - SSI) είναι σημαντικά χαμηλότερα σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε λαπαροσκοπική χειρουργική επέμβαση [159].

Τα ερωτήματα είναι πρώτον εάν η μηχανική προετοιμασία του εντέρου πριν από τη χειρουργική επέμβαση είναι αποτελεσματική στη μείωση των μολυσματικών επιπλοκών (που περιλαμβάνουν επιφανειακές και εν τω βάθει λοιμώξεις του χειρουργικού σημείου και συμπεριλαμβανομένων των αναστομωτικών διαρροών) και, δεύτερον, εάν η προετοιμασία του εντέρου έχει αρνητικό αντίκτυπο στην ισορροπία υγρών και ηλεκτρολυτών. ασθενείς πριν από τη χειρουργική επέμβαση που μπορεί να έχει δυσμενή έκβαση όσον αφορά τις επιπλοκές και την ανάρρωση. Είναι πιθανό και τα δύο να είναι σωστά και τότε πρέπει να εξετάσουμε την ισορροπία κινδύνου και οφέλους.

Υπάρχουν διάφορες μεταβλητές που πρέπει να ληφθούν υπόψη σχετικά με τη μηχανική προετοιμασία του εντέρου. Η μεταβλητή που προσελκύει τη μεγαλύτερη προσοχή και είναι κυρίως υπεύθυνη για το σχίσμα στην προετοιμασία του εντέρου είναι η σύγχρονη χρήση από του στόματος μη απορροφήσιμων αντιβιοτικών. Αυτό το κεφάλαιο θα συνεχίσει να αναλύει τα δεδομένα που υπάρχουν σε αυτόν τον τομέα.

### ***Επιχειρήματα υπέρ της μηχανικής προετοιμασίας του εντέρου***

Η αποτελεσματική μηχανική προετοιμασία του εντέρου έχει ως αποτέλεσμα ένα μακροσκοπικά καθαρότερο έντερο με δυνητικά ευκολότερο χειρισμό του εντέρου και θεωρητικά χαμηλότερο κίνδυνο μακροσκοπικής μόλυνσης του περιτοναίου ή του τραύματος. Έχει επίσης ως αποτέλεσμα τη μείωση της ποσότητας του περιεχομένου του εντέρου στο σημείο της αναστόμωσης για ένα χρονικό διάστημα μετεγχειρητικά ή περισσότερο όπου η αναστόμωση δεν λειτουργεί με μια εγγύς στομία.

Έχει υποτεθεί ότι το βακτηριακό φορτίο στο κόλον είναι μειωμένο αλλά αυτό είναι εσφαλμένο [6]. Επιπλέον, δεν υπάρχει ανάγκη για προεγχειρητικό υποκλυσμό ή άπω πλύση του ορθού πριν από την εισαγωγή μηχανικών συρραπτικών στο ορθό, και η ίδια η επέμβαση μπορεί να φανεί αισθητικά λιγότερο δυσάρεστη.

Από την άποψη του αποτελέσματος, πολλοί χειρουργοί πιστεύουν ότι οδηγεί σε χαμηλότερο κίνδυνο μόλυνσης του χειρουργικού σημείου και αναστομωτικής διαρροής. Πιστεύεται επίσης ότι εάν οι ασθενείς λάβουν προετοιμασία εντέρου και δεν λειτουργούν με εγγύς στομία, τότε οποιαδήποτε διαρροή που συμβεί θα είναι ευκολότερο να διαχειριστούν και έχουν λιγότερο καταστροφικές συνέπειες. Αυτό το κεφάλαιο θα συνεχίσει να εξετάζει τα στοιχεία που υπάρχουν σε αυτόν τον τομέα.

Τέλος, ενώ υπάρχουν ενδείξεις ότι η προετοιμασία του εντέρου μπορεί να προκαλέσει σημαντική ηλεκτρολυτική διαταραχή, υπάρχουν ενδείξεις για το αντίθετο ότι με τα σύγχρονα σκευάσματα και την κατάλληλη χρήση ο κίνδυνος μπορεί να εξαλειφθεί [161].

### ***Επιχειρήματα κατά της συνήθους χρήσης της μηχανικής προετοιμασίας του εντέρου***

Υπάρχουν πολλά προγράμματα μηχανικής προετοιμασίας του εντέρου, αλλά όλα απαιτούν την κατάποση μεγάλων όγκων υγρού. Ωστόσο, υπάρχουν ορισμένα νέα σκευάσματα εντέρου χαμηλότερου όγκου (1 L) τώρα στην αγορά [162].

Είναι αναμφίβολα δυσάρεστα για τον ασθενή και μπορεί να είναι πολύ προκλητικά, ιδιαίτερα στους ηλικιωμένους και ευπαθείς, και είναι γνωστό ότι προκαλούν υποογκαιμία και ηλεκτρολυτική ανισορροπία, όπως υπονατριαιμία, υπερνατριαιμία, υποκαλιαιμία, υποασβεστιαίμια, υπομαγνησισαιμία και φωσφορική νεφροπάθεια. Η MBP μπορεί επομένως να είναι ιδιαίτερα επικίνδυνη σε ασθενείς με καρδιακή και νεφρική συννοσηρότητα [163].

Είναι επίσης ποικίλα αποτελεσματικά και υπάρχει αναγνωρισμένη αποτυχία ή ποσοστό μερικής αποτυχίας που μπορεί να οδηγήσει σε μια κατάσταση που είναι χειρότερη για τον χειρουργό από το να μην έχει καθόλου προετοιμασία του εντέρου [164]. Ένα διασταλμένο με υγρό κόλον και το ορθό είναι πιθανώς πιο επικίνδυνο από ένα απροετοίμαστο

παχύ έντερο [165]. Επιπλέον, είναι δυνατό να επιστευασθεί η οξεία εντερική απόφραξη (αν και σχετικά σπάνια) με την προετοιμασία του εντέρου σε ασθενείς με επικείμενη απόφραξη, η οποία από μόνη της μπορεί να απαιτεί αλλαγή χειρουργικής προσέγγισης - συνήθως εις βάρος του ασθενούς. Υπάρχουν επίσης στοιχεία που υποδηλώνουν έξαρση του μετεγχειρητικού ειλεού και εξασθενημένη αναστομωτική επούλωση [166].

Συγκριτικά, οι υποκλυσμοί του ορθού είναι συνήθως καλά ανεκτοί, είναι ασφαλείς σχεδόν σε όλες τις περιπτώσεις και είναι γενικά αποτελεσματικοί στην κένωση του ορθού και του αριστερού παχέος εντέρου - αν και μπορεί να μην αδειάζουν το κόλον κοντά σε μια στένωση.

### ***Επιδράσεις και Θεωρήσεις σε Ασθενείς***

Μία από τις αρχές του αποτελεσματικού ERAS είναι να φέρει τον ασθενή στο χειρουργείο σε μια βελτιστοποιημένη κατάσταση, η οποία περιλαμβάνει μια κατάσταση νορμοογκαιμίας και φυσιολογική ισορροπία ηλεκτρολυτών. Αυτό επιτυγχάνεται με τη διατήρηση της στοματικής ενυδάτωσης και τη λήψη συμπληρωμάτων στις 24 ώρες πριν από την επέμβαση. Η μηχανική προετοιμασία του εντέρου έχει την ικανότητα να διαταράσσει αυτό και πράγματι μπορεί να είναι επικίνδυνη σε ασθενείς με καρδιακή και νεφρική δυσλειτουργία ειδικότερα [167]. Η ανάγκη καθαρισμού μπορεί επίσης να προκαλέσει σημαντική διαταραχή του ύπνου.

Αυτό μπορεί στη συνέχεια να επηρεάσει την απαίτηση σε υγρά κατά τη διάρκεια της χειρουργικής και μετεγχειρητικής περιόδου που μπορεί να αυξήσει τις επιπλοκές και την παραμονή στο νοσοκομείο. Η μηχανική προετοιμασία του εντέρου συχνά χορηγείται μόνος του σε περιβάλλον χωρίς επίβλεψη, γεγονός που μπορεί να οδηγήσει σε κακή αναγνώριση αυτών των προβλημάτων και μπορεί επίσης να οδηγήσει σε μη συμμόρφωση και αποτυχία προετοιμασίας. Οι ευπαθείς ασθενείς μπορεί να λάβουν προετοιμασία εντέρου στο νοσοκομείο υπό επίβλεψη και να χορηγηθούν σε συνδυασμό με ενδοφλέβια επανυδάτωση, αλλά η συνολική επίδραση των υγρών και των ηλεκτρολυτών αυτών των δύο παρεμβάσεων είναι δύσκολο να μετρηθεί. Η προετοιμασία για εσωτερικούς ασθενείς δεν προστατεύει επίσης από σημαντικές επιπλοκές [168]. Οι απλές εκτιμήσεις της ουρίας και των ηλεκτρολυτών ορού μετά από αυτές τις παρεμβάσεις ενδέχεται να μην αντικατοπτρίζουν με ακρίβεια σημαντικές διαταραχές στην ομοίωση.

Οι περισσότερες μελέτες κολonosκόπησης αναφέρουν ποσοστό αποτυχίας μεταξύ 20% και 40%, με μόνο περίπου 1:5 ασθενείς με αποτυχημένη προετοιμασία να αναφέρουν ότι δεν ακολουθούν επαρκώς τις οδηγίες. Αυτό το ποσοστό αποτυχίας σχετίζεται με ανεπάρκεια για κολonosκοπικούς σκοπούς με μειωμένα ποσοστά ανίχνευσης αδενώματος, αλλά παρ' όλα αυτά δίνει μια ιδέα για τους περιορισμούς [168]. Εκτός από το ότι η προετοιμασία του εντέρου

δεν καθαρίζει απαραίτητα το έντερο από τα κόπρανα, είναι απίθανο να έχει μεγάλη επίδραση στη βακτηριολογία του αυλού.

Υπάρχουν, ωστόσο, τρία επιπλέον ερωτήματα σχετικά με τα αποτελέσματα της προετοιμασίας του εντέρου σε σχέση με τη λοίμωξη της χειρουργικής περιοχής που μπορούν να αντιμετωπιστούν στη βιβλιογραφία:

- Ποια είναι η απόδειξη ότι η μηχανική προετοιμασία του εντέρου από μόνη της μειώνει τη λοίμωξη του χειρουργικού σημείου ή την αναστομωτική διαφυγή στην εκτομή του παχέος εντέρου σε σύγκριση με κανένα παρασκεύασμα ή σε σύγκριση με τον ορθικό κλύσμα μόνο;
- Ποιες είναι οι ενδείξεις ότι η μηχανική προετοιμασία του εντέρου όταν συνδυάζεται με τη χορήγηση από του στόματος μη απορροφήσιμων αντιβιοτικών μειώνει τη μόλυνση του χειρουργικού σημείου ή τη αναστομωτικής διαφυγής;
- Ποιες είναι οι ενδείξεις ότι τα συστηματικά και από του στόματος αντιβιοτικά χωρίς μηχανική προετοιμασία του εντέρου μειώνουν τη λοίμωξη του χειρουργικού σημείου ή τη διαφυγή από την αναστόμωση σε σύγκριση με τη μηχανική προετοιμασία του εντέρου σε συνδυασμό με αντιβιοτικά;

Η ανάλυση των δεδομένων είναι προβληματική για όλες τις ερωτήσεις λόγω της ετερογένειας των μελετών. Εκτομές παχέος εντέρου με διαφορετικές παθολογίες και διαφορετικές ανατομικές αναστομώσεις συχνά συγκεντρώνονται μαζί. Ορισμένες φορές αποκλείονται οι αναστομώσεις του ορθού που δεν λειτουργούν. Χρησιμοποιούνται διαφορετικά σχήματα μηχανικής προετοιμασίας του εντέρου και μερικές φορές συνδυάζονται με κλύσματα. Η χειρουργική προσέγγιση (ανοικτή ή λαπαροσκοπική) ποικίλλει και δεν προσδιορίζεται πάντα ποσοτικά. Υπάρχουν επίσης πολλές αναδρομικές μελέτες βάσεων δεδομένων, η ανάλυση των οποίων ενέχει εγγενείς κινδύνους σημαντικής μεροληψίας. Υπάρχουν, ωστόσο, πολλές πρόσφατες μετα-αναλύσεις που έχουν αξιολογήσει σε μεγάλο βαθμό τυχαίοποιημένες μελέτες (RCTs).

Το ερώτημα εάν η προετοιμασία του εντέρου, με ή χωρίς αντιβιοτικά, θα πρέπει να χορηγείται «πάντα, μερικές φορές ή ποτέ» δεν μπορεί επί του παρόντος να απαντηθεί οριστικά. Ωστόσο, η μηχανική προετοιμασία του εντέρου από μόνη της, στις περισσότερες περιπτώσεις, είναι σχεδόν σίγουρα περιττή και μπορεί να είναι επιζήμια. Το εάν θα πρέπει να χορηγηθεί μηχανικό παρασκεύασμα εντέρου προκειμένου να ενεργοποιηθεί ή να αυξηθεί η αποτελεσματικότητα των από του στόματος χορηγούμενων αντιβιοτικών αναμένεται περαιτέρω διερεύνηση. Η λοίμωξη του χειρουργικού σημείου, και ειδικότερα η αναστομωτική διαρροή, είναι πολυπαραγοντική και είναι πιθανό τα πακέτα φροντίδας και χειρουργικής τεχνικής που δεν περιλαμβάνουν μηχανική προετοιμασία του εντέρου ή αντιβιοτικά από το στόμα να έχουν εξίσου καλά ή και καλύτερα αποτελέσματα. Αυτό αποδεικνύεται από μελέτες από μεμονωμένα ιδρύματα ή μεμονωμένες σειρές με πολύ καλύτερα αποτελέσματα από ό,τι

φαίνεται στις μεγάλες αναδρομικές βάσεις δεδομένων στις οποίες αναπτύσσεται μεγάλο μέρος της τρέχουσας καθοδήγησης.

## 4. Διεγχειρητική Φροντίδα

### Η διαχείριση της αναισθησίας και ο ρόλος του αναισθησιολόγου στη μείωση του χειρουργικού στρες και στη βελτίωση της ανάρρωσης

Η πλήρης ανάρρωση μετά από μείζονα χειρουργική επέμβαση ολοκληρώνεται όταν η αναπόφευκτη μετεγχειρητική λειτουργική έκπτωση έχει επιστρέψει στις προεγχειρητικές βασικές τιμές. Η διάρκεια και το μέγεθος αυτής της λειτουργικής πτώσης αντικατοπτρίζουν σε μεγάλο βαθμό το μέγεθος της περιεγχειρητικής απόκρισης στρες. Αν και αυτό ακούγεται σαν μια σχετικά απλή ιδέα, η ακριβής μέτρηση αυτών των δύο μεταβλητών, η λειτουργική πτώση και η απόκριση περιεγχειρητικού στρες, είναι πολύπλοκη.

Η κλασική απόκριση στο στρες είναι μια σύνθετη σειρά αλλαγών που λαμβάνουν χώρα τόσο μετά από σοβαρή χειρουργική επέμβαση όσο και μετά από άλλες παθοφυσιολογικές προσβολές όπως εγκαύματα, σοβαρό τραύμα και σήψη [46]. Για πολλούς, ο παππούς της κατανόησής μας για την απόκριση στο στρες κατάγεται από τη Γλασκώβη της Σκωτίας, από τον Sir David Cuthbertson. Σε μια σειρά μελετών που διεξήχθησαν πριν από σχεδόν 90 χρόνια σε ασθενείς που έκαναν ανάπαυση στο κρεβάτι ενώ λάμβαναν σταθερή δίαιτα, περιέγραψε πώς η ανάλυση κοπράνων και ούρων κατά την ανάπαυση στο κρεβάτι αποκαλύπτει μια ελαφρά απώλεια πολλών ουσιών, όπως ασβέστιο, φώσφορο, άζωτο, κάλιο, θείο και κρεατίνη. Ωστόσο, όταν εφαρμόστηκε το ίδιο πρωτόκολλο σε ασθενείς με κατάγματα μακρικών οστών, ανακάλυψε μεγαλύτερη αύξηση στις προαναφερθείσες ουσίες και ιδιαίτερα στο άζωτο (όπως η ουρία), αν και η απέκκριση ασβεστίου δεν αυξήθηκε πολύ περισσότερο. Αναγνωρίζοντας ότι αυτές οι ενδοκυτταρικές απώλειες ήταν περισσότερες από εκείνες που οφείλονταν μόνο στον πρωτογενή τραυματισμό, κατέληξε στο συμπέρασμα ότι υπήρχε μια γενικευμένη αντίδραση που εμφανιζόταν μέσα στο σώμα, η οποία προκάλεσε διάσπαση του άπαχου ιστού (ιδιαίτερα των μυών) και ταυτόχρονο πυρετό [169].

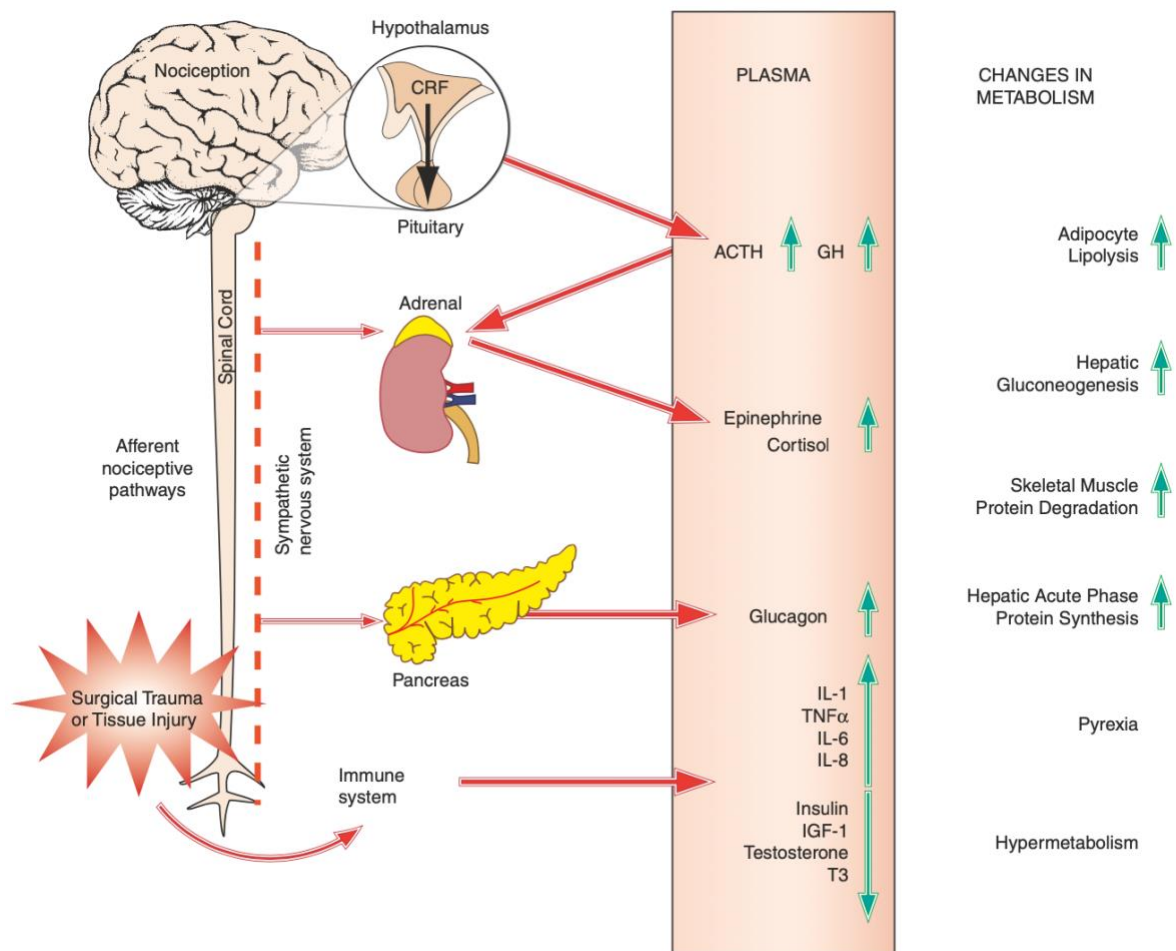
Αργότερα περιέγραψε και συσχέτισε αυτές τις καταβολικές αλλαγές με αυξημένη κατανάλωση οξυγόνου και η έννοια της άμπωτης και της ροής καθιερώθηκε σχετικά με τη μείωση και την αύξηση της μεταβολικής δραστηριότητας, αντίστοιχα, και έχει περιγραφεί πιο πρόσφατα [74].

Με την πρόοδο στην κατανόησή μας και στη μέτρηση των φυσιολογικών αλλαγών που συμβαίνουν περιεγχειρητικά, πολλές από αυτές τις αλλαγές απόκρισης στο στρες έχουν σαφώς προσδιοριστεί και περιγραφεί. Γενικά, η κλασική απόκριση στρες μπορεί να χωριστεί σε δύο βασικά στοιχεία. Πρώτον, υπάρχει μια συστηματική νευροενδοκρινική απόκριση με τα συνοδά μεταβολικά επακόλουθα. Αυτό το μέρος της απόκρισης χαρακτηρίζεται από ενεργοποίηση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος και της υπόφυσης με αποτέλεσμα



μεγάλο αριθμό προβλέψιμων μεταβολικών συνεπειών συμπεριλαμβανομένου του καταβολισμού, της αντίστασης στην ινσουλίνη (IR) και της υπεργλυκαιμίας. Το δεύτερο σημαντικό συστατικό είναι οι φλεγμονώδεις και ανοσολογικές αλλαγές, που ξεκινούν από στην απελευθέρωση κυτοκινών όπως οι ιντερλευκίνες (IL), ο παράγοντας νέκρωσης όγκου (TNF) και οι ιντερφερόνες (IFNs), οι οποίες έχουν τόσο τοπικές όσο και συστηματικές επιδράσεις, συμπεριλαμβανομένης της αδιαθεσίας και της κόπωσης. Υπάρχουν τόσο προφλεγμονώδεις όσο και αντιφλεγμονώδεις οδοί που ξεκινούν, με την πρώτη να αποδίδεται περισσότερο σε επιπλοκές και δυσλειτουργία οργάνων και τη δεύτερη να εμπλέκεται σε μετεγχειρητικές λοιμώξεις [170].

Εικόνα 4 – Η απάντηση στο χειρουργικό στρες



Ενώ αυτή η διάκριση μεταξύ νευροενδοκρινικού/μεταβολικού και φλεγμονώδους είναι βολική, αντιπροσωπεύει μια υπεραπλούστευση, καθώς υπάρχει επικάλυψη/αλληλεπίδραση μεταξύ αυτών των δύο συστατικών. Επιπλέον, ενώ το μέγεθος της μετρούμενης απόκρισης στρες (vide infra) είναι ευρέως ανάλογο με το μέγεθος της χειρουργικής επέμβασης, υπάρχει μια σειρά άλλων γεγονότων που μπορεί να μεγεθύνουν ακόμη περισσότερο αυτήν την

απόκριση και περιλαμβάνουν ασπία, μόλυνση, υποογκαιμία, υποθερμία, μετεγχειρητικές επιπλοκές όπως λοιμώξεις, μετεγχειρητική ναυτία και έμετος και διαταραχές ύπνου [171].

### ***Η θεωρία του στρες από τη χειρουργική επέμβαση***

Δεδομένης της πιθανότητας βλάβης που προκύπτει από τις προαναφερθείσες αλλαγές, είναι λογικό να έχουν περιγραφεί διάφοροι τρόποι με τους οποίους μπορεί να μειωθεί η απόκριση στο στρες, βελτιώνοντας τις φυσιολογικές διαταραχές και προάγοντας την πρώιμη ανάρρωση και τις μειωμένες επιπλοκές.

### ***Ελάχιστα Επεμβατική Χειρουργική***

Το μέγεθος της απόκρισης στο στρες καθορίζεται τόσο από το μέγεθος της χειρουργικής επέμβασης όσο και από τη χειρουργική προσέγγιση (ανοιχτή ή EEX), με την ενδοκρινική/μεταβολική απόκριση και ειδικότερα τη φλεγμονώδη απόκριση να μειώνεται σημαντικά από μικρότερες χειρουργικές επεμβάσεις και επίσης από MIS [172]. Αυτό θεωρείται σημαντικό πλεονέκτημα για το EEX, αλλά καθώς η επιλογή της χειρουργικής οδού δεν ελέγχεται από τον αναισθησιολόγο και επομένως δεν θα εξεταστεί περαιτέρω εδώ, ούτε η απόφαση εάν θα χρησιμοποιηθούν παροχετεύσεις, σωλήνες, μηχανική προετοιμασία εντέρου, κ.λπ., όλα αυτά μπορεί να αυξήσουν την ανταπόκριση στο στρες, αλλά συνήθως βρίσκονται υπό την καθοδήγηση της χειρουργικής ομάδας [171].

### ***Οπιοειδή***

Μελέτες πριν από 60 χρόνια έδειξαν ότι τα οπιοειδή μπορεί να τροποποιήσουν τόσο τις ημερήσιες ορμονικές όσο και τις μεταβολικές αλλαγές στα άτομα [173], με μεταγενέστερες μελέτες να δείχνουν ότι πολύ υψηλές δόσεις οπιοειδών (π.χ. 50-100 mcg/kg) μπορεί να μειώσουν σημαντικά τις ορμόνες, μονικές και μεταβολικές αποκρίσεις στη χειρουργική επέμβαση, ιδιαίτερα στη χειρουργική της πυέλου και της άνω κοιλίας [174]. Ωστόσο, τέτοιες μεγάλες δόσεις οπιοειδών δεν έχουν θέση στα σύγχρονα προγράμματα ERAS, με την κύρια χρήση τους όπου πρόκειται να χρησιμοποιηθεί ο μετεγχειρητικός αερισμός των πνευμόνων και έτσι περιορίζεται για συγκεκριμένες σημαντικές επεμβάσεις, π.χ. καρδιοχειρουργική. Επιπλέον, ένα κύριο θέμα στα προγράμματα ERAS είναι η χρήση πολυπαραγοντικής ή ισορροπημένης αναλγησίας που συντηρεί τα οπιοειδή [175], επομένως, ενώ τα οπιοειδή υψηλής δόσης παρουσιάζουν μεγάλο θεωρητικό ενδιαφέρον, έχουν μικρό πρακτικό ενδιαφέρον. Τα ενεργά οπιοειδή όπως η ρεμιφεντανίλη μειώνουν επίσης προβλέψιμα τη διεγχειρητική ενεργοποίηση των επινεφριδίων και του συμπαθητικού κατά τρόπο δοσοεξαρτώμενο [176], αλλά τα αποτελέσματα θα είναι παροδικά δεδομένου του πολύ μικρού χρόνου ημιζωής της ρεμιφεντανίλης.

## Νευροαξονικός αποκλεισμός

Δεδομένης της νευρικής οδού που εμπλέκεται στη νευροενδοκρινική ενεργοποίηση, είναι λογικό ότι μπορεί να εμποδιστεί δραματικά αποκλείοντας πλήρως αυτήν την οδό για να αποτραπεί η επακόλουθη ενεργοποίηση της υπόφυσης και των επινεφριδίων. Η πιο καλά περιγραφείσα προσέγγιση είναι ο νευραξονικός αποκλεισμός (ραχιαία και επισκληρίδιος αναισθησία) με τοπικό αναισθητικό. Η θωρακική επισκληρίδιος αναισθησία (ΘΕΑ) κατέχει μια μοναδική θέση στην ιστορία του ERAS, καθώς ήταν αυτή η τεχνική που διαδόθηκε από τον Kehlet και τους συνεργάτες του πριν από περισσότερα από 20 χρόνια με μερικές από τις πρώτες εργασίες σε αυτόν τον τομέα, με ασθενείς που υποβλήθηκαν σε σοβαρή η εκτομή του παχέος εντέρου και εμφανίζει βέλτιστο έλεγχο του πόνου, βελτιωμένη κινητοποίηση και μειωμένα ποσοστά μετεγχειρητικού ειλεού [4].

Μέχρι στιγμής στην διεθνή βιβλιογραφία έχει δημοσιευθεί πληθώρα δεδομένων σχετικά με τον αντίκτυπο της νευραξονικής αναισθησίας στην ορμονική και μεταβολική απόκριση σε μείζονες χειρουργικές επεμβάσεις που δείχνουν ότι:

- Ο αποκλεισμός πρέπει να ξεκινήσει πριν από την έναρξη της χειρουργικής επέμβασης και να συνεχιστεί αρκετά μέχρι την μετεγχειρητική περίοδο (δηλαδή αρκετές ημέρες) για να αμβλυνθούν οι ανταποκρίσεις [4].
- Ο αποκλεισμός πρέπει να γίνεται με τοπική αναισθησία — ο νευραξονικός αποκλεισμός με οπιοειδή έχει μόνο μικρές επιπτώσεις σε αυτή τη διαδικασία (γλυκόζη και κορτιζόλη) [177].
- Εάν ο αποκλεισμός καταστεί αναποτελεσματικός ή βραχύβιος - όπως ένα νωτιαίο αναισθητικό - οι τροποποιητικές μεταβολικές επιδράσεις θα είναι παροδικές και οι ασθενείς θα έχουν στη συνέχεια παρόμοια απόκριση με εκείνους στους οποίους δεν υπήρχε αποκλεισμός [178].
- Εάν ο αποκλεισμός ξεκινήσει μετά το χειρουργικό ερέθισμα, υπάρχει κάποια μεταγενέστερη τροποποίηση της ανταπόκρισης ακόμη και σε ασθενείς με ΘΕΑ που ξεκίνησε μετά από καρδιοπνευμονική παράκαμψη (CPB), η οποία είναι ο κύριος επαγωγέας της απόκρισης στο στρες [179].
- Η ΘΕΑ είναι πολύ αποτελεσματικό στη διόγκωση των ανταποκρίσεων τόσο για χειρουργική της πυέλου όσο και για την κάτω κοιλιακή χώρα, αλλά έχει λιγότερο τροποποιητικό αποτέλεσμα για χειρουργικές επεμβάσεις που αφορούν την άνω κοιλιακή χώρα, πιθανώς λόγω ανεπαρκούς αποκλεισμού προσαγωγών νεύρων [177].
- Το ΘΕΑ δεν έχει σταθερή επίδραση στη φλεγμονώδη απόκριση καθώς αυτή καθορίζεται κυρίως από μηχανισμούς από το ίδιο το σημείο της χειρουργικής επέμβασης, αν και η πολύπλοκη αλληλεπίδραση μεταξύ των δύο μηχανισμών μπορεί να ευθύνεται για την περιγραφόμενη άμβλυνση της φλεγμονώδους απόκρισης με ΘΕΑ [180].

Ωστόσο, τα τελευταία 10 χρόνια ή περισσότερα, έχει σημειωθεί απότομη μείωση στη χρήση των επισκληριδίων για μείζονες εκλεκτικές χειρουργικές επεμβάσεις λόγω ορισμένων παραγόντων. Πρώτον, έχουν χρησιμοποιηθεί άλλες τεχνικές νευρικού αποκλεισμού που παρέχουν καλή αναλγησία αλλά χωρίς τις παρενέργειες των επισκληριδίων. Δεύτερον, η εμφάνιση της ελάχιστα επεμβατικής χειρουργικής επέμβασης έχει καταστήσει τη χρήση της ΘΕΑ μη απαραίτητη. Τέλος, ενώ οι επισκληριδίοι έχουν αποδειχθεί ότι έχουν πολλά οφέλη (μειωμένη ορμονική και μεταβολική απόκριση στη χειρουργική επέμβαση, υπερθετική τμηματική αναλγησία, μείωση της μετεγχειρητικής θρομβοεμβολής, μειωμένη απώλεια αίματος), τα μειονεκτήματά τους αναγνωρίζονται όλο και περισσότερο (ποσοστό αποτυχίας, διαχείριση υγρών/υπόταση, μειωμένη κινητοποίηση) [181].

Τα ποσοστά επισκληριδίου αποτυχίας είναι πολύπλοκα και ποικίλα και εξαρτώνται από πολλούς παράγοντες, όπως ο ορισμός της αποτυχίας, το σημείο της επέμβασης, η δόση και ο όγκος των φαρμάκων που χορηγούνται, καθώς και τα προβλήματα που σχετίζονται με την εισαγωγή τους. Το εύρος των αναφερόμενων ποσοστών επισκληριδίου αποτυχίας ποικίλλει ευρέως μεταξύ 13% και 47%, με μια μεγάλη μελέτη που περιγράφει μια συχνότητα εμφάνισης 32% για θωρακικές επισκληρίδια και 27% για οσφυϊκή επισκληρίδιο [182]. Ενώ η κατάσταση μπορεί να διορθωθεί (π.χ. με επανατοποθέτηση ή προσθήκη ανοσοενισχυτικών, όπως η επισκληρίδιος διαμορφίνη), μια αποτυχημένη επισκληρίδιος αφήνει τον ασθενή να πονάει και μπορεί να περιορίσει και άλλες επιλογές αναλγησίας (όπως συστηματικά οπιοειδή), καθώς αυτά τα φάρμακα δεν μπορούν να συγχρηγηθούν εάν ο ασθενής λαμβάνει οπιοειδή επισκληρίδιως.

Ένας άλλος βασικός τομέας είναι η υπόταση, η οποία σχετίζεται με τον αποκλεισμό του συμπαθητικού συστήματος από το νευραξονικό αποκλεισμό. Αυτό μπορεί να επιδεινώνεται από άλλους παράγοντες όπως η υποογκαιμία, η αντιυπερτασική φαρμακευτική αγωγή και η μετεγχειρητική αγγειοπάρλυση. Ιστορικά, αυτοί οι ασθενείς έλαβαν άφθονους όγκους ενδοφλέβιας χορήγησης υγρών για την καταπολέμηση της υπότασης. Αυτό μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα τη χορήγηση μεγάλων όγκων υγρού αλλά με μικρή επίδραση στην αρτηριακή πίεση ενώ προκαλεί οίδημα. Για πολλούς ασθενείς το περιθώριο σφάλματος υπερφόρτωσης υγρών αν και μπορεί να είναι μικρό (π.χ. 2,5-3 λίτρα), παρά τη γενική αποδοχή ότι σχεδόν μηδενική ισορροπία υγρών (και αύξηση βάρους) θα πρέπει να είναι ο στόχος [183], ακόμη και η υπερφόρτωση με μικρούς όγκους υγρών (1 λίτρο) σχετίζεται τόσο με αυξημένα συμπτώματα (16%) όσο και με επιπλοκές (32%) και με αυξημένη διάρκεια παραμονής στο νοσοκομείο [184]. Μια πιο λογική και αποτελεσματική προσέγγιση είναι η αποκατάσταση του αγγειακού τόνου με αγγειοσυσπαστικά φάρμακα (π.χ. φαινυλεφρίνη ή νοραδρεναλίνη), η ασφαλής χορήγηση των οποίων απαιτεί τη φροντίδα του ασθενούς σε μονάδα υψηλής εξάρτησης ή εντατικής θεραπείας (ΜΕΘ), συχνά με παρακολούθηση της ενδοαρτηριακής αρτηριακής πίεσης [181].

Μειωμένη κινητικότητα με επισκληρίδιο αναλγησία μπορεί να προκύψει από χαμηλές (οσφυϊκές) επισκληριδίου και υψηλές συγκεντρώσεις ή ογκους τοπικών αναισθητικών μειγμάτων, που θα μπλοκάρουν τόσο τις κινητικές νευρικές ίνες όσο και τις νευρικές ίνες της ιδιοδεκτικότητας. Η έγκαιρη κινητοποίηση είναι κλειδί μετεγχειρητικά και ο συνδυασμός ενός ασθενούς που έχει αδυναμία στα πόδια και είναι προσκολλημένος σε ένα σακουλάκι με ενδοφλέβιο υγρό θα επηρεάσει σημαντικά την επιτυχία οποιουδήποτε προγράμματος ERAS.

Επιπλέον, αν και οι επισκληρίδιοι θεωρούνται ευρέως ως σχετικά ασφαλείς, μπορεί να εμφανιστεί μόνιμη νευρολογική βλάβη, είτε λόγω αιματώματος του σπονδυλικού σωλήνα, αποστήματος ή άμεσου τραύματος. Η μελέτη NAP3 ανέδειξε τους κινδύνους που σχετίζονται με την επισκληρίδιο μετεγχειρητικά σχετικέ με την επίπτωση μόνιμης νευρολογικής βλάβης που εκτιμάται μεταξύ 1:5700 και 1:12.200 [185].

Έτσι, ενώ τα επισκληρίδια έχουν μια ισχυρή θεωρητική βάση στη μείωση των μεταβολικών αποκρίσεων στη χειρουργική επέμβαση και ιστορικά αποτελούσαν τον ακρογωνιαίο λίθο για το ERAS στις πρώτες μέρες του με κυρίως ανοιχτές χειρουργικές τεχνικές, η έλευση της ελάχιστα επεμβατικής χειρουργικής και η εκτίμηση των παρενεργειών της επισκληριδίου έχουν οδηγήσει σε σημαντική μείωση της χρήσης τους.

### ***Τροποποίηση της απόκρισης στο στρες***

Τα πρωτόκολλα περιεγχειρητικής φροντίδας ERAS ένας αριθμός πολυπαραγοντικών προσεγγίσεων που μπορεί να χρησιμοποιήσει ο αναισθησιολόγος και η εξειδικευμένη ομάδα ERAS για να ελαχιστοποιήσει το χειρουργικό στρες και τη φυσιολογική διαταραχή που με τη σειρά τους εμποδίζουν την έγκαιρη ανάρρωση, την έξοδο από το νοσοκομείο και την επιστροφή στη λειτουργική κανονικότητα.

### ***Προεγχειρητικά***

#### ***Ενυδάτωση και Διατροφή***

Πριν από μια γενιά, οι ασθενείς πολύ συχνά έφταναν στην αίθουσα του χειρουργείου αφυδατωμένοι και πεινασμένοι για πολλές ώρες. Αν και υπήρχαν ιστορικοί λόγοι για αυτό, θεωρήθηκε ότι αυτός ελαχιστοποιούσε τον γαστρικό όγκο και με τη σειρά του τον κίνδυνο πνευμονικής εισρόφησης του γαστρικού περιεχομένου. Μια σειρά από μελέτες της δεκαετίας του 1980 έδειξαν ότι η διακοπή λήψης υγρών από το στόμα δεν ήταν μόνο περιττή, αλλά και ότι η κατανάλωση καθαρού υγρά έως και 2 ώρες προεγχειρητικά δεν είχαν επιβλαβή επίδραση τόσο στον όγκο όσο και στο pH του γαστρικού περιεχομένου [186]. Ωστόσο, αυτό δεν αντιμετώπισε τις συνέπειες της διακοπής της θερμιδικής πρόσληψης των ασθενών, οι οποίοι, ακόμη και αν δεν ήταν αφυδατωμένοι, ήταν συχνά καταβολικοί και κετωτικοί πριν από την ίδια τη χειρουργική επέμβαση. Δεδομένων των περαιτέρω σημαντικών μεταβολικών αλλαγών που

συνέβησαν μετά το χειρουργείο, μια λογική προσέγγιση ήταν να εξασφαλιστεί η μεταβολική ομοιόσταση με τη σίτιση και έτσι να προετοιμαστούν οι ασθενείς για αυτές τις αλλαγές. Οι πρώιμες μελέτες που εξέταζαν την προεγχειρητική ενδοφλέβια γλυκόζη αντικαταστάθηκαν από τη χορήγηση υδατανθράκων από το στόμα, και οι δύο προκάλεσαν δραματικές μεταβολικές βελτιώσεις: Υπήρξε μείωση στο μετεγχειρητικό IR, μείωση της απώλειας πρωτεΐνης με βελτιωμένη μυϊκή λειτουργία και μειωμένη διάρκεια παραμονής στο νοσοκομείο σε σύγκριση με τους μάρτυρες.

Έχουν γίνει αρκετές μετα-αναλύσεις και ανασκοπήσεις των αποτελεσμάτων της φόρτωσης υδατανθράκων. Οι Awad et al. έδειξαν μείωση της μετεγχειρητικής αντίστασης στην ινσουλίνη και μια μικρή αλλά σημαντική μείωση του χρόνου νοσηλείας για χειρουργική επέμβαση στην κοιλιά κατά 1,08 ημερών (95% διάστημα εμπιστοσύνης [CI] 1,87–0,29 ημέρες), αν και δεν υπήρχε όφελος για χειρουργικές επεμβάσεις με αναμενόμενο χρόνο νοσηλείας μικρότερο από 2 ημέρες ούτε σε ασθενείς που υποβάλλονται σε ορθοπεδική χειρουργική επέμβαση [187]. Επιβεβαίωσαν επίσης τη μείωση της αντίστασης στην ινσουλίνη, αλλά όχι αλλαγές στις νοσοκομειακές επιπλοκές. Μια μεταγενέστερη ανασκόπηση που δημοσιεύτηκε στη βάση δεδομένων Cochrane έδειξε μικρότερη μείωση στο συνολικό χρόνο νοσηλείας (0,3 ημέρες, 95% CI 0,56–0,04 ημέρες) αλλά με μια εξαιρετικά σημαντική μείωση του χρόνου νοσηλείας κατά 1,6 ημέρες για ασθενείς που υποβλήθηκαν σε χειρουργική επέμβαση στην κοιλιά μαζί με μικρότερο χρόνο που οι ασθενείς περνούν αέρια (0,39 ημέρες, 95% CI 0,70– 0,07 ημέρες) με καμία επίδραση στις επιπλοκές [188]. Μια πολύ πρόσφατη μελέτη επιβεβαίωσε τα οφέλη της προεγχειρητικής φόρτωσης υδατανθράκων όσον αφορά το χρόνο νοσηλείας σε σύγκριση με τους ασθενείς-ελέγχου που υποβλήθηκαν σε προεγχειρητική νηστεία, αλλά δεν μπόρεσε να δείξει αυτή τη διαφορά για εκείνους τους ασθενείς που έλαβαν νερό ή εικονικό φάρμακο [189]. Ενώ ορισμένοι έχουν επικρίνει τη μεθοδολογία αυτής της ανασκόπησης, συνολικά υπάρχουν ενδείξεις μείωσης του χρόνου νοσηλείας από τη φόρτωση υδατανθράκων. Επιπλέον, η έγκαιρη από του στόματος διατροφή θα βοηθήσει στην πρόληψη του καταβολισμού μετεγχειρητικά.

### *Διεγχειρητική Διαχείριση*

Ο ρόλος του αναισθησιολόγου στην διεγχειρητική διαχείριση είναι θεμελιώδης καθώς ο τρόπος διαχείρισης του κάθε ασθενή θα καθορίσει σημαντικά την απόκριση στο στρες. Για το λόγο αυτό ο αναισθησιολόγος θα πρέπει να ακολουθεί αυστηρά το πρωτόκολλο ERAS εφαρμόζοντας μια σειρά από παρεμβάσεις όπως περιγράφονται παρακάτω.

### *Ενδοφλέβια αντιβιοτικά*

Οι περιεγχειρητικές λοιμώξεις, ανάλογα με το μέγεθός τους, έχουν τη δυνατότητα να προκαλέσουν σημαντική δυσλειτουργία οργάνων. Έτσι, συστήνεται η χορήγηση ενδοφλέβιων

αντιβιοτικών πριν από την έναρξη της χειρουργικής επέμβασης βάσει διεθνών πρωτοκόλλων για την μείωση των περιεγχειρητικών λοιμώξεων.

### *Αποφυγή Υποθερμίας*

Η μέτρηση της θερμοκρασίας και η ενεργός αποφυγή της υποθερμίας (<36 °C) είναι θεμελιώδης πρακτική αναισθησίας. Ακόμη και η ήπια υποθερμία (με μέση θερμοκρασία 35,6 °C) η απώλεια αίματος αυξήθηκε κατά 16% και ο ρυθμός μετάγγισης αίματος κατά 22%.

### *Παρακολούθηση Βάθους Αναισθησίας*

Ειδικά για τους ηλικιωμένους ασθενείς, οι μετεγχειρητικές φλεγμονώδεις αλλαγές στον εγκέφαλο μπορεί να προδιαθέτουν τόσο σε μετεγχειρητική γνωστική δυσλειτουργία όσο και σε μετεγχειρητικό παραλήρημα, και η στοχευμένη χρήση παρακολούθησης βάθους αναισθησίας έχει υποστηριχθεί για τη διατήρηση του βάθους της αναισθησίας στο ελάχιστο ασφαλές για τη μείωση αυτών των ανεπιθύμητων επιπτώσεων [190].

### *Παρακολούθηση Νευρομυϊκού Αποκλεισμού (NMA)*

Η ποσοτική παρακολούθηση και η αποδεδειγμένη αναστροφή της NMA είναι απαραίτητη για τους ασθενείς για τη μείωση των κινδύνων μετεγχειρητικών πνευμονικών επιπλοκών, γεγονός που θα μεγεθύνει την απόκριση στο στρες [191].

### *Ενδοφλέβια Διαχείριση Υγρών*

Η διαχείριση υγρών παραμένει πιθανώς το πιο ευρέως καλυπτόμενο θέμα στη βιβλιογραφία, αλλά παραμένει ένας αμφιλεγόμενος τομέας διεγχειρητικής φροντίδας. Ενώ τόσο οι αναισθησιολόγοι όσο και οι εντατικοί μπορεί να συζητούν ορισμένους τομείς διαχείρισης υγρών, υπάρχουν ωστόσο ορισμένοι τομείς που έχουν γενική συμφωνία:

- Η κακή χορήγηση υγρών μπορεί να είναι καταστροφική για τους ασθενείς με ERAS και θα αυξήσει τόσο τους φλεγμονώδεις (όπως μετράται με την IL-6) όσο και τους μεταβολικούς δείκτες μιας μεγάλης χειρουργικής επέμβασης.
- Τόσο η μειωμένη χορήγηση υγρών (προκαλώντας μείωση της καρδιακής παροχής) όσο και το υπερβολικό πλεόνασμα υγρών (προκαλώντας οίδημα ιδιαίτερα στους πνεύμονες αλλά και στις αναστομώσεις) θα βλάψουν τελικά την οξυγόνωση των ιστών, με αύξηση των επιπλοκών, του κόστους και του χρόνου νοσηλείας [184].
- Πολλοί υποστηρίζουν τη χρήση εξατομικευμένης θεραπείας με υγρά (π.χ., στοχευμένη θεραπεία υγρών [Goal Directed Fluid Therapy - GDFT]) για τη διαχείριση υγρών, ειδικά για χειρουργικές επεμβάσεις και ασθενείς υψηλού κινδύνου.
- Ωστόσο, υπάρχει ένα μεγάλο εύρος σε σχήματα ενδοφλέβιων υγρών που χορηγούνται για παρόμοια χειρουργική επέμβαση που εξαρτάται από το προσωπικό [10].

- Η διαχείριση υγρών έχει αλλάξει λόγω άλλων αλλαγών στην περιεγχειρητική φροντίδα. π.χ., η χρήση φόρτωσης υδατανθράκων, η έγκαιρη επανάληψη μετεγχειρητικών στοματικών υγρών (έτσι απαιτούνται λιγότερα ενδοφλέβια υγρά), η ελάχιστα επεμβατική χειρουργική επέμβαση (άρα λιγότερος χειρισμός του εντέρου και οι μετατοπίσεις υγρών) και η εκτίμηση ότι η επιτρεπτική διεγχειρητική και η μετεγχειρητική ολιγουρία είναι αποδεκτές σε ένα βαθμό (άρα λιγότερο καταδίωξη της παραγωγής ούρων με ενδοφλέβια υγρά)[192].
- Ως αποτέλεσμα των αλλαγών που έχουν ενσωματωθεί στα προγράμματα ERAS, η GDFT έχει πλέον μικρότερο αντίκτυπο στη βελτίωση των αποτελεσμάτων (ιστορικά μειωμένη νοσηρότητα, LOS, ταχύτερη επιστροφή της λειτουργίας του εντέρου) ίσως απλώς στη βελτίωση των αποτελεσμάτων σε ασθενείς υψηλού κινδύνου που χρειάζονται ΜΕΘ [193].

### *Αναλγησία*

Η παροχή περιεγχειρητικής αναλγησίας βρίσκεται στο επίκεντρο της κλινικής αναισθησιολογίας. Τα ανεπαρκώς εκτελούμενα αναλγητικά προγράμματα θα επιδεινώσουν το στρες της χειρουργικής επέμβασης και θα οδηγήσουν σε άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες όπως ανεπαρκής κινητοποίηση και αναπνευστική προσπάθεια, παρατεταμένη ανάπαυση στο κρεβάτι και αυξημένη διάρκεια νοσηλείας [46]. Όπως συζητήθηκε παραπάνω, ενώ υπάρχουν ορισμένοι ισχυροί αναλγητικοί τροποποιητές του χειρουργικού στρες, αυτοί πρέπει να εξεταστούν στο πλαίσιο των στόχων των σύγχρονων προγραμμάτων ERAS. Έτσι, ενώ ειδικότερα η επισκληρίδιος αναισθησία μπορεί να παρακάμψει δραματικά την ενδοκρινική και μεταβολική απόκριση, για μια χειρουργική επέμβαση στο γόνατο ή στο ισχίο, δεν πρόκειται για το *raison d'être* των αναισθησιολόγων ERAS. Όπως είδαμε παραπάνω, οι παρενέργειες τόσο της υψηλής δόσης φαιντανύλης όσο και του ΘΕΑ οδήγησαν στην πτώση τους, παρά τις ευεργετικές τους επιδράσεις στην απόκριση στο στρες, με τη ρεμιφεντανίλ να προσφέρει απλώς παροδικά αποτελέσματα. Πρέπει λοιπόν να επιτευχθεί μια ισορροπία: καλή αναλγησία, τροποποίηση απόκρισης στο στρες και ικανοποιητικό προφίλ παρενεργειών. Τα οπιοειδή θεωρούνται η χρυσή τομή για την ανακούφιση από τον πόνο μετά από μείζονες χειρουργικές επεμβάσεις, αλλά τα τελευταία 25 χρόνια, η κατανόηση είναι ότι οι πολυάριθμες παρενέργειές τους (μετεγχειρητική ναυτία και έμετος, δυσκοιλιότητα και ειλεός, αναπνευστική καταστολή και καταστολή του αντανεκλαστικού του βήχα, δυσφορία και σύγχυση, κατακράτηση ούρων, μακροχρόνια εξάρτηση) έχουν οδηγήσει σε στρατηγικές περιορισμού της χρήσης τους, οι οποίες ενσωματώνουν την έννοια του Kehlet για πολυπαραγοντική αναλγησία αποφεύγοντας την χορήγηση οπιοειδών [175].

### *Συστηματική Αναλγησία*

Αυτά περιλαμβάνουν τα οπιοειδή, την παρακεταμόλη και τα αντιφλεγμονώδη φάρμακα και διάφορα πιο πρόσφατα διαδεδομένα ανοσοενισχυτικά, όπως αντισπασμωδικά, λιδοκαΐνη,



κ.λπ. Τα οπιοειδή έχουν συζητηθεί, και ενώ πολλοί ασθενείς χρειάζονται οπιοειδή, εντός του προγράμματος ERAS, εφαρμόζεται η αποφυγή χρήσης οπιοειδών έτσι ώστε σε ελάχιστη δόση για το συντομότερο χρονικό διάστημα.

Δεδομένου του κεντρικού ρόλου που παίζει η φλεγμονή στην κλασική απόκριση στο στρες, είναι λογικό ότι τόσο τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ) όσο και τα στεροειδή διαδραματίζουν βασικό ρόλο. Τα ΜΣΑΦ αποτελούν τον ακρογωνιαίο λίθο της αναλγητικής αντιμετώπισης. Υπάρχει μια σειρά από καλά τεκμηριωμένες παρενέργειες, όπως η διάρρηση και αιμορραγία του ανώτερου γαστρεντερικού (GI), μειωμένος ρυθμός σπειραματικής διήθησης (GFR) που οδηγεί σε οξεία νεφρική βλάβη (AKI), αιμορραγία, άσθμα και θρομβοεμβολικά επεισόδια.

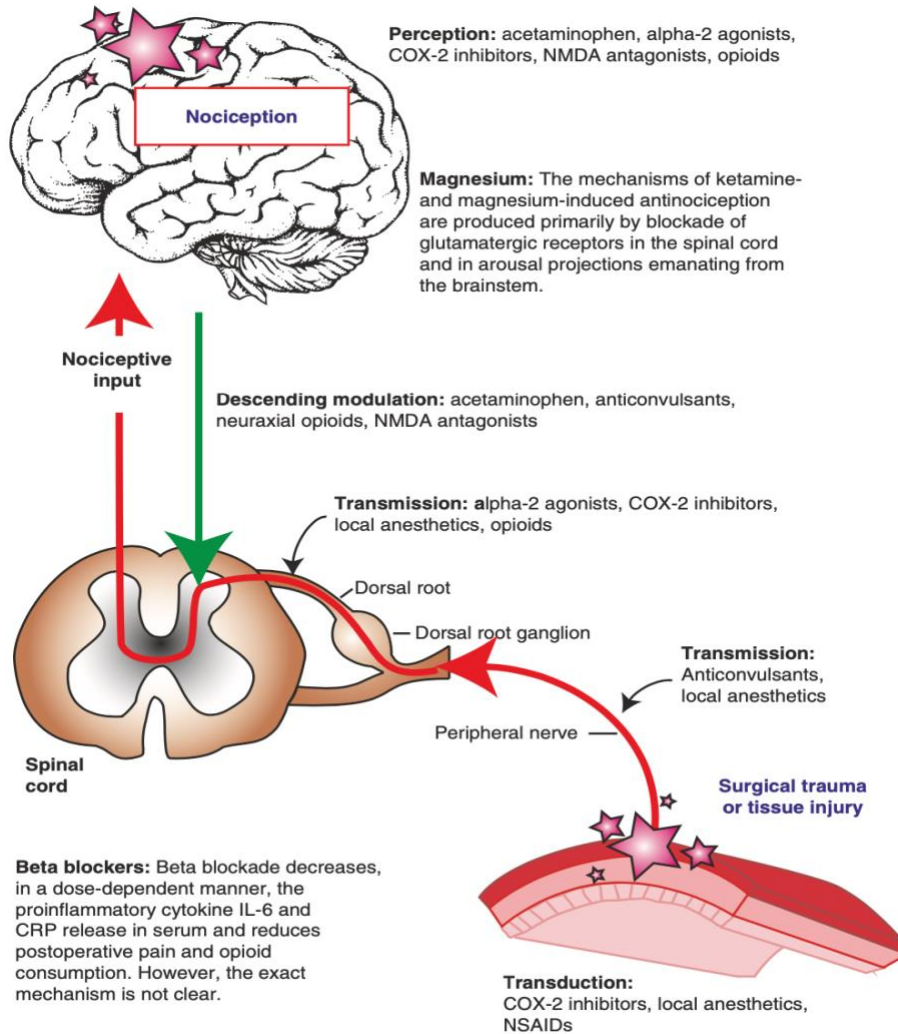
Ποιος είναι όμως ο ρόλος τους στη μείωση της φλεγμονώδους απόκρισης του χειρουργικού στρες; Τα ΜΣΑΦ δρουν αναστέλλοντας την κυκλοοξυγενάση (COX), η οποία παράγει την προσταγλανδίνη H<sub>2</sub> (PGH-2) από το αραχιδονικό οξύ. Η PGH-2 είναι ένας μεταβολίτης που μετατρέπεται σε προστανοειδή (προσταγλανδίνες, προστακυκλίνες και θρομβοξάνες), τα οποία παίζουν κεντρικό ρόλο στη φλεγμονή, την πήξη, την αγγειακή διαπερατότητα και τον τόνο. Υπάρχουν δύο βασικές ισομορφές των αναστολέων της κυκλοοξυγενάσης: COX-1 και COX-2. Οι τελευταίοι έχουν διαφορετικό προφίλ παρενεργειών, καθώς στοχεύουν τη γαστρεντερική κυκλοοξυγενάση μάλλον λιγότερο και μπορεί να προκαλέσουν λιγότερο συχνά γαστρεντερικά έλκη σε σύγκριση με τους αναστολείς COX-1, αν και μελέτες έχουν επίσης προτείνει υψηλότερο κίνδυνο καρδιακών συμβαμάτων σε ασθενείς υψηλότερου κινδύνου που χορηγήθηκαν αναστολείς COX-2 [194].

Υπάρχει μια πολύπλοκη αλληλεπίδραση μεταξύ των προστανοειδών, τα οποία διαδραματίζουν βασικό ρόλο στη φλεγμονή, και των κοινώς μετρούμενων κυτοκινών που προκύπτουν, όπως οι ιντερλευκίνες, η CRP, κ.λπ. Υπάρχουν λίγα δεδομένα σε αυτόν τον τομέα, αλλά σε καρδιοχειρουργικούς ασθενείς, η διεγχειρητική parecoxib εξασθένησε την συστηματική φλεγμονώδη απόκριση που σχετίζεται με CPB κατά τη διάρκεια καρδιοχειρουργικής με αξιοσημείωτη μείωση στη συγκέντρωση της IL-6 και της IL-8, με τις μέγιστες συγκεντρώσεις της αντιφλεγμονώδους κυτοκίνης IL-10 υψηλότερες από ό,τι στην ομάδα της parecoxib [195].

Ο ρόλος των προεγχειρητικών γλυκοκορτικοειδών είναι πολύ επίκαιρος και έχει επίσης διερευνηθεί εκτενώς. Ενώ μικρές δόσεις δεξαμεθαζόνης χορηγούνται τακτικά για την προφύλαξη από ναυτία και έμετο χωρίς παρενέργειες (συμπεριλαμβανομένης της σημαντικής υπεργλυκαιμίας), έχει περιγραφεί η επιτυχής χρήση πολύ μεγαλύτερων δόσεων γλυκοκορτικοειδών (τόσο δεξαμεθαζόνη όσο και μεθυλπρεδνιζολόνη). Με την εκτίμηση ότι μια αξιοσημείωτη φλεγμονώδης απόκριση μπορεί να έχει συμβάλει τόσο στον μετεγχειρητικό πόνο όσο και στη δυσλειτουργία των οργάνων, υψηλότερες δόσεις γλυκοκορτικοειδών θεωρήθηκε ότι μπορούν να τροποποιήσουν αυτό το αποτέλεσμα, αν και υπήρχε η πιθανή

ανησυχία για επιπλοκές λόγω της στεροειδή όπως η επούλωση, η υπεργλυκαιμία και οι λοιμώξεις.

Εικόνα 5 – Ο τρόπος δράσης της πολυπαραγοντικής αναλγησίας



Εκ πρώτης όψεως, μπορεί να φαίνεται ότι υπάρχει ένα παράδοξο μεταξύ της προσπάθειας μείωσης της ορμονικής απόκρισης στη χειρουργική επέμβαση (όπως η μειωμένη κορτιζόλη) και της συγχορήγησης μεγάλων ποσοτήτων στεροειδών. Ωστόσο, πρώιμες μελέτες στην κοιλιακή χειρουργική έδειξαν ότι η υψηλή δόση μεθυλπρεδνιζολόνης (30 mg/kg) μείωσε την IL-6, IL-8 και CRP, με μια πιο παροδική μείωση του TNF άλφα [196], με μεταγενέστερη μετα-ανάλυση να επιβεβαιώνει τόσο την αποτελεσματικότητα όσο και την ασφάλειά του [197].

Ωστόσο, είναι η φλεγμονώδης απόκριση στην ορθοπεδική χειρουργική ιδιαίτερα που έχει μελετηθεί εκτενώς. Ενώ οι μετρημένοι ορμονικοί δείκτες (επίπεδα κατεχολαμινών) δεν φάνηκε να έχουν καμία προγνωστική αξία στην πρώιμη μετεγχειρητική πορεία, οι φλεγμονώδεις δείκτες ήταν πιο χρήσιμοι, με τη συγκέντρωση IL-6 μοναδικό προγνωστικό

παράγοντα για το χρόνο για περπάτημα 10 και 25 μέτρων και CRP συγκεντρώνει έναν μοναδικό προγνωστικό παράγοντα για τον πόνο κατά την έξοδο από το νοσοκομείο [198]. Το μέγεθος της απόκρισης του φλεγμονώδους στρες και η σύνδεσή της με τη λειτουργική αποκατάσταση ήταν βασικός μοχλός για τη χορήγηση μεθυλπρεδνιζολόνης σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αρθροπλαστική ισχίου και γόνατος, επιδεικνύοντας σημαντική μείωση τόσο του πόνου όσο και των επιπέδων κυτοκινών χωρίς εμφανή αύξηση των επιπλοκών [199], και αναμφίβολα θα τονώσει περαιτέρω έρευνα σε αυτόν τον τομέα.

Η ενδοφλέβια λιδοκαΐνη είναι ένας παράγοντας που χρησιμοποιείται εδώ και πολλά χρόνια και είναι γνωστό ότι παίζει χρήσιμο αναλγητικό ρόλο, παρέχοντας αναλγησία που μειώνει τη χρήση οπιοειδών, μειωμένα ποσοστά εμφάνισης μετεγχειρητικού ειλεού και είναι ενδιαφέρον επίσης το αντιφλεγμονώδες αποτέλεσμα, ανώτερο από ορισμένες απόψεις από τα παραδοσιακά αντιφλεγμονώδη φάρμακα, τόσο τα ΜΣΑΦ όσο και τα στεροειδή [200]. Πράγματι, ορισμένα από τα οφέλη των επιδράσεων της επισκληριδίου λιδοκαΐνης μπορεί να εξηγηθούν από μια συστηματική επίδραση, καθώς οι συγκεντρώσεις των δύο στο πλάσμα είναι παρόμοιες [201]. Οι παρατεταμένες αντιφλεγμονώδεις επιδράσεις της λιδοκαΐνης είναι ελάχιστα κατανοητές καθώς υπερβαίνουν σημαντικά τον χρόνο ημιζωής του φαρμάκου, αλλά ένας μηχανισμός φαίνεται να σχετίζεται με την ικανότητα της λιδοκαΐνης να εμποδίζει την εκκίνηση των πολυμορφοπύρηνων λευκοκυττάρων, εμποδίζοντάς τα αποτελεσματικά από την έναρξη η συνήθης απελευθέρωση κυτοκινών και αντιδραστικών ειδών οξυγόνου, μέσω μιας αναστολής της σηματοδότησης της πρωτεΐνης G [202]. Ωστόσο, αν και έχει έντονη αντιφλεγμονώδη δράση, η θέση της ενδοφλέβιας λιδοκαΐνης δεν είναι ακόμα βέβαιη, με πρόσφατες ανασκοπήσεις αμφισβητούν τις επιδράσεις της στις βαθμολογίες πόνου, την επιστροφή της γαστρεντερικής λειτουργίας, την ναυτία και τον έμετο και την κατανάλωση οπιοειδών λόγω γενικά κακής ποιότητας των δημοσιευμένων δεδομένων [203]. Παρόλα αυτά, υπάρχουν στοιχεία για ειδικά αποτελέσματα της διαδικασίας (μείωση του πόνου και επιστροφή της λειτουργίας του εντέρου στις κοιλιακές επεμβάσεις) και βελτίωση της λειτουργικής έκβασης και σε άλλες επεμβάσεις (σπονδυλική στήλη, προσάτη και θωρακική χειρουργική, αλλά όχι στην ολική κοιλιακή υστερεκτομή, ολική αρθροπλαστική ισχίου ή νεφρική χειρουργική) [201]. Συνολικά είναι ένας ενδιαφέρων τροποποιητής της φλεγμονώδους απόκρισης, αλλά η πραγματική του θέση μένει να εντοπιστεί.

### *Τοπικά Αναισθητικά*

Η χορήγηση τοπικών αναισθητικών (TA) εντός της οδού του πόνου, από το χειρουργικό σημείο έως τον νευραξονικό αποκλεισμό, έχει ανασκοπηθεί στο αρχικό μέρος αυτού του κεφαλαίου. Ουσιαστικά, ενώ η ΘΕΑ με TA παραμένει η χρυσή τομή για τη χειρουργική ανοιχτής κοιλιάς, καθώς οι χειρουργικές τεχνικές έχουν αλλάξει σε λιγότερο επεμβατικές τεχνικές, το ρίσκο-όφελος έχει αλλάξει ευνοώντας άλλες αναλγητικές μεθόδους. Η ραχιαία

αναισθησία φαίνεται να προσφέρει έναν λογικό αναλγητικό συμβιβασμό έχοντας ακόμα μια αν και περιορισμένη επίδραση στην ανταπόκριση στο στρες *vide infra*, αλλά καθώς μια τεχνική μονής βολής θα είχε επίσης περιορισμένες παρενέργειες (όπως υπόταση και κακή κινητοποίηση)[178].

Ωστόσο, υπήρξαν τάσεις στην πλήρη απομάκρυνση από τον νευραξονικό αποκλεισμό στην ανοιχτή χειρουργική και τη χρήση μπλοκ κοιλιακού τοιχώματος (π.χ. καθετήρες θηκών ορθού, μπλοκ εγκάρσιου κοιλιακού επιπέδου [TAP] ή TA στις άκρες του τραύματος), είτε ως ένεση ή με έγχυση, με καλή επιτυχία για μετεγχειρητική ανακούφιση από τον πόνο. Υπάρχουν ελάχιστες ενδείξεις για την επίδραση αυτών των πιο «περιφερικά» τεμαχίων στην απόκριση στο στρες.

Συνοπτικά, υπάρχουν πολλά που μπορεί να κάνει ο αναισθησιολόγος για να μειώσει το χειρουργικό στρες. Η συστηματοποιημένη αναισθησία και η προσοχή στη διατροφή, τη διαχείριση υγρών, την απώλεια αίματος και την αποφυγή της υποθερμίας είναι το κλειδί. Η αναλγησία μπορεί να διαδραματίσει σημαντικό ρόλο λαμβάνοντας υπόψη τον νευραξονικό αποκλεισμό όπου χρειάζεται. Η χρήση συστηματικών αναλγητικών ανοσοενισχυτικών για τον έλεγχο της φλεγμονής και των συνεπειών της είναι βασική, περιγράφονται επίσης ΜΣΑΦ, στεροειδή και άλλα (π.χ. ενδοφλέβια λιδοκαΐνη). Η μείωση του χειρουργικού στρες θα ελαχιστοποιηθεί επίσης με την πρόληψη κατανάλωση αλκοόλ, το φαγητό και την κινητοποίηση και οποιεσδήποτε άλλες στρατηγικές που το επιτρέπουν, πολύ πιθανόν θα μειώσουν την απόκριση στο στρες *pari passu* [204].

## **Διεγχειρητική Πολυπαραγοντική Αναλγησία**

### *Οπιοειδή Αναλγητικά*

Τα οπιοειδή αποτελούν τον ακρογωνιαίο λίθο για την περιεγχειρητική αναλγησία εδώ και δεκαετίες. Το 1932 συντέθηκε η πεθιδίνη και ήταν το πρώτο συνθετικό οπιοειδές που χρησιμοποιήθηκε κατά την αναισθησία το 1949 [205]. Στις αρχές της δεκαετίας του 1960, η φαιντανύλη εισήχθη στην κλινική αναισθησία επιτρέποντας την καλύτερη καρδιαγγειακή σταθερότητα και τη βελτίωση της ισορροπημένης αναισθησίας [206]. Τα τελευταία 50 χρόνια αναπτύχθηκαν αρκετά συνθετικά οπιοειδή, τα οποία έχουν χρησιμοποιηθεί ή εξακολουθούν να χρησιμοποιούνται στην πρακτική της αναισθησίας [207].

Τα οπιοειδή μπορούν να ταξινομηθούν ως φυσικά απαντώμενα (μορφίνη, κωδεΐνη ή παπαβερίνη), ημισυνθετικά (ηρωΐνη) ή συνθετικά (π.χ. σειρές φαινυλοπυπεριδίνης: μεπεριδίνη, φαιντανύλη, σουφεντανίλ, αλφεντανίλ και ρεμιφεντανίλη) [207]. Σήμερα, τα πιο συχνά χρησιμοποιούμενα περιεγχειρητικά οπιοειδή είναι (μεταξύ άλλων) η φεντανύλη, η σουφεντανίλη, η αλφεντανίλη και η ρεμιφεντανίλη [207].

Ο μηχανισμός δράσης των οπιοειδών είναι καλά κατανοητός και τα οπιοειδή συνδέονται με διάφορες κατηγορίες υποδοχέων οπιοειδών σε πολλές περιοχές (κεντρικές και περιφερειακές) στο ανθρώπινο σώμα, αλλά κυρίως στο εγκεφαλικό στέλεχος και το νωτιαίο μυελό [208]. Η δέσμευση σε αυτούς τους υποδοχείς οπιοειδών έχει ως αποτέλεσμα μια άμεση διακοπή (αναστολή) της ανιούσας μετάδοσης των πληροφοριών για τον πόνο από το ραχιαίο κέρασ του νωτιαίου μυελού και την ενεργοποίηση κυκλωμάτων ελέγχου του πόνου που κατεβαίνουν από τον μεσεγκέφαλο, μέσω του νωτιαίου κοιλιακού μυελού, στον ραχιαίο μυελό κέρατο [208]. Η αναστολή επιτυγχάνεται με τη μείωση της αγωγιμότητας των διαύλων ασβεστίου με πύλη τάσης και το άνοιγμα των διαύλων καλίου, που περιγράφεται στην προηγούμενη ενότητα [207].

Ωστόσο, οι κλασικοί αγωνιστές του υποδοχέα μ δεν μπορούν να θεωρηθούν ως ειδικοί για κυκλώματα πόνου ή αποκλεισμού του ερεθίσματος του πόνου. Επομένως, αυτοί οι αγωνιστές των υποδοχέων μ(οπιοειδή) είναι υπεύθυνοι για πολλές ανεπιθύμητες παρενέργειες, όπως ναυτία και έμετος, ειλεός, κατακράτηση ούρων και καταστολή αναπνευστικού [209].

Τα οπιοειδή αναλγητικά είναι το παλαιότερο είδος αναλγητικών που χρησιμοποιείται κατά την κλασική ισορροπημένη αναισθησία και θεωρείται ότι είναι η καλύτερη λύση για τη ρύθμιση και τον αποκλεισμό της ενεργοποίησης του συμπαθητικού και της παρασυμπαθητικής αδρανοποίησης ως αποτέλεσμα της χειρουργικής επέμβασης [207]. Η χρήση γενικών αναισθητικών φαρμάκων βραχείας δράσης σε ένα πρωτόκολλο ERAS όπου αποφεύγεται η χορήγηση οπιοειδών, επιτρέπει την ταχεία αφύπνιση με ελάχιστες υπολειμματικές επιδράσεις. Όταν ενδείκνυται, τα οπιοειδή βραχείας δράσης όπως η φεντανύλη, η αλφεντανίλη, η σουφεντανίλη ή οι εγχύσεις ρεμιφεντανίλης, στην περίπτωση που απαιτούνται οπιοειδή, ελαχιστοποιούν τις παρενέργειες στο τέλος της αναισθησίας [206, 207]. Ωστόσο, η διαχείριση του διεγχειρητικού πόνου μέσω της χορήγησης μη οπιοειδών αναλγητικών έναντι οπιοειδών αναλγητικών θα είναι το μέλλον προκειμένου να επιτευχθούν ελάχιστες μετεγχειρητικές παρενέργειες και να βελτιωθούν τα αποτελέσματα.

### *Μη οπιοειδή αναλγητικά.*

#### *Λιδοκαΐνη*

Η λιδοκαΐνη (2-(διαιθυλαμινο)-N-(2,6-διμεθυλφαινυλ)ακεταμίδιο) είναι ένα αμινο-αμιδικό τοπικό αναισθητικό φάρμακο, το οποίο συντέθηκε για πρώτη φορά το 1934 [203]. Η λιδοκαΐνη χρησιμοποιείται ευρέως στην κλινική αναισθησία και έχει αναλγητικά, αντι-υπεραλγητικά και αντιφλεγμονώδη αποτελέσματα [203].

Η λιδοκαΐνη είναι μια αδύναμη βάση που συνδέεται με την πρωτεΐνη του πλάσματος (π. Η λιδοκαΐνη αποβάλλεται από τα νεφρά [203]. Ο χρόνος ημιζωής της λιδοκαΐνης είναι περίπου 1,5–2 ώρες όταν χορηγείται bolus, ενώ ο χρόνος ημιζωής μπορεί να αυξηθεί κατά 3

ώρες όταν χορηγείται ενδοφλεβίως [203]. Όταν η λιδοκαΐνη χορηγείται για περισσότερο από 24 ώρες, λαμβάνει χώρα συσσώρευση και επομένως οι ενδοφλέβιες δόσεις θα πρέπει να μειωθούν ανάλογα. Οι συγκεντρώσεις λιδοκαΐνης στο πλάσμα που επιτυγχάνονται είναι παρόμοιες με εκείνες κατά την εκτέλεση μιας επισκληρίδιου έγχυσης (περίπου 1 μM) [210]. Η τοξικότητα σχετίζεται με τη συγκέντρωση στο πλάσμα και φαίνεται να είναι σπάνια, αλλά η παρακολούθηση κατά τη μετεγχειρητική περίοδο είναι σημαντική [203, 210].

Οι αντιλοχιστικές επιδράσεις της λιδοκαΐνης επιτυγχάνονται με τη δέσμευση στα κανάλια νατρίου, εμποδίζοντας έτσι την εισροή νατρίου που δεσμεύεται από την τάση που απαιτείται για την πρόκληση και τη διατήρηση των δυναμικών δράσης [203, 210]. Μπλοκάρισμα του νατρίου που καλύπτεται από τάση

Τα κανάλια πιθανότατα δεν είναι ο μόνος υποκείμενος μηχανισμός δράσης, ο οποίος είναι πολύπλοκος και δεν είναι πλήρως κατανοητός. Ένας άλλος πιθανός μηχανισμός που συμβάλλει στην καταπολέμηση του πόνου είναι η αντιφλεγμονώδης ιδιότητα της λιδοκαΐνης, η οποία έχει ως αποτέλεσμα τη μείωση της απελευθέρωσης προφλεγμονωδών κυτοκινών (ιντερλευκίνη-1β[βήτα], TNF-α[άλφα]) μειώνοντας την ενεργοποίηση των ουδετερόφιλων [210]. Απαιτείται περισσότερη έρευνα σε αυτό το πεδίο προκειμένου να γίνει κατανοητή αυτή η ενδιαφέρουσα περιοχή κατά του πόνου της λιδοκαΐνης.

Η ενδοφλέβια λιδοκαΐνη έχει διερευνηθεί εκτενώς τα τελευταία χρόνια [210]. Πολλές καλά σχεδιασμένες κλινικές δοκιμές και μετα-αναλύσεις έχουν επιβεβαιώσει την αποτελεσματικότητα της ενδοφλέβιας λιδοκαΐνης όσον αφορά τη σημαντική μείωση του πόνου και τη μείωση της κατανάλωσης οπιοειδών εντός των πρώτων 24 ωρών μετεγχειρητικά, αν και ορισμένοι αμφισβήτησαν την ποιότητα των αποδεικτικών στοιχείων [203, 210]. Επιπλέον, η ενδοφλέβια λιδοκαΐνη που χορηγήθηκε σε μείζονες χειρουργικές επεμβάσεις στην κοιλιά έδειξε μείωση στον μετεγχειρητικό ειλεό, το χρόνο μέχρι τις πρώτες κενώσεις του εντέρου και μετεγχειρητική ναυτία και έμετο [203, 210]. Σε μια πρόσφατη κλινική σύγκριση ενδοφλέβιας και επισκληρίδιου τοπικής αναισθησίας για μείζονα χειρουργική επέμβαση στην κοιλιά, δεν βρέθηκε σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο τεχνικών [211]. Η αποτελεσματικότητα της ενδοφλέβιας λιδοκαΐνης επιβεβαιώθηκε επίσης σε μια πρόσφατη ανασκόπηση που αξιολόγησε την απόκριση νευροφλεγμονής σε περιεγχειρητικό και χρόνιο νευροπαθητικό πόνο [211].

Η συνιστώμενη δόση λιδοκαΐνης κατά την περιεγχειρητική περίοδο είναι 1–2 mg/kg ως δόση bolus. Αυτό μπορεί να ακολουθηθεί από συνεχή έγχυση 1-2 mg/kg/h λιδοκαΐνης που χορηγείται για 24-48 ώρες μετεγχειρητικά, η οποία συνήθως συνιστάται [210]. Ωστόσο, σε πρόσφατες μετα-αναλύσεις, συζητείται η διάρκεια και οι δόσεις της συνεχούς ενδοφλέβιας χορήγησης λιδοκαΐνης. Σε μακρές χειρουργικές επεμβάσεις, η δόση της λιδοκαΐνης με συνεχή έγχυση μπορεί να χρειαστεί να μειώνεται σταδιακά, 50% κάθε 6 ώρες, καθώς η περίοδος της χειρουργικής επέμβασης είναι μεγαλύτερη [210]. Αυτή η ιδέα βασίζεται στον χρόνο ημιζωής

της λιδοκαΐνης και των μεταβολιτών της, όπως περιγράφηκε προηγουμένως. Η διάρκεια της συνεχούς έγχυσης λιδοκαΐνης ποικίλλει στη βιβλιογραφία, αλλά τώρα συνιστάται η διακοπή της λίγο πριν την έξοδο στον θάλαμο καθώς δεν υπάρχει όφελος από την παρατεταμένη χορήγηση πέρα από την αίθουσα ανάνηψης [210]. Η λιδοκαΐνη είναι ένα αποτελεσματικό πρόσθετο φαρμάκων και έχει σαφή αναλγητικά οφέλη και ενισχύει την ανάρρωση μετά την επέμβαση, βελτιώνοντας έτσι το αποτέλεσμα.

### *Κεταμίνη*

Η κεταμίνη, ένα παράγωγο φαινκυκλιδίνης, χρησιμοποιήθηκε για πρώτη φορά στον άνθρωπο το 1965 και κυκλοφόρησε στην αγορά το 1970. εξακολουθεί να χρησιμοποιείται στην κλινική αναισθησία, την επείγουσα ιατρική και την παυσίπονη [212]. Σήμερα, το S(+)-ισομερές της κεταμίνης χρησιμοποιείται στην κλινική πράξη, το οποίο είναι 3-4 φορές πιο ισχυρό ως αναλγητικό. Επιπλέον, αυτό το ισομερές S έχει ταχεία έναρξη (1–2 λεπτά), σχετικά γρήγορη αντιστάθμιση ακόμη και μετά από ενδοφλέβια χορήγηση αρκετών ωρών, λιγότερες ψυχομιμητικές παρενέργειες και ταχύτερη κάθαρση (ημιζωή αποβολής 4–6 ώρες, κάθαρση 12–17 ml/kg/min) [212]. Η κεταμίνη χρησιμοποιείται πλέον κυρίως για την καταπολέμηση του πόνου στο περιεγχειρητικό περιβάλλον ή στην παυσίπονη [207]. Συνήθως δεν έχει καρδιοαναπνευστικά αποτελέσματα και έχει πιθανές επιδράσεις στη διατήρηση των αυτόνομων αντανακλαστικών και της καρδιακής λειτουργίας. Η κεταμίνη έχει δείξει θετικά αποτελέσματα στην ανοχή στα οπιοειδή και στην υπεραλγησία, [212]. Η κεταμίνη που χορηγήθηκε σε μικρές δόσεις μείωσε τη μετεγχειρητική κατανάλωση αναλγητικών κατά 33%. Σε αρκετές μετα-αναλύσεις φάνηκε ότι η κεταμίνη σε δόσεις έως και 60mg περιεγχειρητικά είχε ως αποτέλεσμα συνολική μείωση της κατανάλωσης οπιοειδών, βελτιωμένη μετεγχειρητική αναλγησία και μείωση των παρενεργειών που προκαλούνται από οπιοειδή, όπως μετεγχειρητική ναυτία και έμετος, μετεγχειρητικός ειλεός και κατακράτηση ούρων [213]. Έχει αποδειχθεί ότι η δράση του συνδυασμού κεταμίνης και μαγνησίου θα μπορούσε να είναι συμπληρωματική κατά τη γενική αναισθησία όσον αφορά την καταπολέμηση του πόνου και την καρδιαγγειακή σταθερότητα. Η κεταμίνη μπορεί να χορηγηθεί ως δόση bolus σε επαγωγή 0,5–2 mg/kg ή να διατηρηθεί με συνεχή έγχυση σε ρυθμό 30–90 μ(mu) g/kg/min [212].

Η κεταμίνη σε χαμηλές δόσεις είναι ένα σημαντικό πρόσθετο φαρμάκου στη γενική αναισθησία στα μονοπάτια ERAS και παρουσιάζει οφέλη και βελτιωμένη έκβαση όσον αφορά τη μειωμένη πρόσληψη οπιοειδών και τις χαμηλότερες βαθμολογίες μετεγχειρητικού πόνου, γεγονός που επιτρέπει την πρόωμη κινητοποίηση.

### *Άλφα-2 Αγωνιστές*

Στις αρχές της δεκαετίας του 1960, ο πρώτος άλφα-2 (αδρενεργικός) αγωνιστής, η κλονιδίνη, αναπτύχθηκε και εισήχθη με επιτυχία ως αντιυπερτασικό φάρμακο [214]. Ωστόσο,

μόνο κατά τη δεκαετία του 1980 χρησιμοποιήθηκε για πρώτη φορά η κλονιδίνη στην αναισθησία προκειμένου να μειωθούν οι απαιτήσεις σε ηρεμιστικά και αναλγητικά [214]. Στα τέλη της δεκαετίας του 1980, ένας πιο ειδικός άλφα-2 (αδρενεργικός) αγωνιστής δεξμεντετομιδίνη (χρόνος ημιζωής 2-3 ώρες, κάθαρση 10-30 ml/kg/min), εισήχθη στην αναισθησία στην κτηνιατρική, ο οποίος έδειξε ακόμη πιο ισχυρά αποτελέσματα από την κλονιδίνη [214]. Οι άλφα-2 αγωνιστές όπως η κλονιδίνη και η δεξμεντετομιδίνη ανήκουν στην οικογένεια των ιμιδαζολινών και συνδέονται τόσο με τις ιμιδαζολίνες όσο και με τους αδρενεργικούς υποδοχείς [207]. Η σύνδεση με τον α-2 αδρενεργικό υποδοχέα έχει ως αποτέλεσμα την ενεργοποίηση των ανασταλτικών G-πρωτεϊνών και τη μείωση της κυκλικής μονοφασφορικής αδενοσίνης (cAMP) [214]. Η επίδραση των άλφα-2 αγωνιστών είναι η συμπαθόλυση με αποτέλεσμα την καταστολή και τη χαμηλή αρτηριακή πίεση, η οποία προκαλείται από τη δέσμευση με τους υποδοχείς άλφα-2α. Η σύνδεση με τους υποδοχείς άλφα-2b θα έχει ως αποτέλεσμα μια παροδική αύξηση της αρτηριακής πίεσης που προκαλείται από άμεση αγγειοσυστολή [207, 214]. Οι υποδοχείς άλφα-2 βρίσκονται στο κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ) στους νοραδρενεργικούς πυρήνες (locus coeruleus) και αποτελούν μέρος των νευρικών οδών του ύπνου. Οι αγωνιστές των αδρενεργικών υποδοχέων άλφα-2, όπως η δεξμεντετομιδίνη, προκαλούν καταστολή σε χαμηλότερες δόσεις, αλλά με την αύξηση της δόσης, μπορεί να προκαλέσουν κατάσταση αναισθησίας [211].

Οι αγωνιστές άλφα-2 είναι ενδιαφέροντα πρόσθετα φαρμάκων που έχουν αναλγητικά αποτελέσματα και επομένως αποτελέσματα που συντηρούν τα οπιοειδή. Όταν χρησιμοποιούνται σε στρατηγικές πολυτροπικής αναισθησίας, οι αγωνιστές άλφα-2 έδειξαν οφέλη στις οδούς ERAS σε μια ποικιλία χειρουργικών επεμβάσεων.

### *Μαγνήσιο*

Το μαγνήσιο είναι ένα σημαντικό κατιόν που εμπλέκεται σε πολλές φυσιολογικές διεργασίες στον άνθρωπο, το οποίο ρυθμίζει τα εξαρτώμενα από την τάση κανάλια Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup> και Ca<sup>2+</sup> [212]. Ως εκ τούτου, το μαγνήσιο είναι ένα ιδανικό αντιαρρυθμικό φάρμακο, το οποίο παρατείνει την αγωγιμότητα του AV-κόμβου οδηγώντας σε σταθερούς καρδιακούς παλμούς και χρησιμοποιείται συχνά στην καρδιολογία [211]. Επιπλέον, το μαγνήσιο χρησιμοποιείται στη μαιευτική για τη θεραπεία της υπερτασικής κρίσης στην προεκλαμψία και μεσολαβείται από τον αποκλεισμό των διαύλων ασβεστίου [211].

Στην κλινική αναισθησία και την παυσίπονη, το μαγνήσιο έχει επιδείξει αντιληπτικά αποτελέσματα. Το μαγνήσιο μπλοκάρει τους υποδοχείς NMDA και αναστέλλει τις γλουταμινεργικές συνάψεις, οδηγώντας σε αντιερεθιστικά αποτελέσματα —ειδικά σε συνδυασμό με κεταμίνη, καθώς αυτός ο συνδυασμός φαρμάκων παρέχει βελτιωμένη μετεγχειρητική αναλγησία [211, 212]. Επιπλέον, το μαγνήσιο από μόνο του ενισχύει τις



επιδράσεις των υπνωτικών και μειώνει την αιμοδυναμική μεταβλητότητα κατά τη διάρκεια της επέμβασης και μειώνει την κατανάλωση οπιοειδών μετεγχειρητικά.

Το μαγνήσιο είναι ένα αποτελεσματικό πρόσθετο φαρμάκου στη γενική αναισθησία, που χρησιμοποιείται όχι μόνο για τη μείωση της αιμοδυναμικής μεταβλητότητας κατά τη διάρκεια της χειρουργικής επέμβασης αλλά και για τη βελτίωση της μετεγχειρητικής αναλγησίας.

### *Βήτα-Αποκλειστές*

Ο βήτα-αδρενεργικός αποκλεισμός είναι πολύ γνωστός και ένας σημαντικός μηχανισμός για τη μείωση της νοσηρότητας και της θνησιμότητας σε ασθενείς με υπέρταση και καρδιακή ανεπάρκεια [215]. Η εσμολόλη έχει χρησιμοποιηθεί για αυτές τις ενδείξεις, αλλά η εσμολόλη έχει επιδείξει μείωση των οπιοειδών και μπορεί επίσης να έχει επιπτώσεις στη ρύθμιση του πόνου [216]. Αν και η εσμολόλη δεν έχει δείξει άμεσες αναλγητικές ή αναισθητικές ιδιότητες, πρόσφατες μελέτες υποδεικνύουν ότι η εσμολόλη έχει αντιερεθιστικά και μετεγχειρητικά αποτελέσματα που συντηρούν τα οπιοειδή, αλλά επίσης σχετίζεται με μείωση της διάρκειας παραμονής στο νοσοκομείο [217]. Ο αποκλεισμός βήτα είναι ένα ενδιαφέρον και πολλά υποσχόμενο πρόσθετο φαρμάκου, το οποίο καταδεικνύει μείωση των βαθμολογιών μετεγχειρητικού πόνου και της κατανάλωσης οπιοειδών.

### *Δεξαμεθαζόνη*

Η οξεία φλεγμονή που προκαλείται από βλάβη των ιστών λόγω χειρουργικής επέμβασης είναι ένας σημαντικός παράγοντας που συμβάλλει στην ανάπτυξη μετεγχειρητικού πόνου. Ο τραυματισμός των ιστών που προκαλείται από χειρουργική επέμβαση σχετίζεται με αυξημένο επίπεδο προφλεγμονωδών κυτοκινών στον ορό όπως η IL-6, ο παράγοντας νέκρωσης όγκου-άλφα (TNF $\alpha$ ) και η αντιφλεγμονώδης IL-10 [218]. Επιπλέον, η διατήρηση της λειτουργίας των μονοκυττάρων επηρεάζεται αρνητικά όπως αντανάκλαται από τα χαμηλότερα επίπεδα έκφρασης του ισοτόπου ανθρώπινου λευκοκυττάρου αντιγόνου-DR (HLA-DR) στα μονοκύτταρα [218]. Η συστηματική οξεία φλεγμονώδης αντίδραση και η μαζική απελευθέρωση κυτοκινών είναι υπεύθυνες για τον οξύ μετεγχειρητικό πόνο [219]. Η δεξαμεθαζόνη είναι ένα αποτελεσματικό και εύκολο στη χορήγηση φάρμακο και ακόμη και μία μόνο ενδοφλέβια δόση μπορεί να μειώσει τον μετεγχειρητικό πόνο και την κατανάλωση οπιοειδών.

Οι οδοί του πόνου στο πλαίσιο της αναλγησίας ή των στρατηγικών κατά του πόνου κατά τη διάρκεια της αναισθησίας είναι πολύ περίπλοκες. Περιεγχειρητική αναλγησία σε σχέση με τη διαχείριση του μετεγχειρητικού πόνου ιδανικά θα πρέπει να περιλαμβάνεται ήδη στην διεγχειρητική περίοδο και να αποτελεί συνέχεια μετεγχειρητικά προκειμένου να υπάρχει επαρκής ανακούφιση από τον μετεγχειρητικό πόνο και βελτιωμένη έκβαση. Οι πολυτροπικές

στρατηγικές αναλγησίας για τον έλεγχο του πόνου διεγχειρητικά με διαφορετικές κατηγορίες φαρμάκων θα είναι το μέλλον στα μονοπάτια της αναισθησίας και του ERAS προκειμένου να αποτραπούν τα ερεθίσματα που επηρεάζουν το κεντρικό σύστημα, να μειωθεί το χειρουργικό στρες και να αποτραπεί η ανάπτυξη μετεγχειρητικού πόνου. Η διεγχειρητική πολυτροπική αναλγησία, συμπεριλαμβανομένων των οπιοειδών και μη οπιοειδών πρόσθετων στο πλαίσιο της διαχείρισης πολυτροπικής αναισθησίας, είναι βασικό συστατικό μιας οδού ERAS

## **Τεχνικές Περιφερικής Αναισθησίας για Επεμβάσεις Κοιλίας**

Οι επεμβάσεις στην κοιλιακή κοιλότητα συνδέονται με ένα μοναδικό σύνολο προκλήσεων. Πρώτα και κύρια πρέπει να αντιμετωπίσουν την υποκείμενη παθολογία και να χρησιμοποιήσουν την τομή οποιουδήποτε μεγέθους είναι κατάλληλη για τον συγκεκριμένο ασθενή, είτε ανοιχτή είτε ελάχιστα επεμβατική. Μια επιπλέον πρόκληση είναι η ανάγκη παρακολούθησης και βελτιστοποίησης της λειτουργίας του γαστρεντερικού (GI) μετά από οποιαδήποτε επέμβαση στην κοιλιακή κοιλότητα. Παρόλο που η γαστρεντερική οδός μπορεί να αναπτύξει ειλεό μετά από οποιαδήποτε επέμβαση, ιδιαίτερα που περιλαμβάνει οπιούχα φάρμακα ή ακινησία, αυτό είναι ένα ιδιαίτερα κυρίαρχο χαρακτηριστικό μετά από κοιλιακές επεμβάσεις. Είναι σημαντικό για τον χειρουργό και τον αναισθησιολόγο να γνωρίζουν το επίπεδο αναισθησίας που απαιτείται για συγκεκριμένες επεμβάσεις, και η κατανόηση των δερμοτομιών είναι ζωτικής σημασίας. Το δερμοτόμιο είναι η περιοχή του δέρματος που νευρώνεται από αισθητήριες ίνες από ένα μόνο νωτιαίο νεύρο. Σημαντικά σημεία αναφοράς που πρέπει να θυμάστε είναι το τέταρτο θωρακικό (T4) δερμοτόμιο που αντιστοιχεί στο επίπεδο των θηλών, το έκτο θωρακικό (T6) δερμοτόμιο το ξιφοειδές και το δέκατο θωρακικό (T10) δερμοτόμιο του ομφαλού. Για να επιτευχθεί χειρουργική αναισθησία για μια δεδομένη διαδικασία, η έκταση της ραχιαία αναισθησίας πρέπει να φτάσει ένα ορισμένο δερματικό επίπεδο. Για παράδειγμα, για χειρουργική επέμβαση άνω κοιλίας, η ανώτερη έκταση της αναλγησίας πρέπει να φτάσει την T4. Για τις περισσότερες κοιλιακές επεμβάσεις με τομές στο άνω κοιλιακό τοίχωμα, πρέπει να φτάσει το T6. και σε επεμβάσεις όπου οι τομές είναι όλες κάτω από τον ομφαλό, η T10 είναι επαρκής.

### ***Ραχιαία αναισθησία***

Οι αποκλεισμοί της σπονδυλικής στήλης μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την αποφυγή της γενικής αναισθησίας ή σε συνδυασμό με αυτήν. Η χορήγηση τοπικού αναισθητικού με ή χωρίς οπιοειδές στον υπαραχνοειδή χώρο και στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό (ENY) έχει χρησιμοποιηθεί από καιρό για την παροχή χειρουργικής αναισθησίας αποφεύγοντας τη γενική αναισθησία σε επεμβάσεις όπου η τομή είναι στο επίπεδο ή κάτω

από το επίπεδο του ομφαλού. Αυτό περιλαμβάνει ουρολογικές, γυναικολογικές, μαιευτικές και επεμβάσεις γενικής χειρουργικής της κάτω κοιλίας και του περινέου, επιπλέον της αγγειοχειρουργικής και της ορθοπεδικής χειρουργικής των κάτω άκρων. Η ραχιαία αναισθησία χρησιμοποιείται επίσης σε συνδυασμό με τη γενική αναισθησία για τη βελτίωση των αντιληπτών κινδύνων από οποιαδήποτε προσέγγιση μόνη της. Σε ασθενείς που υποβάλλονται σε επεμβάσεις της άνω κοιλιακής χώρας, η ραχιαία αναισθησία μπορεί να μην εμποδίζει τα αντανακλαστικά του πνευμονογαστρικού και τον πόνο από την έλξη στα άνω κοιλιακά όργανα. Πράγματι, το κινητικό και αισθητήριο μπλοκ που απαιτείται για να επιτραπεί ο χειρουργικός χειρισμός των άνω κοιλιακών δομών περιορίζει την ασφάλεια της σπονδυλικής αναισθησίας για αυτές τις διαδικασίες. Ένας αποκλεισμός της σπονδυλικής στήλης με δερματική εξάπλωση πάνω από το επίπεδο του δερματώματος T-4-T6 έχει ως αποτέλεσμα αδυναμία μεσοπλεύριων και κοιλιακών μυών που μπορεί να προκαλέσει αναπνευστική ανεπάρκεια καθώς και υπόταση, βραδυκαρδία και πιθανή ασυστολία λόγω αποκλεισμού των απαγωγών συμπαθητικών ινών [220]. Ωστόσο, η ραχιαία αναισθησία σε συνδυασμό με τη γενική αναισθησία έχει χρησιμοποιηθεί σε χειρουργικές επεμβάσεις πάνω από τον ομφαλό, ή σε χειρουργικές επεμβάσεις όπου οι τομές είναι κάτω από τον ομφαλό, αλλά υπάρχει λαπαροσκοπικός ή ανοιχτός χειρισμός των οργάνων της άνω κοιλίας.

### ***Επισκληρίδιος Αναισθησία***

Η επισκληρίδιος αναισθησία είναι ένας άλλος τύπος νευραξονικής αναισθησίας που βασίζεται στην αναισθησία των ριζών των νωτιαίων νεύρων που διασχίζουν τον υποσκληρίδιο χώρο, δηλαδή τον δυνητικό χώρο μεταξύ του *flavum* συνδέσμου και της σκληρής μήνιγγας. Στο περιεγχειρητικό πλαίσιο και σε συγκεκριμένες περιπτώσεις όπως χειρουργική επέμβαση κάτω άκρου, πυέλου ή κάτω κοιλίας, μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως το πρωτογενές αναισθητικό. Χρησιμοποιείται λιγότερο συχνά σε λαπαροσκοπικές περιπτώσεις λόγω των ίδιων περιορισμών που αναφέρθηκαν προηγουμένως για τη ραχιαία αναισθησία, αλλά μπορεί να είναι χρήσιμο εργαλείο εκτός από τη γενική αναισθησία για πολλές επεμβάσεις κοιλίας και θώρακα. Επιπλέον, η επισκληρίδιος αναλγησία μπορεί να είναι ένας αποτελεσματικός τρόπος για να βοηθήσει στη διαχείριση του μετεγχειρητικού πόνου. Μεγάλο μέρος της συζήτησης που ακολουθεί βασίζεται στην διεγχειρητική και μετεγχειρητική χρήση επισκληρίδιου καθετήρα για τη διαχείριση του πόνου. Στην ανοιχτή χειρουργική τα οφέλη της επισκληρίδιου αναλγησίας περιλαμβάνουν βελτιωμένες βαθμολογίες πόνου σε ηρεμία και με κίνηση και μειωμένη απαίτηση για άλλα αναλγητικά. Έχει επίσης αποδειχθεί ότι μειώνει τις πνευμονικές επιπλοκές, μειώνει τα ποσοστά ειλεού και μειώνει την απόκριση στο χειρουργικό στρες [10]. Αυτά τα οφέλη δεν φαίνονται αξιόπιστα στη λαπαροσκοπική χειρουργική. Οι κίνδυνοι της επισκληρίδιου αναλγησίας περιλαμβάνουν αποτυχία αποκλεισμού, υπόταση, κινητική

αδυναμία, κατακράτηση ούρων ή επισκληρίδιο αιμάτωμα. Για να αποφευχθεί ή να μειωθεί ο κίνδυνος επιπλοκών, πρέπει να χρησιμοποιηθεί προσεκτική επιλογή ασθενών, συμπεριλαμβανομένης της περιεγχειρητικής αντιπηκτικής αγωγής, σχολαστικής τεχνικής εισαγωγής και σωστής μετεγχειρητικής διαχείριση. Η επίδραση των επισκληριδίων στο μεταβολισμό έχει αποδειχθεί κυρίως για την ανοιχτή χειρουργική επέμβαση. Ο επισκληρίδιος αποκλεισμός με τοπικά αναισθητικά – πριν, κατά τη διάρκεια και μετά την επέμβαση – μειώνει τις νευροενδοκρινικές και καταβολικές αποκρίσεις στη χειρουργική επέμβαση [221], όπως η εξασθένηση της αντίστασης στην ινσουλίνη και ελαχιστοποιεί τη διάσπαση των πρωτεϊνών [222]. Η επισκληρίδιος αναισθησία έχει επίσης συσχετιστεί με μείωση των προφλεγμονωδών κυτοκινών και των φλεγμονωδών δεικτών μετά από μείζονα χειρουργική επέμβαση στην κοιλιά [223].

Η επιλογή εκλογής στην ανοιχτή χειρουργική του πεπτικού είναι η θωρακική επισκληρίδιος αναλγησία (ΘΕΑ) (T7–T10). Αρκετές αναλύσεις RCT και μετα-αναλύσεις έχουν δείξει βελτιωμένο έλεγχο του πόνου σε σύγκριση με τα συστηματικά οπιοειδή [224]. Αν και εκτελείται ευρέως, ο επισκληρίδιος αποκλεισμός της οσφυϊκής μοίρας είναι λιγότερο αποτελεσματικός, με ανεπαρκή αισθητήριο αποκλεισμό της άνω κοιλίας και αυξημένο κινητικό αποκλεισμό των κάτω άκρων και κατακράτηση ούρων [221]. Η ΘΕΑ μπορεί επίσης να βελτιώσει τα μετεγχειρητικά αποτελέσματα στην ανοιχτή χειρουργική επέμβαση. Μια πολυκεντρική RCT που αξιολογούσε ΘΕΑ σε συνδυασμό με τη γενική αναισθησία σε νοσηρότητα ή θνησιμότητα 30 ημερών σε ασθενείς υψηλού κινδύνου μετά από μείζονα ανοιχτή χειρουργική επέμβαση στο γαστρεντερικό δεν έδειξε κανένα όφελος [225]. Ωστόσο, μεταγενέστερες μετα-αναλύσεις έδειξαν ότι το TEA έχει ως αποτέλεσμα την πρώιμη αποκατάσταση της λειτουργίας του εντέρου μετά από χειρουργική επέμβαση παχέος εντέρου [226] και μειώνει τις αναπνευστικές και τις καρδιαγγειακές επιπλοκές [227]. Υπάρχει, ωστόσο, υψηλότερος κίνδυνος μετεγχειρητικής αρτηριακής υπότασης και κατακράτησης ούρων [226].

Ένα μείγμα επισκληριδίου έγχυσης τοπικού αναισθητικού και λιπόφιλων οπιοειδών παρέχει καλύτερη αναλγησία από ό,τι κάθε ένα μόνο του [228]. Η ΘΕΑ είναι καλύτερο εάν ξεκινήσει πριν από τη χειρουργική επέμβαση και συνεχιστεί κατά την διεγχειρητική και μετεγχειρητική περίοδο, για 48–72 ώρες για τη μείωση των συστηματικών οπιοειδών. Ένα σημαντικό μειονέκτημα είναι τα υψηλά ποσοστά επισκληριδίου αποτυχίας 22-32%. Η χρήση επισκληριδίων απαιτεί επίσης μια ομάδα μετεγχειρητικού πόνου[229].

Υπάρχουν αρκετές αναφορές συσχέτισης μεταξύ της επισκληριδίου αναισθησίας και της βελτιωμένης επιβίωσης μετά από χειρουργική επέμβαση καρκίνου [230], αλλά τα αποτελέσματα για αυτό το αποτέλεσμα είναι μικτά [231]. Η ογκολογική επίδραση των επισκληριδίων στην υποτροπή και τη μετάσταση του καρκίνου του παχέος εντέρου απαιτεί περαιτέρω διερεύνηση, ειδικά στο πλαίσιο ενός προγράμματος ERAS[232].

## **Αποκλεισμός νευροτόμιων κοιλιακού τοιχώματος**

### *Παρασπονδυλικός αποκλεισμός*

Οι παρασπονδυλικοί αποκλεισμοί αναφέρονται για λόγους πληρότητας. Οι θωρακικοί παρασπονδυλικοί αποκλεισμοί (TPVB) έχουν χρησιμοποιηθεί για μονόπλευρη αναισθησία και αναλγησία για θωρακικές και ορισμένες θωρακοσφυϊκές επεμβάσεις, όπως θωρακοτομή, θωρακοκοιλιακή οισοφαγική χειρουργική, χολοκυστεκτομή και νεφρική χειρουργική. Ωστόσο, η τεχνική έχει κερδίσει μόνο έλξη στη γενική χειρουργική για μονόπλευρη χειρουργική επέμβαση μαστού και κήλη. Αυτό προκύπτει από τη μονόπλευρη και εξαιρετικά δερματοεξαρτώμενη φύση της τεχνικής, η οποία περιλαμβάνει την έγχυση τοπικού αναισθητικού παράλληλα με τον θωρακικό σπόνδυλο κοντά στο σημείο όπου τα νωτιαία νεύρα αναδύονται από το μεσοσπονδύλιο τρήμα. Ο υποβοηθούμενος υπέρηχος ή ο κατευθυνόμενος με υπέρηχους παρασπονδυλικός αποκλεισμός έχει βελτιώσει την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα του παρασπονδυλικού αποκλεισμού [233]. Τα επιχειρήματα κατά αυτής της προσέγγισης για μια κοιλιακή επέμβαση περιλαμβάνουν τον κίνδυνο ακούσιας υπεζωκοτικής παρακέντησης, η οποία αν και σπάνια, εξακολουθεί να μπορεί να συμβεί εάν η βελόνα δεν παρατηρηθεί καθ' όλη τη διάρκεια της διαδικασίας. Αυτό είναι επιπλέον της ενόχλησης κατά τη διάρκεια της διαδικασίας καθώς χορηγείται το τοπικό αναισθητικό. Επίσης, ανάλογα με την περιοχή του χειρουργικού πεδίου και την πλευρικότητα, μπορεί να απαιτηθούν πολλαπλές αμφοτερόπλευρες ενέσεις.

### *Αποκλεισμός εγκαρσίου κοιλιακού επιπέδου*

Τα μπλοκ εγκαρσίου κοιλιακού μυός, ή TAP, έχουν υιοθετηθεί ευρέως. Δυστυχώς, έχουν επίσης προσαρμοστεί ευρέως, και στη διαδικασία, ορισμένες εκδόσεις έχουν γίνει λιγότερο αποτελεσματική απόδοση του αρχικού μπλοκ.

### *Κλασικό TAP*

Η παλαιότερη αναφορά ενός μπλοκ TAP περιγράφηκε από τον Rafi, ο οποίος περιέγραψε μια προσέγγιση ορόσημο μέσω του Τριγώνου του Petit. αυτό τώρα αναφέρεται ως μεταγενέστερη προσέγγιση [234]. Περιγράφηκε μια τεχνική «2-pops», με τα pops να αποδίδονται στη διέλευση των απονευρώσεων των μυών EO και IO.

### *Υπερηχογραφική προσπέλαση TAP*

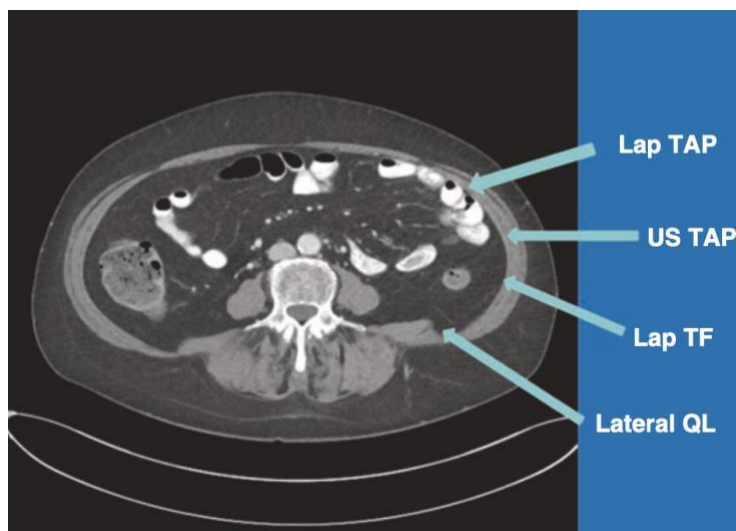
Με το ενδιαφέρον που δημιουργείται από το ERAS, την επιδημία οπιοειδών και την πολυτροπική αναλγησία, πέρα από τις πιο ευρέως διαθέσιμες συμπαγείς φορητές συσκευές υπερήχων στο OR, τα μπλοκ TAP έγιναν τεχνικά ευκολότερα και ασφαλέστερα στην εκτέλεση, αρχικά από αναισθησιολόγους. Το κλασικό μπλοκ χρησιμοποιούσε ορόσημα που

απουσιάζουν στο 17% περίπου των ασθενών, και επισκιάζονται από την παχυσαρκία σε πολλούς από τους υπόλοιπους. Ως εκ τούτου, οι αναισθησιολόγοι χρησιμοποίησαν υπερήχους για να επιβεβαιώσουν το σωστό επίπεδο και να αποφύγουν την είσοδο στην περιτοναϊκή κοιλότητα. Η χρήση του US επέτρεψε ένα μπλοκ μεταξύ του πλευρικού χείλους και της λαγόνιας ακρολοφίας, όπου πρέπει να διασχιστούν τρία στρώματα περιτονίας για να φτάσουμε στο σωστό επίπεδο στην επιφάνεια του εγκάρσιου κοιλιακού μυός, αλλά με τις ΗΠΑ η τεχνική "2-rop" δεν ήταν απαραίτητη. , καθώς θα μπορούσε να απεικονιστεί το σωστό επίπεδο. Επίσης, ο αποκλεισμός θα μπορούσε να πραγματοποιηθεί με τον ασθενή σε ύπτια θέση, δηλαδή τη θέση που χρησιμοποιείται για την επέμβαση. Αυτό το πλευρικό μπλοκ TAP, μεταξύ των έσω λοξού και εγκάρσιου κοιλιακού μυός, θα πρέπει να φτάσει στα μεσοπλεύρια νεύρα T10-T11 και στο υποπλεύριο νεύρο T12. Τα τμηματικά νεύρα L1 στο TAP δεν καλύπτονται από τον πλάγιο αποκλεισμό TAP και απαιτούν έναν πρόσθιο TAP αποκλεισμό έσω της πρόσθιας άνω λαγόνιας σπονδυλικής στήλης.

### *Laparoscopic TAP*

Οι χειρουργοί αντιλήφθηκαν τα μπλοκ TAP και την τεχνική «2-rop» και συνειδητοποίησαν ότι σε λαπαροσκοπικές περιπτώσεις (και επίσης ανοιχτές), η πιο επίφοβη επιπλοκή των μπλοκ TAP (δηλ. τραυματισμός κοιλιακών οργάνων) θα μπορούσε πρέπει να αποφεύγεται καθώς η άκρη της βελόνας φαίνεται εάν περνά πολύ μακριά από το κοιλιακό τοίχωμα. Έτσι αναπτύχθηκε το «Lap TAP». Ωστόσο, δύο προσαρμογές στην τεχνική κατέστησαν το μπλοκ λιγότερο αποτελεσματικό: η βάση στο "2 rops" σήμαινε ότι η άκρη της βελόνας βρίσκεται τώρα στον έσω λοξό μυ πάνω από την περιτονία και όχι πάνω από τον εγκάρσιο κοιλιακό, και οι περιορισμοί των κουρτινών σημαίνουν ότι ο αποκλεισμός δίνεται γενικά στην πρόσθια μασχαλιαία γραμμή και όχι στη μέση μασχαλιαία γραμμή.

*Εικόνα 6 – Παράδειγμα των ανατομικών πλάνων για τις μεθόδους TAP*



### *Υποπλεύριος αποκλεισμός*

Ο περιορισμός των προαναφερθέντων μπλοκ TAP είναι ότι το ανώτερο επίπεδο αναλγησίας είναι το T10, ο ομφάλιος, επομένως οι άνω κοιλιακές τομές δεν καλύπτονται. Η υποπλεύρια προσέγγιση στο επίπεδο του εγκαρσίου κοιλιακού απευθύνεται στα μεσοπλεύρια νεύρα T6–T9 μεταξύ του οπισθοπλάγιου ορθού κοιλιακού έλυτρου και της προσθιομέτριας έκτασης του εγκαρσίου κοιλιακού μυός.

### *Μυϊκός αποκλεισμός του ορθού κοιλιακού*

Αυτή είναι επίσης μια προσπάθεια να παραχθεί αναλγησία των νεύρων T6–T9, αλλά εντός της θήκης του ορθού, αφού τα νεύρα εξέλθουν από το επίπεδο του έξω λοξού και πορευτούν μεταξύ του άνω ορθού μυός και του οπίσθιου ορθού ελύτρου. Αυτό μπορεί να πραγματοποιηθεί με τις ΗΠΑ ή ως ημιτυφλή, λαπαροσκοπική οπτικοποιημένη προσέγγιση.

### *Απονέυρωση εγκαρσίου κοιλιακού*

Μια τυφλή διήθηση Lap TAP στην πρόσθια μασχαλιαία γραμμή είναι εύκολο, ασφαλές και γρήγορο στην εκτέλεση από χειρουργούς. Ένα μπλοκ TAP υπό υπερηχογραφική καθοδήγηση, που εκτελείται πιο οπίσθια στη μέση μασχαλιαία γραμμή με οπτικοποίηση του σωστού επιπέδου, φαίνεται να είναι πιο αποτελεσματικό αλλά διαρκεί περισσότερο και απαιτεί εμπειρία στον υπέρηχο. Ένας αποκλεισμός του τετράγωνου οσφυϊκού μυός είναι αποτελεσματικός, είναι οπίσθιος, είναι πιο κοντά στην προέλευση των νευρικών ριζών, αλλά απαιτεί τη χρήση υπερήχου, και η ανατομία είναι πιο περίπλοκη.

Οι τεχνικές περιφερικής αναισθησίας επιτρέπουν πλέον συνδυασμούς τεχνικών πέρα από τη γενική αναισθησία έναντι της νευραξονικής αναισθησίας, δηλαδή είτε ραχιαία είτε επισκληρίδιο. Η πίεση για την ελαχιστοποίηση ή και την πλήρη αποφυγή των οπιοειδών μετεγχειρητικά και κατά προτίμηση και διεγχειρητικά έχει οδηγήσει στη διερεύνηση εναλλακτικών τεχνικών αναλγησίας του κοιλιακού τοιχώματος. Αυτό απαιτεί έμφαση όχι μόνο στη διαχείριση του διεγχειρητικού πόνου, για να επιτραπεί η διενέργεια μιας επέμβασης, αλλά πρόβλεψη σχετικά με τη διαχείριση του πόνου μετεγχειρητικά, η οποία είναι μια ευκαιρία να χρησιμοποιηθούν διαφορετικές μέθοδοι σε συνδυασμό, εξαλείφοντας την ανάγκη για οπιοειδή και βελτιστοποιώντας την ανάρρωση.

## **Περιεγχειρητική ενδοφλέβια διαχείριση υγρών σε Μονοπάτια ERAS**

### ***Προεγχειρητική διαχείριση ενδοφλεβίων υγρών***

Η διαχείριση του περιεγχειρητικού υγρού έχει αναγνωρισθεί ως ένα από τα βασικά συστατικά των μονοπατιών ενισχυμένης ανάκτησης μετά από χειρουργική επέμβαση (ERAS), με την υπερβολική χορήγηση υγρών να σχετίζεται με αυξημένη νοσηρότητα [235] και θνησιμότητα σε μια σειρά χειρουργικών ειδικοτήτων [236]. Οι στόχοι των οδών ERAS είναι η ελαχιστοποίηση του χειρουργικού στρες, η διατήρηση της φυσιολογικής φυσιολογικής λειτουργίας και η βελτιστοποίηση της ανάκαμψης του ασθενούς μετά τη χειρουργική επέμβαση [237]. Η υπερβολική χορήγηση υγρών οδηγεί σε οίδημα διάμεσου ιστού, μειωμένη γαστρεντερική λειτουργία και εξασθενημένη αναστομωτική επούλωση, ενώ η υποβέλτιστη αναζωογόνηση υγρών οδηγεί σε υποαιμάτωση ιστών και υποξία, που μπορεί επίσης να οδηγήσει σε μειωμένη μετεγχειρητική γαστρεντερική λειτουργία και αναστομωτικές επιπλοκές [238]. Προηγούμενα στοιχεία έχουν δείξει ότι η χορήγηση κάθε επιπρόσθετου μεμονωμένου λίτρου ενδοφλέβιο υγρό την ημέρα της χειρουργικής επέμβασης έχει ως αποτέλεσμα 16% αυξημένο κίνδυνο μετεγχειρητικών συμπτωμάτων που καθυστερούν την ανάρρωση από τη χειρουργική επέμβαση και 32% αύξηση της μετεγχειρητικής νοσηρότητας [12]. Ο στόχος αυτού του κεφαλαίου είναι να παρέχει μια επισκόπηση των αποδεικτικών στοιχείων με ιδιαίτερη συνάφεια με τις δημοσιευμένες συναινετικές δηλώσεις και τις οδηγίες που αφορούν την περιεγχειρητική έγχυση ενδοφλέβιας υγρού ως μέρος μιας οδού ERAS [239].

Σε ένα πρωτόκολλο ERAS, τονίζεται η σημασία της πρόσβασης στο αναισθητικό δωμάτιο σε μια ενυδατωμένη, ευβολαιμική κατάσταση με διόρθωση τυχόν ηλεκτρολυτών διαταραχών. Αυτό επιτυγχάνεται κυρίως με την ελαχιστοποίηση των προεγχειρητικών περιόδων νηστείας, σύμφωνα με τις τρέχουσες οδηγίες [240], 6 ωρών για στερεά τροφή και 2 ωρών για καθαρά υγρά, συμπεριλαμβανομένων των ποτών με υδαάνθρακες και αποφυγής της μηχανικής προετοιμασίας του εντέρου για τη μείωση της συχνότητας των ηλεκτρολυτικών διαταραχών και της υποογκαιμίας. Ιστορικά, η παρατεταμένη νηστεία συνιστάται για τη μείωση της συχνότητας της πνευμονικής εισρόφησης και της σχετικής νοσηρότητας και θνησιμότητας.

### ***Διεγχειρητική διαχείριση ενδοφλεβίων υγρών***

Στο πλαίσιο των οδών ERAS, η διεγχειρητική διαχείριση των ενδοφλεβίων υγρών στοχεύει στη βελτιστοποίηση της καρδιακής λειτουργίας, της αιμάτωσης των ιστών και του ενδοαγγειακού όγκου χωρίς να δημιουργεί υπερφόρτωση υγρών και αλάτων, η οποία



σχετίζεται με παρατεταμένη διάρκεια νοσηλείας (LOS), μετεγχειρητική νοσηρότητα και καθυστέρηση στην επιστροφή της γαστρεντερικής λειτουργίας. Αυτή η καρδιαγγειακή βελτιστοποίηση θα πρέπει να επιτευχθεί χρησιμοποιώντας μια εξατομικευμένη προσέγγιση και όχι μια προληπτική, ενιαία μεθοδολογία που ταιριάζει σε όλους. Γενικά, η προσέγγιση αυτή στοχεύει σε σχεδόν μηδενική ισορροπία της περιεκτικότητας τόσο σε νερό όσο και σε αλάτι και βασίζεται στην έγχυση υγρών συντήρησης σε συνδυασμό με «προκλήσεις υγρών» για να καθοδηγήσει την πρόσθετη αντικατάσταση υγρών. Ο στόχος της έγχυσης του υγρού συντήρησης είναι να αντικαταστήσει τις άμεσες απώλειες από το σώμα με τη μορφή διούρησης και τις αισθητές και μη αισθητές απώλειες. Σε μείζονες κοιλιακές επεμβάσεις, οι μη αισθητές απώλειες είναι αυξημένες, με στοιχεία που υπολογίζουν ότι αυτές είναι περίπου 0,5-1 ml/kg/h [30], αν και αυτό ποικίλλει σημαντικά ανάλογα με το βαθμό έκθεσης των σπλάχνων στο περιβάλλον του χειρουργείου. Η τυπικά αναφερόμενη τιμή για την έγχυση υγρού συντήρησης είναι 1–3 ml/kg/h και γενικά παρέχεται ως ισορροπημένο κρυσταλλοειδές διάλυμα για την ελαχιστοποίηση της υπερφόρτωσης αλατιού [241]. Η υπερβολική διεγχειρητική χορήγηση υγρών έχει ως αποτέλεσμα βλάβη στον ενδοθηλιακό γλυκοκάλυκα, απελευθέρωση κοιλιακών νατριουρητικών πεπτιδίων και αυξημένη ενδοαγγειακή υδροστατική πίεση [242], με επακόλουθη διαταραχή της γαστρεντερικής λειτουργίας και αυξημένη μετεγχειρητική νοσηρότητα. Από την άλλη πλευρά, η ανεπαρκής διεγχειρητική θεραπεία με υγρά μόλις 10-15% του κυκλοφορούντος όγκου αίματος οδηγεί σε τεκμηριωμένη πτώση της αιμάτωσης της σπλαχνικής κυκλοφορίας και αυτή η υποαιμάτωση συχνά υπερβαίνει την περίοδο της υποογκαιμίας [243]. Η σπλαχνική υποαιμάτωση οδηγεί στη συνέχεια σε οξέωση του βλεννογόνου και διαταραχή της γαστρεντερικής λειτουργίας, αυξημένα ποσοστά αναστομωτικών επιπλοκών και μετεγχειρητική νοσηρότητα [244]. Επομένως, μια προσέγγιση σχεδόν μηδενικής ισορροπίας στην διεγχειρητική θεραπεία υγρών είναι το κλειδί για τη βελτιστοποίηση των μετεγχειρητικών αποτελεσμάτων.

Η πιο συχνά χρησιμοποιούμενη μέθοδος για την Goal Directed Fluid Therapy (GDFT), η οποία χρησιμοποιεί την «ανταπόκριση υγρών» σε ένα καθορισμένο όγκο υγρού, συνήθως 200–250 ml, για να καθοδηγήσει τη συνεχιζόμενη θεραπεία υγρών. Αυτό στοχεύει στη βελτιστοποίηση του όγκου παλμού του ασθενούς στην ατομική του καμπύλη Frank-Starling. Μια βελτίωση στον όγκο παλμού που υπερβαίνει το 10% υποδηλώνει την απαίτηση για επιπρόσθετο όγκο υγρών, ενώ η ανταπόκριση μικρότερη από 10% υποδηλώνει επαρκή καρδιακή συσταλτικότητα και βελτιστοποίηση και ότι η διατήρηση της ενδοφλέβιας έγχυσης είναι επί του παρόντος επαρκής. Αυτή η μέθοδος χρησιμοποιεί αιμοδυναμική παρακολούθηση, η οποία μπορεί να πραγματοποιηθεί με διάφορους τρόπους, όπως διοισοφαγικό Doppler, τεχνικές αραίωσης λιθίου, διορθωμένος χρόνος ροής και παρακολούθηση διακύμανσης όγκου παλμού. Τα στοιχεία για το GDFT είναι επί του παρόντος μικτά. Τα στοιχεία από έναν αριθμό τυχαίοποιημένων ελεγχόμενων δοκιμών [245] αρχικά

υποδηλώνουν ένα στατιστικά σημαντικό όφελος όσον αφορά τη διάρκεια παραμονής στο νοσοκομείο και τα ποσοστά μετεγχειρητικής νοσηρότητας, γεγονός που οδήγησε στη σύσταση αυτής της τεχνολογίας ως πρότυπο φροντίδας από το Εθνικό Ινστιτούτο Υγείας και Εξειδικευμένης Φροντίδας του Ηνωμένου Βασιλείου(NICE)[246]. Ωστόσο, αρκετές μετα-αναλύσεις έχουν θέσει αμφιβολίες για τα αντιληπτά οφέλη του GDFT στην περιεγχειρητική διαχείριση υγρών [247, 248], ιδιαίτερα όταν χορηγείται ως μέρος μιας οδού ERAS [193].

Μια ομόφωνη δήλωση από την εταιρεία Enhanced Recovery [239], η οποία συνιστά ότι η περιεγχειρητική θεραπεία υγρών πρέπει να προσαρμόζεται εξατομικευμένα στον ασθενή, τον αναισθησιολόγο και τη χειρουργική διαδικασία ανάλογα με τον κίνδυνο. Ωστόσο, παρέχουν έναν κατάλογο περιπτώσεων στις οποίες θα πρέπει να παρέχεται GDFT από την αρχή, συμπεριλαμβανομένης της σοβαρής χειρουργικής επέμβασης με θνησιμότητα 30 ημερών που υπερβαίνει το 1%, μείζονα χειρουργική επέμβαση με αναμενόμενη απώλεια αίματος άνω των 500 ml και μείζονα ενδοκοιλιακή χειρουργική και ενδιάμεση χειρουργική επέμβαση, που περιγράφονται ως περιπτώσεις με ποσοστό θνησιμότητας που υπερβαίνει το 0,5% σε ασθενείς υψηλού κινδύνου, που ταξινομούνται ως άτομα ηλικίας άνω των 80 ετών ή όσοι έχουν ιστορικό ανεπάρκειας αριστερής κοιλίας, έμφραγμα του μυοκαρδίου, εγκεφαλικό ή περιφερικό αρτηριακή νόσος. Αυτό ενισχύεται περαιτέρω από την κοινή συναίνεση της American Society for Enhanced Recovery (ASER) και της Perioperative Quality Initiative (POQI) σχετικά με την περιεγχειρητική θεραπεία με υγρά μέσα σε μια οδό ERAS για ασθενείς που υποβάλλονται σε χειρουργική επέμβαση παχέος εντέρου [249]. Αυτό σταθμίζει το γεγονός ότι αν και η GDFT είναι απίθανο να συσχετιστεί με σημαντικό κίνδυνο για τους ασθενείς, συνδέεται με ένα όχι ασήμαντο κόστος. Η πρόταση αυτής της συναίνεσης είναι ότι οι ελάχιστα επεμβατικές συσκευές παρακολούθησης της καρδιάς μπορούν να χρησιμοποιηθούν ανάλογα με τους κινδύνους που σχετίζονται με τον ασθενή και τη διαδικασία.

### ***Μετεγχειρητική διαχείριση ενδοφλεβίων υγρών***

Στην μετεγχειρητική περίοδο, στο πλαίσιο ενός πρωτοκόλλου ERAS, οι ασθενείς θα πρέπει να ενθαρρύνονται να ξεκινήσουν την από του στόματος λήψη υγρών ακολουθούμενη από στερεά τροφή το συντομότερο δυνατό, συνήθως την επομένη της επέμβασης. Εάν ο ασθενής είναι σε θέση να ανεχθεί την από του στόματος λήψη, η ενδοφλέβια συμπλήρωση υγρών θα πρέπει να διακόπτεται, με την επανέναρξη της μόνο εάν ενδείκνυται κλινικά. Ελλείψει υπερβολικών χειρουργικών απωλειών αλλά απαίτησης για υγρό συντήρησης, θα πρέπει να χορηγείται έγχυση φυσιολογικού ορού, με ρυθμό 25-30 ml/kg ημερησίως με λιγότερο από 70-100 mmol νατρίου την ημέρα, μαζί με συμπληρώματα καλίου [250]. Εάν δεν ξεπεραστεί αυτός ο όγκος, είναι πολύ απίθανο να εμφανιστεί υπονατριαιμία [251]. Οποιοσδήποτε συνεχιζόμενες απώλειες, όπως υπερβολικός έμετος, υψηλή ρινογαστρική

παροχέτευση (NG) ή υψηλές απώλειες στομίας θα πρέπει να αντικαθίστανται σε παρόμοια βάση για ό,τι χάνεται επιπλέον της απαίτησης συντήρησης. Στοιχεία που προέρχονται από κέντρα που δεν συνεχίζουν τη θεραπεία με υγρά «συντήρησης» όταν ο ασθενής είναι σε θέση να ανεχθεί την ανεξάρτητη από του στόματος λήψη έχει δείξει ότι αυτό σχετίζεται με σημαντική μείωση της διάρκειας παραμονής στο νοσοκομείο [252]. Ο στόχος της μετεγχειρητικής διαχείρισης των ενδοφλεβίων υγρών είναι να διατηρήσει τον ασθενή όσο το δυνατόν πλησιέστερα σε κατάσταση μηδενικής ισορροπίας, τόσο ως προς τον όγκο υγρών όσο και ως προς την ισορροπία των ηλεκτρολυτών. Η ισορροπία των ηλεκτρολυτών είναι ένα ιδιαίτερο ζήτημα στο μετεγχειρητικό περιβάλλον λόγω των ενδείξεων μειωμένης απέκκρισης νατρίου και χλωρίου μετά από χειρουργική επέμβαση [253]. Έχει υποτεθεί ότι η μετεγχειρητική νοσηρότητα έχει σχέση σχήματος U με τους όγκους μετεγχειρητικού υγρού που εγχέονται [254]. Μια μετα-ανάλυση που συνέκρινε την «ισορροπία υγρών» έναντι της περιεγχειρητικής θεραπείας με «ανισορροπία» σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε εκλεκτική ανοιχτή χειρουργική επέμβαση στην κοιλιά βρήκε ότι αυτοί στην «ισορροπημένη» ομάδα ανέπτυξαν λιγότερες επιπλοκές (RR 0,59, 95% CI 0,44 έως 0,81, p. = 0,0008) και είχε συνολική βραχυπρόθεσμη διάρκεια νοσηλείας (σταθμισμένη μέση διαφορά -3,44, 95% CI -6,33 έως -0,54, p = 0,02)[183].

Η μετεγχειρητική αναλγησία στο πλαίσιο του ERAS παρέχεται συχνά με τη μορφή θωρακικής επισκληρίδιου (TEA). Ωστόσο, η TEA σχετίζεται με υποογκαιμικά αποτελέσματα καθώς και με αρτηριακή και φλεβική αγγειοδιαστολή, τα οποία οδηγούν σε υπόταση ως συνέπεια «σχετικής υποογκαιμίας» λόγω ανακατανομής του κυκλοφορούντος όγκου. Πρέπει να εξετάζεται προσεκτικά η κατάσταση ισορροπίας υγρών του ασθενούς, καθώς οι ευβολαιμικοί ασθενείς με TEA που είναι υποτασικοί δεν θα ωφεληθούν από πρόσθετη θεραπεία με υγρά και αυτό διατρέχει τον κίνδυνο υπερφόρτωσης υγρών και την επακόλουθη αυξημένη συχνότητα μετεγχειρητικής νοσηρότητας [255]. Η διαχείριση της υπότασης που σχετίζεται με το TEA θα πρέπει να περιλαμβάνει την επιβράδυνση του ρυθμού του TEA καθώς και την έγχυση χαμηλής δόσης κατεχολαμίνης για τη μείωση του συμπαθητικού αποκλεισμού και τη βελτίωση του ενδοαγγειακού τόνου.

### ***Παραγωγή ούρων***

Υπάρχουν καλές ενδείξεις που υποστηρίζουν τον ισχυρισμό ότι η διεγχειρητική ολιγουρία, που ορίζεται ως <0,5 ml/kg/h [54] ή <500 ml σε περίοδο 24 ωρών, είναι μια φυσιολογική απόκριση στο «στρες» τόσο στην αναισθησία όσο και στη χειρουργική επέμβαση η οποία έχει ως αποτέλεσμα την κατακράτηση άλατος και νερού για τη διατήρηση του ενδοαγγειακού όγκου. Αυτό είναι ιδιαίτερα συχνό τις πρώτες 48 ώρες μετά την επέμβαση. Επομένως, η παρουσία διεγχειρητικής και πρώιμης μετεγχειρητικής ολιγουρίας δεν θα πρέπει

να πυροδοτεί τη χορήγηση υγρού, ιδιαίτερα απουσία άλλων σημείων ιστικής υποαιμάτωσης όπως η ταχυκαρδία, η υπόταση, η χαμηλή κεντρική φλεβική πίεση και ο χρόνος επαναπλήρωσης τριχοειδών. Η προσεκτική κλινική εκτίμηση της κατάστασης υγρών του ασθενούς είναι το κλειδί για τη διαχείριση της μετεγχειρητικής ολιγουρίας και θα πρέπει να πραγματοποιείται με σειριακό τρόπο και όχι με στατική αξιολόγηση. Η χρήση επεμβατικής καρδιαγγειακής παρακολούθησης, όπως μια γραμμή CVP και η ωριαία διούρηση μπορεί επίσης να βοηθήσει στην αξιολόγηση της ισορροπίας των υγρών. Η υπερβολική χορήγηση υγρών σε ασθενή που είναι ολιγουρικός αλλά όχι σε κατάσταση ελλείμματος υγρών έχει ως αποτέλεσμα την επέκταση του όγκου του κυκλοφορούντος αίματος καθώς και του όγκου του διάμεσου υγρού. Η μεταβολική ανταπόκριση στη χειρουργική επέμβαση οδηγεί επίσης σε μειωμένη ικανότητα απέκκρισης νατρίου, επιδεινώνοντας έτσι τον διευρυμένο όγκο του διάμεσου υγρού και με αποτέλεσμα αυξημένη μετεγχειρητική νοσηρότητα. Η διαχείριση ενός μετεγχειρητικού χειρουργικού ασθενούς με ολιγουρία διέπεται από επαναλαμβανόμενες κλινικές εκτιμήσεις, αναζωογόνηση υγρού εάν ενδείκνυται και εκτίμηση της αιτίας για ολιγουρία. Πρέπει ωστόσο να σημειωθεί ότι η ανουρία είναι πάντα παθολογική έως ότου αποδειχθεί το αντίθετο και πρέπει πάντα να λαμβάνεται σοβαρά υπόψη.

### **Τύποι υγρών**

Πολλές έρευνες έχουν διεξαχθεί για την καλύτερη λύση για την περιεγχειρητική έγχυση τόσο από άποψη συντήρησης όσο και στην μείωση της υπερχορήγησης υγρών. Η έγχυση μεγάλων όγκων φυσιολογικού ορού 0,9% έχει αποδειχθεί ότι σχετίζεται με υπερχλωραιμική οξέωση λόγω των υπερφυσιολογικών επιπέδων του νατρίου και του χλωρίου, που φαίνεται να επηρεάζει δυσμενώς τη νεφρική λειτουργία λόγω της μείωσης του νερού στα ούρα και της απέκκρισης νατρίου με αποτέλεσμα μειωμένη νεφρική ροή αίματος, θνησιμότητα 30 ημερών και παρατεταμένη διάρκεια νοσηλείας [256]. Μια πρόσφατη τυχαίοποιημένη, πολλαπλών διασταυρούμενων δοκιμών που διεξήχθη σε ασθενείς με κρίσιμη κατάσταση συγκρίνοντας έγχυση ισορροπημένων κρυσταλλοειδών έναντι φυσιολογικού ορού βρήκε ότι η ισορροπημένη ομάδα είχε χαμηλότερο ποσοστό σύνθετης έκβασης θανάτου από οποιαδήποτε αιτία, νέα θεραπεία νεφρικής υποκατάστασης ή εμμένουσα νεφρική δυσλειτουργία [257]. Ωστόσο, μια παρόμοια δοκιμή που διεξήχθη σε μη κρίσιμους ενήλικες ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με ενδοφλέβια υγρά στο τμήμα επειγόντων περιστατικών δεν βρήκε διαφορά μεταξύ αυτών που λάμβαναν ισορροπημένα κρυσταλλοειδή και φυσιολογικό ορό, αν και τα ισορροπημένα κρυσταλλοειδή συσχετίστηκαν με σημαντική μείωση της συχνότητας εμφάνισης μείζονα ανεπιθύμητα νεφρικά συμβάματα που συμβαίνουν εντός 30 ημερών από την εισαγωγή (4,7% έναντι 5,6%, προσαρμοσμένη αναλογία πιθανοτήτων 0,82, 95% CI 0,70 έως 0,95,  $p = 0,01$ ). Ειδικά για τη χειρουργική βιβλιογραφία,

μια πρόσφατη μετα-ανάλυση με εννέα RCTs σε ενήλικες ασθενείς που υποβλήθηκαν σε μη νεφρική χειρουργική διαπίστωσε ότι οι ασθενείς στην ομάδα με φυσιολογικό ορό είχαν σημαντικά χαμηλότερο μετεγχειρητικό pH (μέση διαφορά 0,05, 95% CI: 0,04 έως 0,06;  $p < 0,001$ ,  $I^2 = 82\%$ ) και περίσσεια βάσης (μέση διαφορά 2,04, 95% CI: 1,44 έως 2,65,  $p < 0,001$ ,  $I^2 = 87\%$ ) καθώς και σημαντικά υψηλότερο επίπεδο χλωρίου (μέση διαφορά  $-4,79$ ; 95% CI:  $-8,13$  έως  $-1,45$ ,  $p = 0,005$ ,  $I^2 = 95\%$ ) [258]. Μια πρόσφατη διπλή τυφλή σύγκριση φυσιολογικού ορού έναντι ισορροπημένων κρυσταλλοειδών σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε μείζονα χειρουργική επέμβαση στην κοιλιά, βρήκε ότι το διάλυμα φυσιολογικού ορού συσχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο αγγειοκατασταλτικής υποστήριξης (97% έναντι 67%,  $p = 0,033$ ) αλλά καμία διαφορά στο ποσοστό των απρογραμματίστων εισαγωγών στη μονάδα εντατικής θεραπείας [259]. Ως εκ τούτου, έχει δοθεί αυξανόμενη προσοχή στη χρήση πιο «ισορροπημένων» κρυσταλλοειδών διαλυμάτων τόσο για τη συντήρηση όσο και για τη ρύθμιση με χορήγηση bolus δόσεων.

Όσον αφορά το διεγχειρητικό υγρό επιλογής, ιστορικά τα κολλοειδή χρησιμοποιούνταν πιο συχνά λόγω του αντιληπτού οφέλους τους από την άποψη της διαστολής του ενδοαγγειακού υγρού. Ωστόσο, τα αυξανόμενα στοιχεία που περιβάλλουν το υγρό επιλογής για χορήγηση bolus δεν υποδηλώνουν σημαντικό όφελος των κολλοειδών έναντι των ισορροπημένων κρυσταλλοειδών διαλυμάτων [260]. Πολλές από τις αρχικές μελέτες γύρω από το GDFT χρησιμοποίησαν συνθετικά κολλοειδή, συνηθέστερα υδροξυαιθυλ άμυλο (HES). Ωστόσο, υπάρχει επί του παρόντος ένα μορατόριουμ για τη χρήση του HES λόγω τριών μελετών που προέρχονται από τη βιβλιογραφία εντατικής θεραπείας που πρότειναν ότι το HES συσχετίστηκε με σημαντικά αυξημένο κίνδυνο θεραπείας νεφρικής υποκατάστασης ή θνησιμότητας [261].

## **Παροχετεύσεις. Τρέχοντα δεδομένα σχετικά με τις ενδείξεις και το ρόλο τους στα πρωτόκολλα ERAS.**

Οι τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες της ERAS τονίζουν τη σημασία της αποφυγής της ρινογαστρικής διασωλήνωσης ρουτίνας και προτείνουν περαιτέρω ότι οι ρινογαστρικοί σωλήνες που εισάγονται κατά τη διάρκεια της χειρουργικής επέμβασης πρέπει να αφαιρούνται πριν από την αναστροφή της αναισθησίας. Επιπλέον, οι ίδιες κατευθυντήριες οδηγίες συνιστούν την αποφυγή της περιτοναϊκή παροχέτευσης συστηματικά, συμπεριλαμβανομένων των ασθενών που υποβάλλονται σε χειρουργική επέμβαση εκτομής εντέρου ή λεμφαδενοεκτομή, όπως στο πλαίσιο της χειρουργικής επέμβασης για τον καρκίνο.

## **Ρινογαστρικοί σωλήνες**

Η ρινογαστρική αποσυμπίεση χρησιμοποιήθηκε συνήθως για πολλά χρόνια για σκοπούς εκκένωσης αερίων και υγρών από το στομάχι για θεραπευτικούς σκοπούς, όπως σε ασθενείς με διάταση και έμετο, ή για διαγνωστικούς σκοπούς, όπως στην περίπτωση της γαστρεντερικής αιμορραγίας. Στις αρχές του εικοστού αιώνα, χρησιμοποιήθηκε ολόένα και περισσότερο στις περισσότερες μεγάλες χειρουργικές επεμβάσεις κοιλίας, προκειμένου να αποφευχθούν οι συνέπειες του μετεγχειρητικού ειλεού. Ο Levin εισήγαγε αρχικά αυτή την αρχή το 1921, [262] και στη συνέχεια η χρήση της έγινε δημοφιλής από τους Wangensteen και Paine [263] κατά τη διάρκεια της δεκαετίας του 1930 στη θεραπεία της οξείας εντερικής απόφραξης και του μετεγχειρητικού ειλεού. Η προτεινόμενη λογική στη χρήση της ρινογαστρικής διασωλήνωσης είναι ότι μειώνει τη ναυτία, τον έμετο και τη γαστρική διάταση μετά την επέμβαση. Άλλοι έχουν επίσης προτείνει ότι μειώνει τις πληγές και τις αναπνευστικές επιπλοκές, όπως η πνευμονική αναρρόφηση και η πνευμονία, και ότι μειώνει επίσης τη συχνότητα αναστομωτικών διαφυγών μετά από χειρουργική επέμβαση στο γαστρεντερικό [263]. Ωστόσο, αυτή η πρακτική αμφισβητείται όλο και περισσότερο τα τελευταία χρόνια και, στην πραγματικότητα, πολλοί έχουν προτείνει ότι η συνήθης χρήση ρινογαστρικών σωλήνων δεν είναι πλέον δικαιολογημένη.

Μια προηγουμένως δημοσιευμένη μελέτη Cochrane από τους Verma και Nelson [264] διερεύνησε την αποτελεσματικότητα της ρινογαστρικής αποσυμπίεσης ρουτίνας μετά από χειρουργική επέμβαση στην κοιλιά. Σε αυτή τη μελέτη, οι ερευνητές συμπεριέλαβαν ασθενείς που υποβλήθηκαν σε χειρουργική επέμβαση στην κοιλιά οποιουδήποτε τύπου —επείγουσας ή εκλεκτικής— οι οποίοι τυχαιοποιήθηκαν πριν από την ολοκλήρωση της επέμβασης για να λάβουν έναν ρινογαστρικό σωλήνα και να τον κρατήσουν στη θέση του μέχρι να επανέλθει η εντερική λειτουργία έναντι αυτών που έλαβαν καμία αφαίρεση σωλήνα ή πρώιμη αφαίρεση σωλήνα κατά τη χειρουργική επέμβαση, την ανάρρωση ή εντός 24 ωρών από τη χειρουργική επέμβαση. Η κλινική σημασία της μελέτης φαίνεται παρακάτω:

- Κινητοποίηση του εντέρου – Δεν υπήρχε όφελος από τη ρινογαστρική αναρρόφηση στην επίσπευση της επιστροφής της γαστρεντερικής λειτουργίας, όπως μετράται με βάση το χρόνο στο φουσκώματος. Στην πραγματικότητα, οι συγγραφείς περιέγραψαν ότι υπήρχε αντίθετο αποτέλεσμα με σημαντικό όφελος όταν δεν χρησιμοποιήθηκε σωλήνας. Κατά την αξιολόγηση μόνο ασθενών που υποβλήθηκαν σε χειρουργική επέμβαση παχέος εντέρου, παρατηρήθηκε γρηγορότερη επιστροφή της λειτουργίας του εντέρου σε ασθενείς που δεν είχαν τοποθετήσει σωληνάκια. Ομοίως, δεν υπήρξε κανένα όφελος από την τοποθέτηση ρινογαστρικού σωλήνα σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε γαστρική εκτομή [264].

- Πνευμονικές επιπλοκές – Σε μια ανάλυση υποομάδας μελετών που αξιολογούσαν ασθενείς που υποβλήθηκαν σε χειρουργική επέμβαση στο κόλον, δεν υπήρχε διαφορά στις πνευμονικές επιπλοκές κατά τη σύγκριση ασθενών που είχαν τοποθετήσει ρινογαστρικό σωλήνα έναντι αυτών που δεν υποβλήθηκαν. Επιπλέον, μεταξύ ατόμων που είχαν χειρουργική επέμβαση στο ανώτερο γαστρεντερικό, ο κίνδυνος πνευμονικών επιπλοκών ήταν χαμηλότερος σε ασθενείς που δεν είχαν τοποθετήσει ρινογαστρικό σωλήνα [264].
- Λοιμώξεις τραυμάτων – Η τακτική χρήση ρινογαστρικής αποσυμπίεσης δεν επηρέασε το ποσοστό μόλυνσης του τραύματος, και αυτό περιελάμβανε ασθενείς που είχαν μόνο χειρουργική επέμβαση στο ανώτερο γαστρεντερικό [264].
- Αναστομωτική διαρροή – Το ποσοστό αναστομωτικής διαρροής δεν ήταν διαφορετικό μεταξύ ασθενών με ή χωρίς ρινογαστρική παροχέτευση. Αυτό περιελάμβανε ασθενείς που είχαν μόνο χειρουργική επέμβαση παχέος εντέρου [264].
- Διάρκεια νοσηλείας – Η πλειονότητα των μελετών σε αυτή τη μετα-ανάλυση έδειξε ότι οι ασθενείς που δεν υποβλήθηκαν σε ρινογαστρική παροχέτευση είχαν συνήθως μικρότερη διάρκεια παραμονής στο νοσοκομείο [264].
- Ανεπιθύμητες ενέργειες – Το ποσοστό ανεπιθύμητων ενεργειών από την τοποθέτηση ρινογαστρικού σωλήνα παραμένει πολύ χαμηλό, αν και έχουν αναφερθεί συμβάντα όπως η ενδοκρανιακή εισαγωγή και οι διατρήσεις του οισοφάγου [264].

### **Κοιλιακές παροχетеύσεις**

Οι χειρουργοί έχουν υποστηρίξει ιστορικά τη χρήση κοιλιακών παροχетеύσεων για τρεις κύριους λόγους: πρώτον, για να επιτρέπεται η συνεχής παροχетеυση από ένα απόστημα, μέχρι την πλήρη εξάλειψη της κοιλότητας, δεύτερον, για να παρέχει μια διαδρομή ελάχιστης αντίστασης προς το εξωτερικό της κοιλιακής κοιλότητας, όπως στην περίπτωση της κατεύθυνσης της πορείας ενός πιθανού συριγγίου με στόχο τη σφράγιση του από τη γενική περιτοναϊκή κοιλότητα, και τρίτον, για την εκκένωση αίματος και ορού. Υπάρχουν πολλές παροχетеύσεις που χρησιμοποιούνται επί του παρόντος στην κοιλιακή κοιλότητα και αυτές περιλαμβάνουν, αλλά δεν περιορίζονται σε, απλούς αγωγούς (αποχетеυση Penrose, κυματοειδείς παροχетеύσεις και απλές αποχетеύσεις σωλήνων), αποχетеύσεις αναρρόφησης ή αποχетеύσεις φρεατίου (διπλό συστήματα αυλού) [265].

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Έρευνας και Θεραπείας του Καρκίνου-Γυναικολογική Ομάδα Καρκίνου (EORTC-GCG) πραγματοποίησε μια προοπτική πολυκεντρική τυχαιοποιημένη δοκιμή στην Ευρώπη για να συγκρίνει τη συχνότητα σχηματισμού λεμφοκύστεων και τη μετεγχειρητική νοσηρότητα μεταξύ δύο ομάδων ασθενών που υποβλήθηκαν σε ριζική υστερεκτομή και λεμφαδενικό καθαρισμό της πυέλου [266]. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν είτε σε πυελική παροχέτευση είτε χωρίς παροχέτευση. Το πυελικό περιτόναιο έμεινε ανοιχτό σε όλους τους ασθενείς και η κοιλιακή περιχειρίδα έκλεισε. Στον παροχετευτικό βραχίονα, 2 παροχετεύσεις παθητικής ή ενεργητικής αναρρόφησης τοποθετήθηκαν στον οπισθοπεριτοναϊκό βόθρο και εισήχθησαν μέσω του κόλπου ή της κοιλιακής οδού, σύμφωνα με την πολιτική του ιδρύματος. Οι παροχετεύσεις αφαιρέθηκαν όταν η απώλεια υγρού ήταν μικρότερη από 50 mL σε 24 ώρες. Στον 1 και 12 μήνες μετεγχειρητικά, η απεικόνιση πραγματοποιήθηκε με υπερηχογράφημα ή αξονική τομογραφία (CT). Συνολικά 234 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν με διάμεση παρακολούθηση 13,3 μηνών. Συνολικά, βρέθηκαν λεμφοκύστες στο 30,8% των ασθενών στην ομάδα των παροχετεύσεων και στο 37,6% των ασθενών στην ομάδα χωρίς παροχέτευση. Συμπτωματικές λεμφοκύστες παρατηρήθηκαν στο 5,9% των ασθενών στην ομάδα των παροχετεύσεων έναντι 0,9% στην ομάδα χωρίς παροχέτευση ( $p = 0,06$ ). Η παρουσία διηθημένων λεμφαδένων δεν σχετιζόταν με τη συχνότητα εμφάνισης λεμφοκύστεων, ούτε και ο αριθμός των λεμφαδένων αφαιρέθηκε. Οι συγγραφείς κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι οι παροχετεύσεις μπορεί να παραλειφθούν με ασφάλεια μετά από ριζική υστερεκτομή και ανατομή του πυελικού κόμβου.

### *Εκτομή Εντέρου για Κυτταρομείωση Όγκων*

Ένα άλλο πιθανό σενάριο στη γυναικολογική ογκολογία όπου η ρουτίνα τοποθέτηση κοιλιακών παροχετεύσεων έχει αμφισβητηθεί είναι μετά από εκτομή του παχέος εντέρου στο πλαίσιο χειρουργικής επέμβασης μείωσης όγκου για προχωρημένο καρκίνο των ωοθηκών. Σε μια μελέτη που δημοσιεύτηκε από τους Kalogera et al. [267], οι συγγραφείς αξιολόγησαν αναδρομικά εάν η τοποθέτηση αποχετεύσεων αναρρόφησης μείωσε τη νοσηρότητα μετά από αναστομωτικές διαρροές. Συνολικά 43 ασθενείς πληρούσαν τα κριτήρια ένταξης. Οι συγγραφείς δεν βρήκαν πειστικές αποδείξεις ότι η τακτική παρατεταμένη πυελική παροχέτευση μετά από εκτομή παχέος εντέρου απέφερε καλύτερα αποτελέσματα όσον αφορά τη μικρότερη διάρκεια παραμονής, τον νωρίτερο χρόνο για χημειοθεραπεία ή τον τύπο της παρέμβασης που απαιτείται για τη διαχείριση της αναστομωτικής διαρροής.



## 5. Μετεγχειρητική Διαχείριση

### Αντιμετώπιση Μετεγχειρητικής Ναυτίας και Εμέτου (PONV)

Τα τελευταία χρόνια η περιεγχειρητική φροντίδα έχει υποστεί σημαντικές αλλαγές και βελτιώσεις. Από τη μία πλευρά, έχουν εισαχθεί φαρμακολογικές εξελίξεις και βελτιωμένες τεχνικές παρεμβάσεις για να επιταχυνθεί η ανάρρωση και να καταστήσουν τη χειρουργική επέμβαση λιγότερο επεμβατική. Από την άλλη πλευρά, ορισμένες παρεμβάσεις που είχαν εφαρμοστεί για χρόνια έχουν αμφισβητηθεί κριτικά και αξιολογήθηκαν χρησιμοποιώντας τις αρχές της ιατρικής που βασίζεται σε στοιχεία.

Η σημασία των φαρμακολογικών παρεμβάσεων στο πλαίσιο της περιεγχειρητικής φροντίδας ERAS προκύπτει από το γεγονός ότι οι φαρμακολογικοί παράγοντες παίζουν τον κύριο ρόλο στην αντιμετώπιση των ανεπιθύμητων ενεργειών των χειρουργικών επεμβάσεων και της αναισθησίας, όπως ο πόνος και η μετεγχειρητική ναυτία και έμετος (PONV), που είναι σημαντικοί παράγοντες που καθυστερούν την περιπλάνηση των ασθενών και τη μεταφορά τους στην πτέρυγα [268].

Δεδομένου ότι η PONV μπορεί να οδηγήσει σε σημαντική καθυστέρηση κατά την ανάκαμψη και μπορεί ακόμη και να οφείλεται σε απρόβλεπτες εισαγωγές στο νοσοκομείο μετά από προγραμματισμένη περιπατητική χειρουργική επέμβαση [269], πρέπει να αντιμετωπίζεται σε κάθε πρωτόκολλο ERAS. Διαφορετικά, η ανάρρωση μπορεί να επηρεαστεί, ο χρόνος μέχρι την από του στόματος λήψη παρατείνεται και η έγκαιρη μετεγχειρητική οδήγηση μπορεί να καταστεί αδύνατη για τον ασθενή. Συνοψίζοντας, η αποκατάσταση των λειτουργιών της καθημερινής ζωής μπορεί να καθυστερήσει. Υπάρχουν αυξανόμενες ενδείξεις ότι ακόμη και τα πιο πολλά υποσχόμενα αντιεμετικά φάρμακα εάν χρησιμοποιηθούν ως μεμονωμένη πρόληψη μειώνουν το PONV όχι περισσότερο από περίπου 30 τοις εκατό [270]. Επιπλέον, PONV μπορεί να εμφανιστεί σε έως και 80% των ασθενών σε κίνδυνο [271]. Ως εκ τούτου, ενδείκνυται η πολυπαραγοντική πρόληψη του PONV, ειδικά εάν υπάρχει αυξημένος κίνδυνος.

Για μια συγκεκριμένη φαρμακολογική προφύλαξη από PONV, οι ακόλουθες επιλογές είναι διαθέσιμες και κλινικά καλά τεκμηριωμένες:

#### *Δεξαμεθαζόνη*

Η συνιστώμενη δόση δεξαμεθαζόνης για PONV είναι 4–8 mg και ιδανικά θα πρέπει να χορηγείται αμέσως μετά την αναισθητική επαγωγή, καθώς ένα αντιεμετικό αποτέλεσμα αναμένεται να εμφανιστεί μετά από 90 λεπτά το νωρίτερο [272]. Υψηλότερες δόσεις γλυκοκορτικοειδών μπορεί να οδηγήσουν σε αύξηση των επιπέδων σακχάρου στο αίμα μετεγχειρητικά και να βλάψουν την ανοχή στη γλυκόζη κατά την μετεγχειρητική περίοδο.

Ωστόσο, πρόσφατα δεδομένα έδειξαν ότι αυτό δεν είναι σχετικό κλινικό πρόβλημα εάν χρησιμοποιούνται σχετικά χαμηλές δόσεις (π.χ. 4 mg δεξαμεθαζόνης). Ωστόσο, θα πρέπει να αποφεύγεται η χορήγηση επαναλαμβανόμενων δόσεων σε μια σειρά ημερών, π.χ., λόγω της ανάγκης για επαναλαμβανόμενες χειρουργικές επεμβάσεις (αναθεωρήσεις τραυμάτων). Η χρήση του σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 ή μεταβολικό σύνδρομο υπόκειται σε απόφαση κατά περίπτωση. Ωστόσο, πρέπει να ληφθεί υπόψη ότι μέχρι στιγμής δεν έχει βρεθεί καμία αρνητική επίδραση των εφάπαξ δόσεων κορτικοστεροειδών στην επούλωση των πληγών [273].

### *Ανταγωνιστές υποδοχέα 5-HT<sub>3</sub>*

Αυτή η ομάδα ουσίας αναφέρεται επίσης ως «σετρόν» και περιλαμβάνει, π.χ., ονδανσετρόνη, γρανισετρόνη, τροπισητρόνη, ραμοσετρόνη και παλονοσετρόνη (η τελευταία δεν είναι εγκεκριμένη για PONV αλλά είναι φάρμακο με εξαιρετικά μεγάλο χρόνο ημιζωής) [274]. Όλα τα σετρόν πρέπει να δίνονται λίγο πριν το τέλος της επέμβασης. Μόνο η παλονοσετρόνη μπορεί να εφαρμοστεί στην επαγωγή της αναισθησίας λόγω της μεγάλης διάρκειας δράσης της τουλάχιστον 36 ωρών. Η κατηγορία των φαρμάκων «σετρόν» μπορεί να παρατείνουν τα διαστήματα QT και το αποτέλεσμα θα πρέπει να είναι γνωστό εάν αυτές οι ουσίες συνδυαστούν με άλλα φάρμακα που παρατείνουν το QT.

### *Ανταγωνιστές υποδοχέα νευροκινίνης-1 (NK-1-RA)*

Οι ανταγωνιστές των υποδοχέων νευροκινίνης-1 (NK-1-RA) περιλαμβάνουν τις ουσίες απρεπιτάντη, κασοπιτάντη, φοσαπρεπιτάντη και ρολαπιτάντη, από τις οποίες επί του παρόντος μόνο η απρεπιτάντη είναι εγκεκριμένη στην αγορά για PONV. Αυτό, ωστόσο, ισχύει μόνο για την ένδειξη CINV σε συνδυασμό με αντινεοπλασματικές χημειοθεραπείες. Η απρεπιτάντη είναι διαθέσιμη μόνο για από του στόματος εφαρμογή και ως εκ τούτου μπορεί να χορηγηθεί σε ασθενείς υψηλού κινδύνου για PONV ως μέρος της προφαρμακευτικής αγωγής [275]. Με τη φοσαπρεπιτάντη, είναι διαθέσιμο ένα υδατοδιαλυτό προφάρμακο που μπορεί να χορηγηθεί ενδοφλεβίως. Αυτό το φάρμακο χρησιμοποιείται σε ορισμένες κλινικές (off-label) ως αντιεμετικό διάσωσης για ασθενείς στους οποίους τα συμβατικά φάρμακα δεν έχουν προστατεύσει επαρκώς από την εμφάνιση PONV.

### *Βουτυροφαινόνες*

Οι βουτυροφαινόνες περιλαμβάνουν δροπεριδόλη και αλοπεριδόλη και άλλα λιγότερο γνωστά φάρμακα [276]. Η δροπεριδόλη χρησιμοποιείται για την προφύλαξη από PONV σε δόση 0,625–1,25 mg ενδοφλέβια (IV). Θα πρέπει να χορηγείται περίπου 30 λεπτά πριν από

το τέλος της επέμβασης και είναι εξίσου αποτελεσματικό με τους ανταγωνιστές 5-HT<sub>3</sub>. Το Droperidol επεκτείνει επίσης το διάστημα QT.

### *Μετοκλοπραμίδη*

Η μετοκλοπραμίδη (MCP) είναι ένας ασθενέστερος κεντρικός ανταγωνιστής των υποδοχέων ντοπαμίνης-2 με ελάχιστες επιδράσεις στον υποδοχέα 5-HT<sub>3</sub>. Επιταχύνει τη γαστρική κένωση και τη διέλευση του λεπτού εντέρου. Σε μια μετα-ανάλυση θα μπορούσε να αποδειχθεί ότι τα 10 mg MCP έχουν περιορισμένη μόνο επίδραση στο PONV. για υψηλότερες δόσεις όπως 25 και 50 mg, ωστόσο, θα μπορούσε να ανιχνευθεί ένα σημαντικό αποτέλεσμα [277]. Ωστόσο, ορισμένες ρυθμιστικές οντότητες συνιστούν οι εφάπαξ δόσεις να μην υπερβαίνουν τα 10 mg και οι ημερήσιες δόσεις να μην υπερβαίνουν τα 30 mg σε ενήλικες.

### *Διμενυδρίνη*

Το Dimenhydrinate είναι ένα αντιισταμινικό που δρα μέσω του υποτύπου ισταμίνη-1. Η συνιστώμενη δόση είναι 1 mg/kg [278]. Στην κλινική πράξη, συνήθως το περιεχόμενο μιας αμπούλας (62 mg) χορηγείται σε ενήλικες ασθενείς. Η διμενυδρινάτη προκαλεί τακτικά υπνηλία και κόπωση και θα πρέπει να χρησιμοποιείται απρόθυμα σε ηλικιωμένους ασθενείς λόγω των συνοδών αντιχολινεργικών επιδράσεων. Αντίθετα, η ουσία στα παιδιά (μαζί με τη δεξαμεθαζόνη) είναι συχνά η θεραπεία εκλογής, κυρίως λόγω της ευέλικτης εφαρμογής ως χυμός, δισκίο (παρατεταμένης αποδέσμευσης) ή υπόθετο.

### *Σκοπολαμίνη*

Η σκοπολαμίνη δρα ως αντιχολινεργικό και συνήθως χρησιμοποιείται ως διαδερμικό θεραπευτικό σύστημα στη ναυτία της κίνησης («έμπλαστρο σκοπολαμίνης») λόγω του πολύ μικρού χρόνου ημιζωής της στο πλάσμα, αλλά μπορεί επίσης να χρησιμοποιηθεί για προφύλαξη από PONV [279].

## **Πρώιμη έναρξη από του στόματος διατροφή**

Πριν από τρεις δεκαετίες, η μετεγχειρητική ασιτία ήταν κοινή πρακτική μετά από τους περισσότερους τύπους πεπτικών χειρουργικών επεμβάσεων. Συγκεκριμένα, πραγματοποιήθηκε γαστρική αποσυμπίεση μέχρι την επίλυση του μετεγχειρητικού ειλεού [280]. Αυτό το δόγμα αμφισβητήθηκε με νέα στοιχεία σχετικά με τη διαδικασία επούλωσης των εντερικών αναστομών, με αυξημένη εναπόθεση κολλαγόνου και δύναμη μέσω της πρώιμης σίτισης [281]. Περαιτέρω, παρατηρήθηκε μια ευεργετική επίδραση στην επούλωση των πληγών [282]. Μια ενδελεχής πρώτη μετα-ανάλυση έδωσε ενδιαφέροντα νέα δεδομένα

που υποδηλώνουν μείωση των μολυσματικών επιπλοκών, των ποσοστών αναστομωτικών διαρροών, της μόλυνσης του τραύματος και της διάρκειας παραμονής στο νοσοκομείο, ωστόσο, με αυξημένο κίνδυνο εμέτου στους ασθενείς που τρέφονται πρόωρα [283].

Η από του στόματος διατροφή συμπεριλαμβανομένων των διαυγών υγρών μπορεί να ξεκινήσει με ασφάλεια και αμέσως μετά την επέμβαση. Αυτό συνεπάγεται την ανάκτηση των ρινογαστρικών σωλήνων μέχρι το τέλος της διαδικασίας, η οποία έχει επανειλημμένα αποδειχθεί ότι είναι ασφαλής ανεξάρτητα από τον τύπο της χειρουργικής επέμβασης και ακόμη και προστατευτική έναντι ανεπιθύμητων ενεργειών του φάρυγγα και του αναπνευστικού [284]. Μια μετα-ανάλυση τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων δοκιμών του 2009 που απέδωσαν 1173 ασθενείς δεν βρήκε κανένα μειονέκτημα της πρώιμης εντερικής διατροφής [285]. Αντίθετα, παρατηρήθηκε μια τάση προς μείωση των μετεγχειρητικών ιατρικών και χειρουργικών επιπλοκών και της διάρκειας παραμονής.

### **Στρατηγικές συμπληρωμάτων διατροφής**

Η ποσότητα της από του στόματος αρχικής πρόσληψης θα πρέπει να προσαρμόζεται στην ατομική ανοχή, καθώς η επανέναρξη μιας κανονικής καθημερινής δίαιτας μέχρι τη δεύτερη μετεγχειρητική ημέρα μπορεί να μην είναι εφικτός στόχος για κάθε ασθενή, τα συμπληρώματα διατροφής (ONS), ιδιαίτερα η ανοσοδιατροφή, μπορεί να χρειαστεί να θεωρείται ότι καλύπτει πρόσθετες μεταβολικές ανάγκες. Σύμφωνα με τις πρόσφατες κατευθυντήριες γραμμές της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Κλινικής Διατροφής και Μεταβολισμού (ESPEN) [286], η περιεγχειρητική συμπλήρωση διατροφής θα πρέπει να ξεκινήσει εάν αναμένεται ότι οι ασθενείς είναι:

- Δεν μπορώ να φάμε για περισσότερες από 5 ημέρες μετά την επέμβαση
- Αδυναμία διατήρησης άνω του 50% της συνιστώμενης πρόσληψης για περισσότερες από 7 ημέρες

Η εντερική διατροφική υποστήριξη χρειάζεται περαιτέρω ιδιαίτερη προσοχή σε ασθενείς με σοβαρό διατροφικό κίνδυνο, ο οποίος έχει οριστεί ως εξής από την ομάδα εργασίας ESPEN (2006):

- Απώλεια βάρους >10–15% μέσα σε 6 μήνες
- Δείκτης μάζας σώματος <18,5 kg/m<sup>2</sup>
- Βαθμολογία διατροφικού κινδύνου (NRS 2002) >5
- Υπολευκωματιναιμία (<30 g/L) χωρίς ένδειξη ηπατικής λειτουργίας ή νεφρική δυσλειτουργία

## **Παρεντερικά συμπληρώματα διατροφής**

Οι ακόλουθες αντενδείξεις για την εντερική διατροφική υποστήριξη μπορεί να δικαιολογούν τη χρήση στρατηγικών παρεντερικής υποστήριξης [286]:

- Ειλεός
- Σοβαρό σοκ
- Εντερική ισχαιμία
- Συρίγγιο υψηλής απόδοσης
- Σοβαρή εντερική αιμορραγία

Οι Chen et al. παρουσίασε μια μετα-ανάλυση τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων δοκιμών για να επιβεβαιώσει την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα της παρεντερικής διατροφής [287]. Είναι ενδιαφέρον ότι παρατηρήθηκε μια επίδραση στη σύνθεση λευκοτριενίων σε ασθενείς με παρεντερική διατροφή συμπληρωμένη με ιχθυέλαιο. Αυτά τα ευρήματα επιβεβαιώθηκαν πιο πρόσφατα σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς της μονάδας εντατικής θεραπείας, ειδικά όσον αφορά μια διαμορφωμένη μετεγχειρητική ανοσολογική απόκριση [288].

## **Πρώιμη κινητοποίηση και φυσιοθεραπεία μετά από χειρουργική επέμβαση**

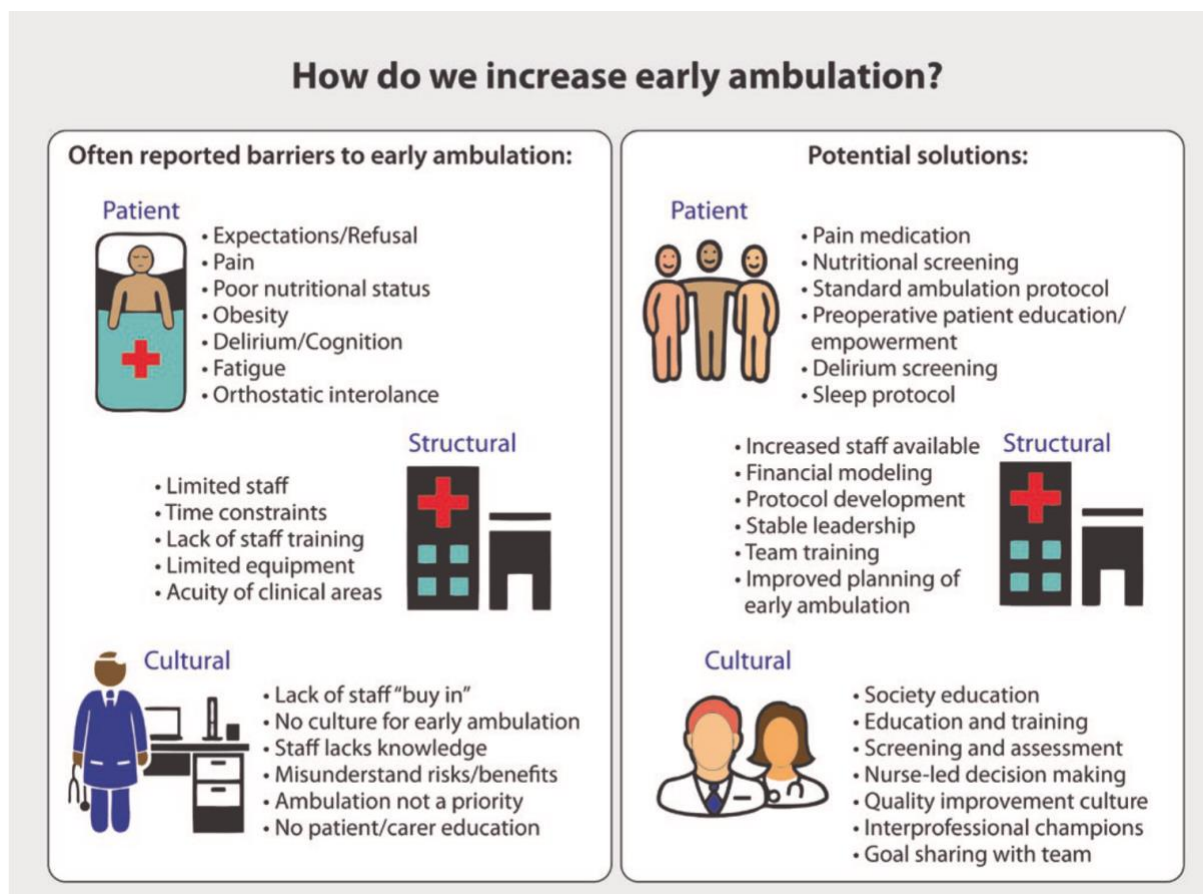
Η πρώιμη μετεγχειρητική περιπλάνηση είναι θεμελιώδης αρχή της καλής φυσιοθεραπευτικής πρακτικής και είναι σημαντική φυσιολογικά, για την πρόληψη πνευμονικών και αιμοδυναμικών επιπλοκών μετεγχειρητικά και για την επιτάχυνση της επίτευξης των κριτηρίων εξόδου. Η παρατεταμένη ανάπαυση στο κρεβάτι μετά την επέμβαση πιστεύεται ότι είναι ένας σημαντικός παράγοντας κινδύνου μετεγχειρητικών επιπλοκών και νοσηρότητας. Ως εκ τούτου, η επιβεβλημένη έγκαιρη περιήγηση συνιστάται έντονα από την ERAS Society, σε έναν αριθμό χειρουργικών υποειδικοτήτων [93, 104, 289, 290]. Οι ορισμοί της πρώιμης περιήγησης μπορεί να διαφέρουν μεταξύ των παρόχων υγειονομικής περίθαλψης. Ωστόσο, γενικά, η κινητοποίηση ενός ασθενούς περιλαμβάνει δραστηριότητες όπως το κάθισμα, η ορθοστασία, το περπάτημα ή παθητικές ασκήσεις που εκτελούνται από έναν φυσιοθεραπευτή, που ξεκινούν την ημέρα του χειρουργείου, με στόχο την πρόληψη της μυϊκής και καρδιαγγειακής καταστροφής και των επιπλοκών που αποδίδονται στην ακινησία [291]. Η πρώιμη εξόρμηση έχει αποδειχθεί ότι μειώνει τη διάρκεια παραμονής μετά από μείζονα χειρουργική επέμβαση και ότι μειώνει το ποσοστό μετεγχειρητικών πνευμονικών επιπλοκών, φλεβικής θρομβοεμβολής και λοίμωξης [292]. Η εκτεταμένη ή ατελής μετεγχειρητική ανάκαμψη συχνά αυξάνει το ιατρικό κόστος και μπορεί να συσχετιστεί με

βιώσιμη έμμεση επιβάρυνση για τους ασθενείς [291], δημιουργώντας μια ισχυρή αιτία για την εφαρμογή της έγκαιρης κινητοποίησης ως μέρος της μετεγχειρητικής φροντίδας.

Τα ευεργετικά αποτελέσματα της πρώιμης μετεγχειρητικής περιπλάνησης είναι καλά τεκμηριωμένα στις ορθοκολικές οδούς, με βελτιωμένη τήρηση ενός τυποποιημένου πρωτοκόλλου ERAS, συμπεριλαμβανομένης της πρώιμης κινητοποίησης (οι ασθενείς πρέπει να είναι εκτός κρεβατιού για 2 ώρες την ημέρα του χειρουργείου και για 6 ώρες την ημέρα μέχρι την έξοδο [293]) που συσχετίστηκε με βελτιωμένα κλινικά αποτελέσματα, υποδεικνύοντας σχέση δόσης-απόκρισης [12]. Η πρώιμη περιπλάνηση είναι εφικτή σε ασθενείς μετά από χειρουργική επέμβαση στο γαστρεντερικό και ενθαρρύνεται για τη μείωση των μετεγχειρητικών πνευμονικών επιπλοκών [294].

Προκειμένου να επιτευχθεί έγκαιρη, μετεγχειρητική περιπλάνηση, είναι πρώτα σημαντικό να εντοπιστούν οι λόγοι για τους οποίους δεν συμβαίνει αυτή τη στιγμή και τα εμπόδια στο δεδομένο πλαίσιο. Η διασφάλιση ότι οι ασθενείς μετακινούνται μετά από χειρουργική επέμβαση απαιτεί διεπιστημονική υποστήριξη και διεπιστημονική συνεργασία προκειμένου να αντιμετωπιστεί ένας ή ένας συνδυασμός ασθενών, δομικών ή πολιτισμικών εμποδίων στην πρώιμη περιήγηση.

Εικόνα 7 – Γράφημα πρώιμης κινητοποίησης



Μετεγχειρητικά, ο οξύς πόνος είναι μια από τις κύριες αιτίες που επηρεάζει την ανάρρωση μετά από χειρουργική επέμβαση, και επομένως η επιλογή ενός πολυπαραγοντικού αναλγητικού σχήματος που συντηρεί τα οπιοειδή σε συνδυασμό με τοπικούς νευρικούς αποκλεισμούς ή διήθηση τραύματος μπορεί να προσφέρει ταχύτερη ανάρρωση και να επιτρέψει την πρώιμη περιπλάνηση [295]. Επιπλέον, η έγκαιρη αφαίρεση παροχετεύσεων και καθετήρων είναι επίσης ένα υποστηρικτικό στοιχείο των οδών ERAS που μπορεί να διευκολύνει την πρώιμη οδήγηση. Η εφαρμογή μικρών οργανωτικών αλλαγών, όπως η παροχή στους ασθενείς με άνετες καρέκλες, πλαίσια περπατήματος και ημερολόγια περιήγησης, μπορεί επίσης να αυξήσει το κίνητρο για κινητοποίηση.

### ***Πρώιμη κινητοποίηση και φυσιοθεραπεία για ασθενείς ERAS εντός της Μονάδας Εντατικής Θεραπείας (ΜΕΘ)***

Ο ρόλος της φυσικοθεραπείας στο ERAS και της αποκατάστασης μετά από εντατική θεραπεία είναι σημαντικός. Υπάρχει περιορισμένη διαθέσιμη έρευνα που επικεντρώνεται στην επίδραση ενός προγράμματος ERAS στα αποτελέσματα για ασθενείς που εξέρχονται από μια ΜΕΘ μετά από εκλεκτική μείζονα χειρουργική επέμβαση. Ωστόσο, αυτή η μελέτη κοόρτης μπορεί να έχει τα περισσότερα οφέλη από μια πολυπαραγοντική προσέγγιση που ενσωματώνει παρεμβάσεις που βασίζονται σε στοιχεία. Οι φυσιοθεραπευτές εντατικής θεραπείας υιοθετούν ρόλους που αφομοιώνονται έντονα με τις βασικές αρχές του ERAS και μπορούν να διαδραματίσουν ζωτικό ρόλο στο να διασφαλίσουν ότι οι ασθενείς παραμένουν σε καλό δρόμο με το μονοπάτι ERAS ενώ βρίσκονται σε ΜΕΘ. Ο στόχος της φυσικοθεραπείας που παρέχεται στη ΜΕΘ μπορεί γενικά να χωριστεί σε δύο: παρεμβάσεις για τη βελτίωση της αναπνευστικής λειτουργίας και έγκαιρη έναρξη της διαδικασίας αποκατάστασης.

Παρά τη δημοσίευση των συστάσεων ασφάλειας και των κατευθυντήριων γραμμών κλινικής πρακτικής, η εφαρμογή της έγκαιρης κινητοποίησης παραμένει πρόκληση για τους ασθενείς που εισάγονται στη ΜΕΘ μετά από χειρουργική επέμβαση [296]. Όπως και με την πρώιμη περιήγηση στη γενική πτέρυγα, τα εμπόδια αναφέρονται ότι σχετίζονται με την κουλτούρα της μονάδας, την έλλειψη πόρων, την ιεράρχηση προτεραιοτήτων και την ηγεσία [297].

### ***Μετεγχειρητική Φυσικοθεραπεία***

Η μελλοντική εστίαση των οδών ERAS δεν είναι μόνο η επιτάχυνση της επίτευξης των κριτηρίων απόρριψης αλλά και η εξέταση του τρόπου με τον οποίο ένας ασθενής μπορεί να επιστρέψει στην κανονική λειτουργία και τη σωματική του δραστηριότητα πιο γρήγορα μετά την επέμβαση. Επομένως, είναι σημαντικό να ληφθούν υπόψη ποιες μέθοδοι

φυσικοθεραπείας και αποκατάστασης μπορούν να είναι αποτελεσματικές στο μετεγχειρητικό στάδιο (κατά την εισαγωγή στο νοσοκομείο και μετά την έξοδο) των οδών ERAS. Μολονότι η πρώιμη περιπλάνηση είναι καλά καθιερωμένη στις οδούς ERAS, εξακολουθεί να υπάρχει συζήτηση σχετικά με το ποιο είναι το βέλτιστο μετεγχειρητικό καθεστώς φυσικοθεραπείας για την επιτάχυνση της επίτευξης των κριτηρίων απόρριψης και την επιστροφή στη λειτουργία μετά από χειρουργικές επεμβάσεις. Επί του παρόντος δεν υπάρχει σταθερή βάση αποδεικτικών στοιχείων για έναν και μόνο τύπο φυσικής αποκατάστασης που βασίζεται στην άσκηση για την ενίσχυση της μετεγχειρητικής αποκατάστασης στον «μέσο» ασθενή και τα στοιχεία είναι περιορισμένα σε όλες τις ειδικότητες.

## **Μετεγχειρητική Πολυπαραγοντική Διαχείριση Πόνου**

Στα πρωτόκολλα ERAS, η επαρκής ανακούφιση από τον μετεγχειρητικό πόνο είναι, μαζί με όλα τα άλλα στοιχεία του ERAS, σημαντική για τη βελτίωση της ποιότητας της περιεγχειρητικής φροντίδας και τη μείωση της μετεγχειρητικής διάρκειας παραμονής στο νοσοκομείο [298]. Η επαρκής διαχείριση του μετεγχειρητικού πόνου οδηγεί σε άμβλυνση του χειρουργικού στρες και στη διατήρηση των μετεγχειρητικών φυσιολογικών λειτουργιών. Στην πραγματικότητα, οι στρατηγικές κατά του πόνου θα πρέπει ιδανικά να ξεκινούν ήδη στην διεγχειρητική περίοδο και να είναι μια συνέχεια μετεγχειρητικά, προκειμένου να υπάρχει επαρκής μετεγχειρητική ανακούφιση από τον πόνο και βελτιωμένη έκβαση [299].

Ο τοπικός τραυματισμός ιστού ως αποτέλεσμα της χειρουργικής τομής έχει ως αποτέλεσμα την ενεργοποίηση διαφορετικών καταρρακτών που οδηγούν στην απελευθέρωση νευροδιαβιβαστών, ορμονών του στρες, κατεχολαμινών και προϊόντων φλεγμονής και πολλών άλλων σχετικών προϊόντων που προκαλούνται από τον πόνο [300]. Αυτό οδηγεί σε μια ανισορροπία στην εκροή συμπαθητικού και παρασυμπαθητικού, σε νευροφλεγμονή και σε μια κατάσταση δυσλειτουργίας τελικών οργάνων ολόκληρου του σώματος [299, 301]. Η ενεργοποίηση του συμπαθητικού αυξάνει την κατανάλωση οξυγόνου και μπορεί να μειώσει την παροχή οξυγόνου του μυοκαρδίου μέσω της στεφανιαίας αγγειοσυστολής, η οποία αυξάνει τον κίνδυνο ανάπτυξης ισχαιμίας του μυοκαρδίου και εμφράγματος [299 - 301]. Επιπλέον, η συμπαθητική ενεργοποίηση καθυστερεί την επιστροφή της γαστρεντερικής κινητικότητας, η οποία μπορεί να οδηγήσει σε μετεγχειρητικό ειλεό [301].

Ο μη ελεγχόμενος μετεγχειρητικός πόνος είναι επιζήμιος, γεγονός που συμβάλλει σε αυξημένες επιπλοκές, ακόμη και σε νοσηρότητα και θνησιμότητα. Εκτός από την απόκριση του νευροενδοκρινικού στρες, η οποία επηρεάζει το κεντρικό νευρικό σύστημα, επηρεάζονται και άλλες περιοχές του σώματος. Η μεταβολική απόκριση μπορεί να οδηγήσει σε



υπερπηκτικότητα, η οποία συνίσταται σε ενισχυμένη πήξη, αναστολή της ινωδόλυσης, αυξημένη δραστηριότητα αιμοπεταλίων και ιξώδες πλάσματος [298, 300, 301].

Επιπλέον, όταν οι ασθενείς υποφέρουν από πόνο μετεγχειρητικά, η ανεπαρκής αναπνοή και η ανεπαρκής λειτουργία του βήχα αυξάνουν τον κίνδυνο για μετεγχειρητικές πνευμονικές επιπλοκές [301]. Ως εκ τούτου, η άμβλυση του μετεγχειρητικού πόνου είναι απαραίτητη προκειμένου να διευκολυνθεί η ενισχυμένη ανάρρωση μετά την επέμβαση (ERAS) και να μειωθούν οι περιεγχειρητικές επιπλοκές και η νοσηρότητα και η θνησιμότητα.

### ***Προληπτική αναλγησία***

Η προληπτική αναλγησία, είναι μια παρέμβαση που προηγείται μιας χειρουργικής επέμβασης που οδηγεί σε χειρουργικό στρες (τραυματισμός τομής και φλεγμονής) και που μετριάσει τον πόνο από ερεθίσματα υψηλής έντασης πόνου πριν, κατά και μετά την πρόκληση το χειρουργικό στρες [207]. Στην πραγματικότητα, ο στόχος της προληπτικής αναλγησίας είναι να μετριάσει την εισροή προσαγωγών που παράγεται από το περιφερικό νευρικό σύστημα που μπορεί να αλλάξει την περιφερειακή και κεντρική αισθητηριακή επεξεργασία. Αυτός ο χειρουργικός τραυματισμός λόγω στρες προκαλεί αλλαγές στον περιφερικό προσαγωγό νευρώνα και στον νωτιαίο μυελό, που οδηγεί σε μια εκτεταμένη περίοδο διεγερσιμότητας [211].

### ***Πολυπαραγοντικές στρατηγικές διαχείρισης πόνου***

Το επιστημονικό σκεπτικό για μια πολυπαραγοντική ή πιο ακριβή προσέγγιση αναλγησίας πολλαπλών στόχων βασίζεται στην πολυπαραγοντική φύση και την πολυπλοκότητα των οδών που ενεργοποιούνται με χειρουργική επέμβαση [302]. Η πολλαπλή αναλγησία για τον έλεγχο του πόνου με διαφορετικές κατηγορίες φαρμάκων, καθμία από τις οποίες δρα σε έναν ή περισσότερους στόχους, θα είναι το μέλλον στις οδούς αναισθησίας και ERAS, προκειμένου να αποφευχθούν τα ερεθίσματα που επηρεάζουν το κεντρικό νευρικό σύστημα, μειώνουν το χειρουργικό στρες και αποτρέπουν την ανάπτυξη μετεγχειρητικού πόνου [300 - 302].

Η ευρεία εφαρμογή της πολυπαραγοντικής διαχείρισης του πόνου απαιτεί μια διεπιστημονική προσέγγιση και μια αλλαγή στην παραδοσιακή φροντίδα [299 - 302]. Ωστόσο, ο συνδυασμός αυτών των στρατηγικών διαχείρισης του πόνου, μαζί με τα άλλα ενισχυμένα στοιχεία μετά την επέμβαση, έχει τη δυνατότητα να μειώσει τις επιπλοκές, να βελτιώσει τα αποτελέσματα και να μειώσει τη νοσηρότητα και τη θνησιμότητα [301].

## Οπιοειδής αναλγησία

Τα οπιοειδή παραμένουν ένας σημαντικός ακρογωνιαίος λίθος για τη θεραπεία του μετεγχειρητικού πόνου και είναι η πιο συχνά συνταγογραφούμενη κατηγορία φαρμάκων παγκοσμίως [207]. Ωστόσο, αναγνωρίζεται επίσης ότι τα οπιοειδή σχετίζονται με ανεπιθύμητες παρενέργειες και προβλήματα κατάχρησης ναρκωτικών. Τα οπιοειδή παράγουν μια αξιόπιστη ανακούφιση από τον πόνο σε χειρουργικούς και μη χειρουργικούς ασθενείς. Επιπλέον, τα οπιοειδή αποτελούν αναπόσπαστο μέρος μιας διεπιστημονικής προσέγγισης για τη διαχείριση του οξέος και χρόνιου μετεγχειρητικού πόνου [207, 301]. Ωστόσο, οι τεχνικές που συντηρούν τα οπιοειδή ή ακόμη και τις ελεύθερες οπιοειδών είναι σημαντικές σε βελτιωμένες οδούς ανάκαμψης για να επιτρέψουν στους ασθενείς να αναρρώσουν έγκαιρα και να μειώσουν τις επιπλοκές που σχετίζονται με τη χρήση οπιοειδών [303].

Τα οπιοειδή ασκούν γενικά την αναλγητική τους δράση κυρίως μέσω των μ-υποδοχέων στο ΚΝΣ, αν και τα οπιοειδή μπορεί επίσης να δρουν σε περιφερικούς υποδοχείς οπιοειδών [304]. Επιπλέον, αποδείχθηκε [305] ότι τα οπιοειδή στοχεύουν πολλαπλές κατηγορίες υποδοχέων οπιοειδών στον νωτιαίο μυελό, την αμυγδαλή, τον κοιλιακό μυελό και τον φλοιό [306]. Η δέσμευση σε αυτούς τους υποδοχείς αποτρέπει ή διαταράσσει τη μετάδοση πληροφοριών στα παθολόνα συστήματα μπλοκάροντας την εισροή προσαγωγού πόνου στον νωτιαίο μυελό και ενισχύοντας την φθίνουσα αναστολή της εισροής ερεθισμού που ξεκινά από το κεντρικό νευρικό σύστημα [306]. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα τη μείωση της επεξεργασίας των πληροφοριών που προκαλούν πόνο και στη συνέχεια τη μείωση του μετεγχειρητικού πόνου.

Ένα θεωρητικό πλεονέκτημα των οπιοειδών αναλγητικών είναι ότι δεν υπάρχει αναλγητικό ανώτατο όριο. Τα οπιοειδή μπορούν να χορηγηθούν με υποδόρια, διαδερμική, διαβλεννογονική ή ενδομυϊκή οδό, αλλά οι πιο συνηθισμένες οδοί μετεγχειρητικής συστηματικής χορήγησης οπιοειδών αναλγητικών είναι από το στόματος και ενδοφλέβια [207]. Τα οπιοειδή μπορούν επίσης να χορηγηθούν μέσω συγκεκριμένων ανατομικών σημείων, όπως ο ραχιαίος ή ο επισκληρίδιος χώρος. Οι συγκεντρώσεις του φαρμάκου στον ορό μπορεί να παρουσιάζουν ευρύτερη μεταβλητότητα, ιδιαίτερα στην ενδοφλέβια και ενδομυϊκή οδό χορήγησης [207]. Γενικά, τα μετεγχειρητικά οπιοειδή χορηγούνται παρεντερικά για τη θεραπεία μέτριου έως σοβαρού μετεγχειρητικού πόνου, καθώς αυτές οι οδοί παρέχουν πιο γρήγορη και αξιόπιστη έναρξη αναλγητικής δράσης από την από του στόματος οδό.

Επιπλέον, η παρεντερική χορήγηση οπιοειδών μπορεί να είναι απαραίτητη σε ασθενείς που δεν είναι σε θέση να ανεχθούν τη λήψη από το στόμα μετεγχειρητικά. Ωστόσο, σε ενισχυμένες οδούς ανάρρωσης, ο ασθενής επιτρέπεται να ξαναρχίσει τη λήψη από το στόμα αμέσως μετά το χειρουργείο και επομένως η μετάβαση από την παρεντερική σε από του στόματος χορήγηση οπιοειδών είναι το επόμενο βήμα. Επιπλέον, η ελεγχόμενη από τον ασθενή αναλγησία (PCA) έχει γίνει μια τυπική τεχνική στην κλινική θεραπεία του οξέος

μετεγχειρητικού πόνου [207]. Αυτά τα συστήματα PCA επιτρέπουν στους ασθενείς να χορηγούν μόνοι τους προκαθορισμένες δόσεις μορφίνης και να καταγράφουν τη χρήση των ασθενών κατά την προηγούμενη περίοδο προκειμένου να βελτιστοποιήσουν τα αναλγητικά αποτελέσματα [207]. Ένα μειονέκτημα αυτής της μεθόδου είναι ότι οι ασθενείς δεν μπορούν να κινητοποιηθούν, κάτι που είναι ο στόχος των ενισχυμένων οδών ανάρρωσης. Τα πιο συχνά χρησιμοποιούμενα οπιοειδή στο μετεγχειρητικό περιβάλλον είναι, μεταξύ άλλων, η μορφίνη και η υδρομορφόνη για γονική χρήση και η οξυκωδόνη, η οξυμορφόνη και η βουπρενορφίνη για στοματική χρήση [207]. Τα οπιοειδή γενικά, αλλά και στο περιεγχειρητικό περιβάλλον, σχετίζονται με γνωστές ανεπιθύμητες παρενέργειες, όπως ναυτία και έμετος, ειλεός, δυσκοιλιότητα, αναπνευστική καταστολή, δυσλειτουργία της ουροδόχου κύστης, κνησμός, καταστολή, εθισμός και υπεραλγησία που προκαλείται από οπιοειδή, που μπορεί να καθυστερήσει την ανάρρωση και να συμβάλει στη νοσηρότητα και τη θνησιμότητα [213]. Επομένως, τα οπιοειδή στο πλαίσιο της μετεγχειρητικής πολυπαραγοντικής διαχείρισης του πόνου θα πρέπει να περιορίζονται ή ακόμη και να αποφεύγονται σε βελτιωμένες οδούς ανάρρωσης, προκειμένου να βελτιωθούν τα αποτελέσματα και να μειωθούν οι επιπλοκές και η νοσηρότητα και η θνησιμότητα. Πρόσφατα, υπάρχει αυξανόμενο ενδιαφέρον για τη δοκιμή νέων φαρμάκων όπως η ταπενταδόλη που είναι αγωνιστές του υποδοχέα  $\mu$ ( $\mu$ )-οπιοειδών και ως αναστολέας επαναπρόσληψης νορεπινεφρίνης [307]. Είναι παρόμοιο με την τραμαδόλη ως προς τον διπλό μηχανισμό δράσης της, δηλαδή την ικανότητά της να ενεργοποιεί τον υποδοχέα  $\mu$ -οπιοειδών και να αναστέλλει την επαναπρόσληψη της νορεπινεφρίνης. Σε αντίθεση με την τραμαδόλη, έχει μόνο ασθενή αποτελέσματα στην επαναπρόσληψη της σεροτονίνης και είναι ένα σημαντικά πιο ισχυρό οπιοειδές χωρίς γνωστούς ενεργούς μεταβολίτες. Απαιτούνται πιο πειστικά στοιχεία για να αποδειχθούν τα πιθανά οφέλη του στη μείωση της αρνητικής επίδρασης των οπιοειδών, διατηρώντας παράλληλα μια ισχυρή αναλγητική αποτελεσματικότητα.

### *Μη οπιοειδής αναλγησία*

Τα οπιοειδή είναι τα πιο συχνά χρησιμοποιούμενα φάρμακα για τη διαχείριση του μετεγχειρητικού πόνου. Ωστόσο, οι γνωστές παρενέργειες που σχετίζονται με τα οπιοειδή - όπως ναυτία, έμετος, αναπνευστική καταστολή και δυσκοιλιότητα, που συνοδεύουν τη χρήση οπιοειδών- είναι συχνά ανεπιθύμητες [209]. Τα μη οπιοειδή φάρμακα είναι επομένως σημαντικά στις μετεγχειρητικές στρατηγικές πολυπαραγοντικής διαχείρισης του πόνου.

### *Ακεταμινοφαίνη*

Η ακεταμινοφαίνη είναι ένα βασικό μέρος της μετεγχειρητικής πολυτροπικής διαχείρισης του πόνου και χρησιμοποιείται ευρέως [207, 299]. Ο ακριβής μηχανισμός δράσης παραμένει ασαφής, αλλά η ακεταμινοφαίνη προκαλεί αναστολή στην κεντρική σύνθεση

προσταγλανδινών και σε μικρότερο βαθμό στην περιφερική σύνθεση προσταγλανδινών [207]. Η ακεταμινοφαίνη είναι αναλγητική και αντιπυρετική αλλά δεν είναι αντιφλεγμονώδης. Η αναλγητική δράση είναι προσθετική σε άλλα αναλγητικά φάρμακα, όπως τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ) και τα οπιοειδή. Η ακεταμινοφαίνη μπορεί να χορηγηθεί εύκολα από του στόματος ή ενδοφλέβια. Ωστόσο, καθώς η ακεταμινοφαίνη σχετίζεται με ηπατική τοξικότητα, συνιστάται η συνολική δόση να μην υπερβαίνει τα 4000 mg ημερησίως.

Ωστόσο, η ακεταμινοφαίνη είναι πιθανώς ένα από τα ασφαλέστερα και πιο οικονομικά μη οπιοειδή αναλγητικά φάρμακα και θα πρέπει πάντα να αποτελεί μέρος της πολυπαραγοντικής διαχείρισης του μετεγχειρητικού πόνου [207].

### *Μη στεροειδή Αντιφλεγμονώδη Φάρμακα*

Τα μη-στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ) είναι μια διαφορετική ομάδα ενώσεων με αναλγητική, αντιπυρετική και αντιφλεγμονώδη δράση. Είναι πιθανώς τα παλαιότερα και πιο επιτυχημένα αναλγητικά φάρμακα που είναι γνωστά στην ιατρική για τη θεραπεία του πόνου, του πυρετού και της φλεγμονής [207]. Τα ΜΣΑΦ είναι επίσης ζωτικής σημασίας και βασικά συστατικά που συντηρούν τα οπιοειδή στην πολυπαραγοντική αναλγησία [211]. Ο κύριος μηχανισμός δράσης με τον οποίο τα ΜΣΑΦ ασκούν την αναλγητική τους δράση είναι μέσω της παραγωγής προστανοειδών από αραχιδονικό οξύ είτε με αναστρέψιμη είτε με μη αναστρέψιμη ακετυλίωση (αναστολή) των ενζύμων κυκλοοξυγενάσης (COX). Η κυκλοοξυγενάση και η σύνθεση των προσταγλανδινών είναι σημαντικοί μεσολαβητές της περιφερικής ευαισθητοποίησης και υπεραλγησίας. Η κυκλοοξυγενάση εμφανίζεται με δύο μορφές: COX-1, η οποία είναι απαραίτητη για φυσιολογικές ομοιοστατικές διεργασίες σε πολλά όργανα (συσσωμάτωση αιμοπεταλίων, αιμόσταση και προστασία του γαστρικού βλεννογόνου) και COX-2, η οποία προκαλείται από προφλεγμονώδη ερεθίσματα και κυτοκίνες, προκαλώντας πυρετό, φλεγμονή και πόνος [207, 308].

Τα ΜΣΑΦ, συμπεριλαμβανομένων των διαθέσιμων εκλεκτικών αναστολέων COX-2, που χορηγούνται μόνα τους γενικά παρέχουν αποτελεσματική αναλγησία για ήπιο έως μέτριο πόνο. Τα ΜΣΑΦ θεωρούνται επίσης παραδοσιακά χρήσιμο συμπλήρωμα των οπιοειδών για τη θεραπεία του μέτριου έως σοβαρού πόνου. Τα ΜΣΑΦ μπορούν να χορηγηθούν από το στόμα ή παρεντερικά. Είναι ιδιαίτερα χρήσιμα ως συστατικά ενός πολυπαραγοντικού αναλγητικού σχήματος, παράγοντας αναλγησία μέσω διαφορετικού μηχανισμού από αυτόν των οπιοειδών ή άλλων πρόσθετων αναλγητικών φαρμάκων [207, 308]. Ωστόσο, εξακολουθεί να υπάρχει συζήτηση εάν τα ΜΣΑΦ συσχετίζονται με αυξημένη συχνότητα αναστομωτικής διαρροής, αλλά η βιβλιογραφία δείχνει αδιευκρίνιστα στοιχεία για την αποφυγή των ΜΣΑΦ σε ασθενείς με χειρουργική του παχέος εντέρου εκτός από τις τακτικές αντενδείξεις [309].

Η περιεγχειρητική χρήση ΜΣΑΦ σχετίζεται με πιθανές παρενέργειες, συμπεριλαμβανομένης της μειωμένης αιμόστασης, της επιδείνωσης της νεφρικής

δυσλειτουργίας και της γαστρεντερικής αιμορραγίας. Η αναστολή της COX και ο σχηματισμός προσταγλανδινών προκαλούν πολλές από αυτές τις παρενέργειες [207]. Η μειωμένη αιμόσταση από τη χρήση ΜΣΑΦ οφείλεται στη δυσλειτουργία των αιμοπεταλίων και στην αναστολή της θρομβοξάνης A2 (που παράγεται από την COX-1), ενός σημαντικού μεσολαβητή της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων και της αγγειοσυστολής. Τα φάρμακα COX-2 που δεν επηρεάζουν τη συσσώρευση αιμοπεταλίων μπορούν να χρησιμοποιηθούν εάν οι χειρουργοί ανησυχούν για αιμορραγία [207]. Τα ΜΣΑΦ είναι χρήσιμα ως συστατικά μιας πολυπαραγοντικής αναλγητικής στρατηγικής. Ωστόσο, σε ασθενείς με συννοσηρότητες, θα πρέπει να γίνεται αξιολόγηση σχετικά με πιθανές αντενδείξεις.

### *Gabapentinoids*

Η πρεγκαμπαλίνη και η γκαμπαπεντίνη είναι ανάλογα του γ-αμινοβουτυρικού οξέος (GABA) και είναι αντιεπιληπτικά φάρμακα που έχουν κερδίσει το ενδιαφέρον για προληπτική αναλγησία στο περιεγχειρητικό περιβάλλον. Αυτά τα φάρμακα ασκούν τα αναλγητικά τους αποτελέσματα αλληλεπιδρώντας με την α(άλφα)2-δ(δ) υπομονάδα των κυτταρικών καναλιών ασβεστίου και αναστέλλουν την εισροή ασβεστίου και την απελευθέρωση νευροδιαβιβαστών [207]. Η από του στόματος χορήγηση πρεγκαμπαλίνη έχει μεγαλύτερη βιοδιαθεσιμότητα από τη γκαμπαπεντίνη, αλλά η γκαμπαπεντίνη από το στόμα βελτιώνει την αναλγησία και μειώνει την πρόσληψη οπιοειδών και τις παρενέργειες που σχετίζονται με τα οπιοειδή. Αρκετές μελέτες στις οποίες η χρήση της γκαμπαπεντίνης συγκρίθηκε με εικονικό φάρμακο έδειξαν σημαντική μείωση στην κατανάλωση μορφίνης μετεγχειρητικά [207]. Σε αυτές τις μελέτες φάνηκε επίσης ότι οι βαθμολογίες πόνου τις πρώτες 24 ώρες μειώθηκαν, με το μεγαλύτερο αποτέλεσμα την πρώτη ώρα μετά την επέμβαση. Αυτά τα φάρμακα μπορεί να μειώσουν τη συχνότητα του μετεγχειρητικού νευροπαθητικού και χρόνιου πόνου. Ωστόσο, τα γκαμπαπεντοειδή αυξάνουν τη συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών όπως η μετεγχειρητική καταστολή και η ζάλη. Τα γκαμπαπεντινοειδή μπορούν να θεωρηθούν ως μέρος της πολυπαραγοντικής διαχείρισης μετεγχειρητικού πόνου.

### *Κεταμίνη*

Η κεταμίνη είναι ένα πολύ γνωστό φάρμακο που χρησιμοποιείται ως διεγχειρητικό αναλγητικό πρόσθετο και μπορεί επίσης να διευκολύνει την αναλγησία στην μετεγχειρητική περίοδο, μειώνοντας την κεντρική ευαισθητοποίηση. Η κεταμίνη μπορεί να χορηγηθεί ενδοφλεβίως (bolus ελεγχόμενου ασθενούς), ενδομυϊκά ή από του στόματος [212]. Η κεταμίνη έχει αποδειχθεί ότι μειώνει την μετεγχειρητική κατανάλωση οπιοειδών και τη μετεγχειρητική ναυτία και έμετο (PONV) [212]. Μια πιθανή ανησυχία είναι η επίδραση της κεταμίνης στο γνωστικό επίπεδο των ασθενών με τη χρήση περιεγχειρητικών εγχύσεων κεταμίνης. Ωστόσο, αυτές οι επιδράσεις σπάνια παρατηρούνται για αναλγητικές δόσεις [207]. Η κεταμίνη μπορεί

να θεωρηθεί ως μέρος της πολυτροπικής προσέγγισης για τη διαχείριση του μετεγχειρητικού πόνου.

### *Τραμαδόλη*

Η τραμαδόλη είναι ένα ασθενές συνθετικό οπιοειδές, που δρα κεντρικά στον  $\mu$ (mu)-υποδοχέα και ως εκ τούτου αναστέλλει την επαναπρόσληψη σεροτονίνης και νορεπινεφρίνης [207]. Η τραμαδόλη είναι αποτελεσματική στη θεραπεία ήπιου έως μέτριου μετεγχειρητικού πόνου. Τα αναλγητικά αποτελέσματα είναι συγκρίσιμα με αυτά της ιβουπροφαίνης, της κωδεΐνης και της ασπιρίνης [207]. Οι συνδυασμοί της τραμαδόλης με φάρμακα όπως η ακεταμινοφαίνη και τα ΜΣΑΦ είναι αποτελεσματικοί και μειώνουν τη συχνότητα των παρενεργειών που προκαλούνται από την τραμαδόλη. Η τραμαδόλη μπορεί να χορηγηθεί ενδοφλέβια.

Η τραμαδόλη για μετεγχειρητική αναλγησία παρουσιάζει ορισμένα πλεονεκτήματα σε σύγκριση με τα οπιοειδή: σχετική έλλειψη αναπνευστικής καταστολής, τοξικότητα μείζονος οργάνου, καταστολή της γαστρεντερικής κινητικότητας και χαμηλό κίνδυνο κατάχρησης [207]. Ωστόσο, η τραμαδόλη έχει επίσης ορισμένες ανεπιθύμητες παρενέργειες (έως 6%), όπως ζάλη, υπνηλία, εφίδρωση, ναυτία, έμετο, ξηροστομία και πονοκέφαλο [207]. Η τραμαδόλη μπορεί να χρησιμοποιηθεί στην πολυπαραγοντική διαχείριση του μετεγχειρητικού πόνου, αλλά μπορεί να μην είναι το φάρμακο πρώτης επιλογής.

### **Επισκληρίδιος αναλγησία**

Η αναλγησία που παρέχεται από έναν μόνιμο επισκληρίδιο καθετήρα είναι μια ασφαλής και αποτελεσματική τεχνική για τη διαχείριση του οξέος μετεγχειρητικού πόνου [207]. Ωστόσο, η επισκληρίδιος αναλγησία ενσωματώνει ένα ευρύ φάσμα επιλογών όσον αφορά την επιλογή των φαρμάκων (οπιοειδών και πρόσθετων) που χορηγούνται και το επίπεδο τοποθέτησης του επισκληρίδιου καθετήρα, την έναρξη και τη διάρκεια της περιεγχειρητικής χρήσης. Τα οπιοειδή έχουν συνήθως χρησιμοποιηθεί για τον έλεγχο του μετεγχειρητικού πόνου κυρίως στην ενδοφλέβια οδό. Ωστόσο, τα οπιοειδή είτε ως εφάπαξ ένεση είτε ως συνεχής έγχυση είναι αποτελεσματικά στον έλεγχο του μετεγχειρητικού πόνου και θεωρούνται ανώτερα από αυτά με μόνο τα συστηματικά οπιοειδή [298]. Αν και η μετεγχειρητική επισκληρίδιος αναλγησία ήταν το χρυσό πρότυπο στην ανοιχτή θωρακική και κοιλιακή χειρουργική, η επισκληρίδιος αναλγησία δεν συνιστάται πλέον στις λαπαροσκοπικές επεμβάσεις εντός των οδών ενισχυμένης αποκατάστασης μετά από χειρουργική επέμβαση [298]. Ωστόσο, σε άλλες χειρουργικές ειδικότητες, η επισκληρίδιος αναλγησία αξίζει μια θέση στη διαχείριση του μετεγχειρητικού πόνου, η οποία περιγράφεται στα πολλά διαφορετικά πρωτόκολλα ενισχυμένης αποκατάστασης μετά τη χειρουργική επέμβαση που δημοσιεύονται.

Τα οπιοειδή που χορηγούνται στον επισκληρίδιο χώρο, είτε μόνα τους είτε σε συνδυασμό με τοπικά αναισθητικά, παρέχουν αναλγησία μέσω του εγκεφαλονωτιαίου υγρού και μέσω της υπερνωτιαίας ή συστηματικής αναλγησίας [207]. Τα οπιοειδή διαχέονται μέσω των νωτιαίων μηνίγγων στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό και προκαλούν αναλγησία στο νωτιαίο επίπεδο. Τα οπιοειδή συνδέονται με νωτιαίους υποδοχείς οπιοειδών που βρίσκονται σε συγκεκριμένες περιοχές στο ραχιαίο κέρασ του νωτιαίου μυελού και αυτές οι θέσεις παρέχουν τη βάση για εκλεκτική αναλγησία οπιοειδών στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό. Τα οπιοειδή μπορούν επίσης να απορροφηθούν στο πλάσμα και να ανακατανομηθούν στο εγκεφαλικό στέλεχος μέσω της κυκλοφορίας του αίματος και να προκαλέσουν αναλγησία σε υπερνωτιαίο επίπεδο [207].

Στην κοινή πρακτική, οι μετεγχειρητικές συνεχείς επισκληρίδιοι εγχύσεις οπιοειδών συνδυάζονται με τη χορήγηση τοπικών αναισθητικών φαρμάκων. Ο συνδυασμός οπιοειδών με τοπικά αναισθητικά είναι πιο αποτελεσματικός στην αναλγησία από τα οπιοειδή από μόνα τους [310]. Η ακριβής θέση και ο μηχανισμός δράσης των τοπικών αναισθητικών που χορηγούνται με επισκληρίδιο παραμένει ασαφής. Ωστόσο, οι πιθανές θέσεις δράσης περιλαμβάνουν τις οδούς των νωτιαίων νεύρων, το γάγγλιο της ραχιαία ρίζας ή το νωτιαίο μυελό [207].

Η θωρακική επισκληρίδιος αναλγησία (σε επίπεδο T7-T10) παραμένει το χρυσό πρότυπο σε ασθενείς που υποβάλλονται σε ανοιχτή χειρουργική επέμβαση παχέος εντέρου και θώρακα. Αρκετές τυχαίοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές και μετα-αναλύσεις έχουν δείξει ανώτερη αναλγησία σε σύγκριση με ασθενείς που λαμβάνουν συστηματικά οπιοειδή. Ο οσφυϊκός επισκληρίδιος αποκλεισμός δεν συνιστάται, καθώς αυτό οδηγεί σε ανεπαρκή άνω αισθητήριο αποκλεισμό που καλύπτει τη χειρουργική τομή, έλλειψη αποκλεισμού των συμπαθητικών ινών και κίνδυνο κινητικού αποκλεισμού των κάτω άκρων και κατακράτησης ούρων [221]. Αυτά τα οφέλη της επισκληρίδιος αναλγησίας δεν έχουν αποδειχθεί σε ασθενείς που υποβάλλονται σε λαπαροσκοπική χειρουργική του παχέος εντέρου και η επισκληρίδιος αναλγησία οδηγεί ακόμη και σε αυξημένο LOS σε ασθενείς που υποβάλλονται σε ελάχιστα επεμβατική χειρουργική [311]. Επιπλέον, η χρήση τεχνικών πολυτροπικής αναλγησίας, όπως η ενδοφλέβια λιδοκαΐνη, η νωτιαία αναλγησία, οι μπλοκ κοιλιακού κορμού, το ενδοπεριτοναϊκό τοπικό αναισθητικό ή η συνεχής έγχυση τοπικών αναισθητικών πλεγμών, έχει αποδειχθεί ότι παρέχει επαρκή αναλγησία, παρόμοια με εκείνα που λαμβάνονται με την επισκληρίδιο αναλγησία [311]. Η πρόσθετη επισκληρίδιος αναλγησία μπορεί να είναι ακόμα πολύτιμη σε ασθενείς με χρόνιο πόνο, σε ασθενείς στους οποίους το ποσοστό μετατροπής σε ανοιχτή χειρουργική επέμβαση είναι υψηλό ή σε άλλες χειρουργικές υποειδικότητες όπως περιγράφονται στα πρωτόκολλα οδών ενισχυμένης αποκατάστασης μετά από χειρουργική επέμβαση [207].

Λόγω της προληπτικής αναλγητικής δράσης της, η επισκληρίδιος αναλγησία θα πρέπει να ξεκινά πριν από την έναρξη της χειρουργικής επέμβασης και να συνεχίζεται κατά την διεγχειρητική και μετεγχειρητική περίοδο έως το πολύ 72 ώρες, ανάλογα με την τοπική συμφωνία του πρωτοκόλλου.

Ένα μειονέκτημα της χρήσης της θωρακικής επισκληρίδιου αναλγησίας είναι τα ποσοστά πρωτοπαθούς επισκληρίδιου αποτυχίας που συνεχίζουν να παραμένουν υψηλά σε ορισμένες αναφορές (που κυμαίνονται μεταξύ 22% και 32%). Μπορούν να χρησιμοποιηθούν πρόσθετες μέθοδοι για τη σωστή αναγνώριση του επισκληρίδιου χώρου (δηλαδή, επισκληρίδιος διέγερση ή ανάλυση κυματομορφής) και αύξηση του ποσοστού επιτυχίας των επισκληριδίων μπλοκ [312].

Εκτός από τον έλεγχο του πόνου, είναι καλά τεκμηριωμένο ότι ο επισκληρίδιος αποκλεισμός με τοπικά αναισθητικά, που ξεκινά πριν και συνεχίζεται κατά τη διάρκεια και μετά την επέμβαση, είναι μια επιτυχημένη τεχνική για την ελαχιστοποίηση της νευροενδοκρινικής και καταβολικής απόκρισης στη χειρουργική επέμβαση [221]. Ο επισκληρίδιος αποκλεισμός οδηγεί σε απόφραξη του χειρουργικού στρες, με αποτέλεσμα την εξασθένηση της αντίστασης στην ινσουλίνη και την ελαχιστοποίηση της μετεγχειρητικής πρωτεϊνικής διάσπασης, κάτι που είναι σημαντικό καθώς μαζί με την πρώιμη σίτιση η ισορροπία του αζώτου ομαλοποιείται και η πρωτεϊνοσύνθεση διευκολύνεται [298]. Ωστόσο, αυτά τα δεδομένα για Οι μεταβολικές επιδράσεις έχουν αποδειχθεί κυρίως για την ανοιχτή χειρουργική επέμβαση και δεδομένα για τη λαπαροσκοπική χειρουργική δεν έχουν ακόμη βρεθεί.

Η επιλογή του οπιοειδούς ποικίλλει, αλλά στην κλινική πρακτική προτιμώνται τα λιπόφιλα οπιοειδή (π.χ. φεντανύλη, σουφεντανίλη) προκειμένου να επιτραπεί η ταχεία τιτλοποίηση της αναλγησίας. Η χρήση υδρόφιλων οπιοειδών (μορφίνη και διαμορφίνη) ως μέρος ενός τοπικού αναισθητικού-οπιοειδούς επισκληρίδιου αναλγητικού σχήματος μπορεί επίσης να προσφέρει αποτελεσματική μετεγχειρητική αναλγησία, αλλά χρησιμοποιείται κυρίως ως οπιοειδές εκλογής για χορήγηση στη σπονδυλική στήλη. Η επιλογή του τοπικού αναισθητικού για συνεχή επισκληρίδιο έγχυση ποικίλλει επίσης. Γενικά, η βουπιβακαΐνη, η ροπιβακαΐνη ή η λεβοβουπιβακαΐνη επιλέγονται λόγω του διαφορετικού και προτιμώμενου κλινικού αισθητηριακού αποκλεισμού με ελάχιστη έκπτωση της κινητικής λειτουργίας. Η βέλτιστη δόση τοπικού αναισθητικού και οπιοειδούς που παρέχει τις χαμηλότερες βαθμολογίες πόνου με τις λιγότερες παρενέργειες που σχετίζονται με τη φαρμακευτική αγωγή είναι άγνωστη και απαιτείται περαιτέρω έρευνα για τον προσδιορισμό αυτής της βέλτιστης δόσης. Η προσθήκη επικουρικών φαρμάκων όπως οι άλφα2-αδρενεργικοί αγωνιστές (κλονιδίνη ή δεξμεδετομιδίνη) ή οι ανταγωνιστές του N-μεθυλ-D-ασπαρτικού (NMDA) (κεταμίνη) έχει προταθεί για την ενίσχυση της αναλγησίας ελαχιστοποιώντας τις παρενέργειες των οπιοειδών [207]. Ωστόσο, απαιτούνται πρόσθετα δεδομένα για την ασφάλεια και τα αναλγητικά.



Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με τη χρήση της επισκληρίδιου αναλγησίας είναι οι τυπικές ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρούνται μετά τη χορήγηση συστηματικών οπιοειδών: αναπνευστική καταστολή (επίπτωση 0,1–0,9%), ναυτία και έμετος (επίπτωση 45–80%), κνησμός (επίπτωση έως 60%) και κατακράτηση ούρων (επίπτωση 70–80%). Επιπλέον, ένα μειονέκτημα αυτής της επεμβατικής τεχνικής είναι τα πρωτογενή ποσοστά αποτυχίας που συνεχίζουν να παραμένουν υψηλά στη βιβλιογραφία (22–32%). Μπορούν να χρησιμοποιηθούν πρόσθετες μέθοδοι για τη σωστή αναγνώριση του επισκληρίδιου χώρου (επισκληρίδιος διέγερση ή ανάλυση κυματομορφής) και αύξηση του ποσοστού επιτυχίας των επισκληρίδιων αποκλεισμών [207].

Η χρήση της επισκληρίδιου αναλγησίας σε οδούς ενισχυμένης αποκατάστασης μετά από χειρουργική επέμβαση μπορεί επίσης να συμβάλει σε βελτιωμένη μη αναλγητική έκβαση. Αρκετές δημοσιεύσεις έχουν δείξει οφέλη, συμπεριλαμβανομένης της επιτάχυνσης της ανάκτησης της λειτουργίας του εντέρου μετά από χειρουργική επέμβαση παχέος εντέρου [313] και μείωση του κινδύνου αναπνευστικών [227] και καρδιαγγειακών επιπλοκών [226]. Αντίθετα, η μετεγχειρητική αρτηριακή υπόταση, η κατακράτηση ούρων και ο κινητικός αποκλεισμός μπορεί να απαιτούν πρόσθετη μετεγχειρητική φροντίδα και να καθυστερήσει την έξοδο από το νοσοκομείο [226]. Η επίδραση της επισκληρίδιου αναλγησίας στην υποτροπή και τη μετάσταση του ορθοκολικού καρκίνου [314] μένει να διερευνηθεί περαιτέρω, ειδικά στο πλαίσιο ενός προγράμματος ERAS.

### ***Τεχνικές τοπικής διήθηση χειρουργικής περιοχής***

Καθώς ο ρόλος της επισκληρίδιου αναλγησίας στο πλαίσιο των ενισχυμένων οδών ανάρρωσης έχει αμφισβητηθεί, ειδικά όσον αφορά τις λαπαροσκοπικές επεμβάσεις, συζητούνται εναλλακτικές λύσεις [315, 316]. Μερικές από αυτές τις πιθανές εναλλακτικές λύσεις είναι η διήθηση του τραύματος με τοπικό αναισθητικό και οι αποκλεισμοί του κοιλιακού τοιχώματος με τοπικό αναισθητικό, ως συστατικό της πολυπαραγοντικής αναλγησίας [317].

Η τεχνική διήθησης της χειρουργικής θέσης για το κοιλιακό τοίχωμα θα συνιστάται στη χορήγηση τοπικού αναισθητικού στο επίπεδο του περιτοναίου, του μυοπεριτονιακού και του υποδόριου ιστού στο κλείσιμο του χειρουργικού τραύματος. Ωστόσο, ιδανικά, η δερματική και υποδόρια διήθηση με τοπικά αναισθητικά θα πρέπει να γίνεται με προτομή για προληπτική αναλγησία. Η διήθηση του επιπέδου της περιτονίας με έγχυση τοπικής αναισθησίας μέσω καθετήρων έχει αναφερθεί ότι βελτιώνει την ανακούφιση από τον πόνο, μειώνει τις απαιτήσεις σε οπιοειδή και βελτιώνει το μετεγχειρητικό αποτέλεσμα [5, 318].

Οι τοπικές τεχνικές για κοιλιακή χειρουργική, όπως οι μπλοκ εγκάρσιου κοιλιακού επιπέδου (TAP) είναι οι πιο ευρέως μελετημένες. Τα μπλοκ TAP περιγράφηκαν για πρώτη φορά το 2001 ως η κλασική τεχνική που βασίζεται σε ορόσημα, αλλά έκτοτε έχουν περιγραφεί

πολλαπλές παραλλαγές, συμπεριλαμβανομένων μπλοκ δύο σημείων, τεσσάρων σημείων, καθοδηγούμενων με υπερήχους και λαπαροσκοπικά οπτικοποιημένων μπλοκ. Τα μπλοκ TAP παρέχουν επαρκή ανακούφιση από τον πόνο στο πρόσθιο κοιλιακό τοίχωμα από το T10 έως το L1 και έχει αποδειχθεί ξεκάθαρα ότι παρέχουν μια προσέγγιση που συντηρεί τα οπιοειδή στη χειρουργική του παχέος εντέρου [319]. Καθώς τα μπλοκ TAP παρέχουν αναλγησία μόνο με αξιοπιστία κάτω από τον ομφαλό, πρέπει να προστεθούν επιπρόσθετα μπλοκ υποπλευρίων και ορθών κοιλιακών για να καλύψουν το άνω μέρος της κοιλιάς.

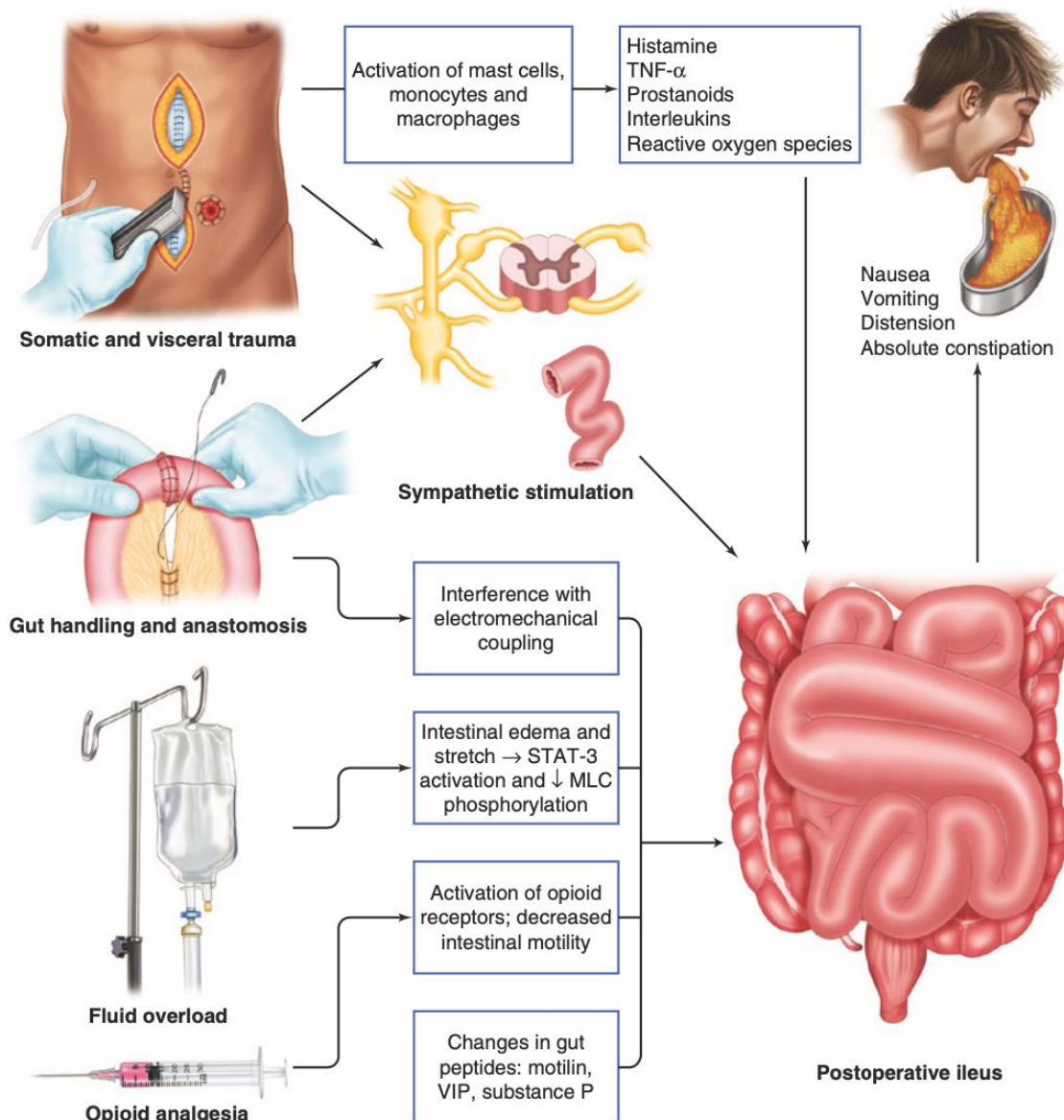
Οι αρχικές μελέτες έως τις αρχές του 2016 σε μπλοκ TAP δεν βρήκαν συγκρίσεις με άλλες μεθόδους αναλγησίας και περιορισμένα στοιχεία μειωμένης χρήσης οπιοειδών [320]. Πιο πρόσφατες μελέτες έδειξαν τα οφέλη των αποκλεισμών TAP στην κοιλιακή χειρουργική σε πολλαπλές ειδικότητες, όπως η γυναικολογική, η γενική, η βαριατρική, η μεταμόσχευση [321, 322] και η χειρουργική του παχέος εντέρου με λιγότερη μετεγχειρητική κατανάλωση οπιοειδών και ταχύτερη αποκατάσταση της λειτουργίας του γαστρεντερικού σωλήνα και του ασθενούς ανάκτηση [323]. Το μειονέκτημα των κοιλιακών αποκλεισμών είναι η μικρή διάρκεια, καθώς η βουπιβακαΐνη και η ροπιβακαΐνη που χρησιμοποιούνται στους παραδοσιακούς αποκλεισμούς TAP έχουν σύντομο χρόνο ημιζωής (8–10 ώρες) [324], και επομένως οι καθετήρες έγχυσης μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την παράταση της διάρκειας [325]. Ως μέρος της μετεγχειρητικής πολυπαραγοντικής διαχείρισης του πόνου, μπορεί να χρησιμοποιηθεί η διήθηση της χειρουργικής θέσης και οι αποκλεισμοί του κοιλιακού τοιχώματος.

## 6. Πρόληψη Μετεγχειρητικών Επιπλοκών

### Μετεγχειρητικός ειλεός

Ο μετεγχειρητικός ειλεός είναι η παροδική παύση της κινητικότητας του εντέρου μετά την επέμβαση. Το αρχικό ελληνικό παράγωγο του ειλεού, περιγράφει την «εντερική συστροφή» και είναι πιο συνώνυμο με τις κλασικές περιγραφές του βολβού και του εγκολεασμού [326]. Ωστόσο, η σύγχρονη χρήση αναφέρεται στην παράλυση της κινητικότητας του γαστρεντερικού και όχι σε μηχανική απόφραξη [327]. Ο ειλεός εμφανίζεται συνήθως μετά από χειρουργική επέμβαση στο γαστρεντερικό, αλλά αναφέρεται επίσης σε άλλους τύπους χειρουργικών επεμβάσεων (συμπεριλαμβανομένης της ορθοπεδικής, της γυναικολογικής και της ουρολογικής χειρουργικής) [328]. Σχετίζεται με αυξημένη νοσηρότητα ασθενών, διάρκεια νοσηλείας (LOS) και κόστος νοσηλείας [329]. Ορισμένες μελέτες έχουν αναφέρει αύξηση στα ποσοστά επανεισαγωγής εντός 30 ημερών σε ασθενείς που αναπτύσσουν ειλεό [329]. Μια πανεθνική πληθυσμιακή μελέτη από τις Ηνωμένες Πολιτείες διαπίστωσε ότι το POI εμφανίστηκε μετά από έως και 19% των κοιλιακών επεμβάσεων, οδηγώντας σε παρατεταμένο μέσο LOS (11,5 ημέρες έναντι 5,5 ημέρες) και κοστίζει σημαντικά περισσότερο (18.877 \$ έναντι 9.460 \$) ανά ασθενή που αναπτύσσει μετεγχειρητικό ειλεό. Το συνολικό εκτιμώμενο ετήσιο κόστος λόγω μετεγχειρητικού ειλεού για την οικονομία υγείας των ΗΠΑ υπολογίστηκε σε 1,46 δισεκατομμύρια δολάρια [330]. Ως εκ τούτου, οι προσεγγίσεις για την πρόληψη και τη θεραπεία του ειλεού αποτελούν ερευνητικές προτεραιότητες, ειδικά στην εποχή της ενισχυμένης αποκατάστασης μετά από χειρουργική επέμβαση (ERAS).

Εικόνα 8 – Σχηματική απεικόνιση της παθογένεσης του μετεγχειρητικού ειλεού



Οι κλινικές συνέπειες του μετεγχειρητικού ειλεού περιλαμβάνουν αναρρόφηση εντερικού περιεχομένου και, επομένως, πνευμονία από εισρόφηση [327]. Η ανισορροπία υγρών και ηλεκτρολυτών και μια διαταραχή στη νεφρική λειτουργία συμβαίνουν επίσης όχι πολύ σπάνια [331]. Τα διατροφικά ελλείμματα, ο υποσιτισμός και οι συνέπειές του, όπως η μειωμένη ανοσία και ο κίνδυνος σήψης, περιπλέκουν περαιτέρω τη μετεγχειρητική πορεία σε ασθενείς που αναπτύσσουν ειλεό [332]. Ο παρατεταμένος ειλεός μπορεί να απαιτήσει την ανάγκη για παρεντερική διατροφή, η οποία συνοδεύεται από σχετικούς κινδύνους. Το σωρευτικό αποτέλεσμα του οποίου είναι η αυξημένη διάρκεια νοσηλείας και το αυξημένο κόστος θεραπείας [333].

Η πιο σημαντική επιπλοκή του μετεγχειρητικού ειλεού είναι η σημαντική επίδραση που έχει στην αναφερόμενη ποιότητα ζωής του ασθενούς [334]. Κάθε σύμπτωμα του ειλεού —

διάταση, πόνος και επίμονη ναυτία και έμετος— έχει σημειωθεί ότι επηρεάζει αρνητικά την ποιότητα ζωής και βλάπτει την κλινική πρόοδο.

Οι προσεγγίσεις διαχείρισης για την πρόληψη του μετεγχειρητικού ειλεού μπορούν να υποδιαιρεθούν σε προληπτικές στρατηγικές, υποστηρικτικά μέτρα και κατευθυνόμενες θεραπείες. Οι περιεγχειρητικές προσεγγίσεις για την πρόληψη της εμφάνισης ειλεού απαιτούν μια αλλαγή στην αντίληψη για το αναπόφευκτό της για την αναγνώριση αυτής της επιπλοκής ως δυνητικά αποφεύξιμου συμβάντος. Μερικές από τις στρατηγικές στην πρόληψη περιλαμβάνουν επιλογή αναισθησίας, χειρουργική τεχνική και μετεγχειρητικά αναλγητικά.

Τα υποστηρικτικά μέτρα περιλαμβάνουν την πρώιμη αφαίρεση των ρινογαστρικών (NG) σωλήνων ή την αποφυγή της διασωλήνωσης ρουτίνας NG, την πρώιμη οδήγηση, την πρώιμη στοματική σίτιση και τους προκινητικούς παράγοντες. Το τελικό συστατικό περιλαμβάνει θεραπευτικές παρεμβάσεις για τη μείωση της διάρκειας του μετεγχειρητικού ειλεού όταν αυτό συμβεί. Για ορισμένα από αυτά τα στοιχεία, τα στοιχεία είναι ισχυρά για τη χρήση τους και για άλλα τα στοιχεία είναι αδύναμα ή αντικρουόμενα.

### ***Διαχείριση Υγρών και Ηλεκτρολυτών***

Ο στόχος της περιεγχειρητικής θεραπείας με υγρά είναι η διατήρηση της φυσιολογικής αιμορραγίας και της αιμάτωσης των τελικών οργάνων κατά τη διάρκεια της χειρουργικής επέμβασης. Ωστόσο, η ίδια η χειρουργική επέμβαση προκαλεί αύξηση των οδών ορμονικής σηματοδότησης (μέσω ADH, κορτιζόλης και αλδοστερόνης) που οδηγεί σε κατακράτηση τόσο αλατιού όσο και νερού [331]. Η υπερβολική περιεγχειρητική χορήγηση υγρών μπορεί επομένως να επιδεινώσει την κατάσταση κατακράτησης υγρών και να οδηγήσει σε αύξηση σωματικού βάρους κατά 2-3 kg, καθώς είναι αποτέλεσμα μιας ανακατανομής του υγρού στους ενδιάμεσους χώρους. Ενώ αυτό μπορεί να προκαλέσει καρδιοπνευμονική υπερφόρτωση, το οίδημα μπορεί επίσης να ενισχύσει τον κίνδυνο τόσο μετεγχειρητικού ειλεού όσο και αναστομωτικής διαρροής [335]. Σε μια τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη δοκιμή (RCT) από τους Lobo et al., οι ασθενείς που έλαβαν ελεύθερη θεραπεία με υγρά, σε σύγκριση με μια ομάδα που λάμβανε μια πιο περιορισμένη θεραπεία με υγρά διεγχειρητικά, είχαν σχεδόν διπλάσιο χρόνο εκκένωσης του στομάχου καθώς και αυξημένο χρόνο για να περάσουν πτερύγιο και στα κόπρανα. Είχαν επίσης περισσότερες επιπλοκές και μεγαλύτερη διάρκεια παραμονής στο νοσοκομείο [253].

Η χορήγηση μόνο φυσιολογικού ορού 0,9% σε αυτή τη ρύθμιση επιδεινώνει περαιτέρω την ανισορροπία τόσο των μικροθρεπτικών συστατικών όσο και των ηλεκτρολυτών, ιδιαίτερα των Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup> και Cl<sup>-</sup>, που είναι κεντρικοί στη διευκόλυνση της συστατικότητας των λείων μυών. Τόσο η ελλιπής όσο και η υπερχορήγηση υγρών οδηγούν σε επιπλοκές. Τεχνικές για την υποστήριξη της στοχευμένης χορήγησης υγρών, όπως το Doppler οισοφάγου, το LiDCO

(LiDCO Ltd., Cambridge, UK) ή το PiCCO (Philips Healthcare, Ολλανδία), μπορούν να χρησιμοποιηθούν για να επιτευχθεί αυτό [336]. Ωστόσο, τα στοιχεία για όφελος παραμένουν αντικρουόμενα [337]. Η χρήση ισορροπημένων υγρών, για να επιτευχθεί μια κατάσταση με αμελητέα αύξηση βάρους, είναι η ιδανική.

### ***Αναλγησία που αποφεύγει τα οπιοειδή***

Η τακτική χρήση οπιοειδών κατά τη μετεγχειρητική περίοδο, ενώ αποτελεί αποτελεσματικό μέσο για την ανακούφιση από τον πόνο, εμπλέκεται στη διαιώνιση των POI. Οι αρνητικές επιπτώσεις των οπιοειδών μπορούν να αποφευχθούν ή να ελαχιστοποιηθούν ουσιαστικά με τη χρήση εναλλακτικών αναλγητικών επιλογών όπως η επισκληρίδιος αναλγησία και η ενδοφλέβια λιδοκαΐνη.

### ***Θωρακική επισκληρίδιος αναλγησία***

Η επαρκής μετεγχειρητική αναλγησία επιτυγχάνεται με την επισκληρίδιο αναλγησία (EA), εξαλείφοντας την ανάγκη για οπιοειδή. Επιπλέον, υπάρχουν συσσωρευμένα στοιχεία που υποδηλώνουν ότι η EA με τοπικό αναισθητικό μειώνει άμεσα τη διάρκεια του μετεγχειρητικού ειλεού λόγω της ανασταλτικής της επίδρασης στους προσαγωγούς συμπαθητικού νευρικού συστήματος στο γαστρεντερικό σωλήνα [338]. Αρκετές μετα-αναλύσεις και μια ανασκόπηση Cochrane που συνέκρινε την επισκληρίδιο αναλγησία με τοπικά αναισθητικά έναντι συστηματικών οπιοειδών σε ανοιχτή κοιλιακή χειρουργική, κατέδειξαν μείωση της γαστρεντερικής παράλυσης [339].

### ***Ενδοφλέβια λιδοκαΐνη***

Μια τυχαίοποιημένη κλινική δοκιμή που συνέκρινε το θωρακικό EA (TEA) με την ενδοφλέβια λιδοκαΐνη έδειξε παρόμοιες βαθμολογίες μετεγχειρητικού πόνου, διάρκεια ειλεού και LOS μετά από χειρουργική επέμβαση παχέος εντέρου, υποδηλώνοντας ότι οι δύο προσεγγίσεις είναι εξίσου αποτελεσματικές. Τυπικά, η λιδοκαΐνη χορηγείται ως ενδοφλέβια (IV) βλωμός (1,5–2 mg/kg) ακολουθούμενη από συνεχή έγχυση στα 1,5–3 mg/kg/ώρα για έως και 24 ώρες μετεγχειρητικά [340].

### ***Χειρουργική Προσέγγιση***

Οι ελάχιστα επεμβατικές τεχνικές αποδεικνύεται σταθερά ότι σχετίζονται με μειωμένο μετεγχειρητικό πόνο, ταχύτερο χρόνο ανάρρωσης και μικρότερη διάρκεια παραμονής για την πλειονότητα των χειρουργικών επεμβάσεων του γαστρεντερικού συστήματος σε σύγκριση με παρόμοιες επεμβάσεις όπως η παραδοσιακή ανοιχτή λαπαροτομία. Ο μειωμένος πόνος θα μείωνε συμπτωματικά περαιτέρω την ανάγκη για αναλγησία με οπιοειδή. Μια μελέτη που

αξιολόγησε τον χρόνο διέλευσης από το γαστρεντερικό τόσο σε λαπαροσκοπική όσο και σε συμβατική ανοιχτή χειρουργική με χρήση ακτινοσκοπιών δεικτών έδειξε ταχύτερη διέλευση σε ασθενείς με λαπαροσκοπική χειρουργική. Αυτοί οι ασθενείς είχαν επίσης μικρότερο χρόνο για τον πρώτο μετεωρισμό και την πρώτη κίνηση του εντέρου. Ο μέσος χρόνος μέχρι το πρώτο πέρασμα του μετεωρισμού και της κίνησης ήταν 50 ώρες και 70 ώρες σε λαπαροσκοπικές περιπτώσεις και 79 ώρες και 91 ώρες σε συμβατικές περιπτώσεις ( $P < 0,01$ ), αντίστοιχα [341].

### ***Ρινογαστρικοί σωλήνες***

Ιστορικά, η χρήση σωλήνων (NG) στη χειρουργική του γαστρεντερικού σωλήνα, και σε ειδικές χειρουργικές επεμβάσεις που απαιτούν αναστόμωση του εντέρου, ήταν για την αποσυμπίεση του στομάχου και τη μείωση του κινδύνου αναστομωτικής διαρροής. Ωστόσο, αυτή η πρακτική ήταν χωρίς συγκεκριμένα στοιχεία οφέλους. Πιο πρόσφατα, η προφυλακτική χρήση των σωλήνων NG εξετάστηκε από μια ανασκόπηση του Cochrane στην εκλεκτική χειρουργική [264]. Οι συγγραφείς διαπίστωσαν ότι δεν είχε καμία επίδραση στην αποκατάσταση της λειτουργίας του εντέρου ή στην προστασία των αναστομών του εντέρου. Επιπλέον, δεν βρήκαν μείωση στις πνευμονικές επιπλοκές, καμία μείωση στη διάρκεια παραμονής και κανένα όφελος στη βελτίωση της άνεσης του ασθενούς. Αντίθετα, ο χρόνος που οι ασθενείς περνούσαν αέρια ήταν νωρίτερα σε όσους δεν είχαν σωλήνα NG (0,51 ημέρες νωρίτερα, WMD, 95% CI 0,45–0,56,  $P < 0,00001$ ). Ως εκ τούτου, τα τρέχοντα στοιχεία δεν υποστηρίζουν τη συνήθη τοποθέτηση σωλήνων NG μετά από χειρουργική επέμβαση GI [342].

### ***Πρώιμη Σίτιση***

Η εφαρμογή των πρωτοκόλλων ERAS, τα οποία περιλαμβάνουν την έναρξη της πρώιμης στοματικής διατροφής, έχει οδηγήσει σε ευεργετική επίδραση στη μείωση του LOS [343] και των μολυσματικών επιπλοκών [344]. Μια πρόσφατη μετα-ανάλυση της πρώιμης από του στόματος διατροφής [345] υποστηρίζει τη χρήση της για μείωση των POI, έχοντας λάβει υπόψη το χρόνο μέχρι τον φούσκωμα, τον έμετο και την ανάγκη για επανατοποθέτηση του σωλήνα NG. Σε αυτές τις αναλύσεις δεν υπήρχαν ενδείξεις αυξημένου κινδύνου αναστομωτικής διαρροής [343] σε ασθενείς που είχαν πρώιμη από του στόματος διατροφή. Μια ανασκόπηση του Cochrane σχετικά με την πρώιμη στοματική διατροφή και τις μετεγχειρητικές επιπλοκές δεν βρήκε κανένα όφελος στην καθυστέρηση της σίτισης [283].

### ***Φαρμακευτική αγωγή με Προκινητικά***

Ως μέρος της πολυπαραγοντικής προσέγγισης, η χορήγηση προκινητικών έχει αποδειχθεί ότι παίζει ρόλο, με τον συνδυασμό ανταγωνιστών των υποδοχέων 5-HT<sub>3</sub> με

δεξαμεθαζόνη να έχει αναφερθεί ότι είναι ιδιαίτερα αποτελεσματικός. Το Mosapride, ένας εκλεκτικός αγωνιστής 5-HT<sub>4</sub> που δρα ως γαστροπροκινητικό, διερευνήθηκε σε δύο κλινικές δοκιμές που περιελάμβαναν ασθενείς που υποβλήθηκαν σε εκτομή του παχέος εντέρου. Και στις δύο μελέτες υπήρξε μείωση του χρόνου μέχρι τον πρώτο μετεωρισμό, την πρώτη κίνηση του εντέρου και τη διάρκεια παραμονής στο νοσοκομείο (6,7 έναντι 8,4 ημέρες). Έχει προταθεί ότι η επίδραση της μοσαπρίδης στη μείωση της POI μπορεί επίσης να επηρεαστεί από τις αντιφλεγμονώδεις ιδιότητές της στον γαστρεντερικό σωλήνα [346].

### **Καθαρτικά**

Η χρήση καθαρτικών στη χειρουργική του παχέος εντέρου συνιστάται ως μέρος ενός πολυπαραγοντικού προγράμματος μετεγχειρητικής αποκατάστασης. Οι έρευνες της χρήσης του για την πρόληψη ή τη βελτίωση των ποσοστών μετεγχειρητικού ειλεού προέρχονται σε μεγάλο βαθμό από μελέτες σε γυναικολογική χειρουργική. Μια RCT σε γυναίκες που υποβλήθηκαν σε κοιλιακή υστερεκτομή έδειξε μείωση του μέσου χρόνου μέχρι την πρώτη μετεγχειρητική αφόδευση από 69 ώρες στην ομάδα εικονικού φαρμάκου σε 45 ώρες στην ομάδα που έλαβε καθαρτικά ( $P < 0,0001$ ) [347].

### **Τσίχλα**

Η τσίχλα είναι μια μορφή ψευδούς σίψισης που πιστεύεται ότι διεγείρει τη γαστρεντερική αποκατάσταση μετεγχειρητικά χωρίς να προκαλεί το σύστημα με την πραγματική τροφή. Οι μελέτες σχετικά με αυτό το θέμα ήταν σε μεγάλο βαθμό κακής μεθοδολογικής ποιότητας και έχουν αποφέρει αντικρουόμενα αποτελέσματα. Μια μετα-ανάλυση 17 μελετών που εξέτασαν την τσίχλα μετά από χειρουργική επέμβαση στην κοιλιά έδειξε ευνοϊκά αποτελέσματα για τη μείωση της τσίχλας στο χρόνο μέχρι το πρώτο πτερύγιο, το χρόνο μέχρι την πρώτη κίνηση του εντέρου και το LOS [348]. Δεδομένου του χαμηλού προφίλ παρενεργειών και των αναδυόμενων στοιχείων, η μείωση της τσίχλας θα μπορούσε να διαδραματίσει χρήσιμο ρόλο σε μια πολυτροπική προσέγγιση των POI. Ωστόσο, σε μια πρόσφατη RCT όπου οι ασθενείς αντιμετωπίστηκαν με τις αρχές του ERAS, η τσίχλα δεν προσέφερε όφελος [349].

### **Μη στεροειδή Αντιφλεγμονώδη Φάρμακα**

Η χρήση μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων (ΜΣΑΦ) υποστηρίζεται ως μέρος μιας πολυπαραγοντικής μετεγχειρητικής αναλγητικής στρατηγικής που βοηθά στον περιορισμό της κατανάλωσης οπιοειδών. Είναι ενδιαφέρον ότι ο μηχανισμός δράσης των ΜΣΑΦ στην αναστολή των οδών της κυκλοοξυγενάσης (COX) αξιοποιείται δυνητικά για τη μείωση της συχνότητας εμφάνισης μετεγχειρητικού ειλεού.



## **Alvimopan**

Τα οπιοειδή αναλγητικά επιδεινώνουν τον ειλεό μέσω της δράσης του περιφερικού μ(μυ)-υποδοχέα οπιοειδών. Το Alvimopan, ένας ανταγωνιστικός υποδοχέας μ(μυ)-οπιοειδών, έχει προταθεί για την ανακούφιση του μετεγχειρητικού ειλεού. Σε μελέτες για τη χρήση του σε ανοιχτές επεμβάσεις γαστρεντερικού συστήματος, η χρήση του οδήγησε σε μικρότερο χρόνο επίλυσης της λειτουργίας του γαστρεντερικού σωλήνα και μικρότερη διάρκεια παραμονής στο νοσοκομείο. Ωστόσο, καθώς η διαταραχή της γαστρεντερικής κινητικότητας που προκαλείται από οπιοειδή είναι μόνο ένας από τους πολλούς παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς που κατακρημνίζουν τον ειλεό, είναι πολύ πιθανό η χρήση του να είναι περιορισμένη [350].

## **Αντιβιοτική Προφύλαξη και Πρόληψη Λοιμώξεων στην περιοχή της χειρουργικής τομής**

Η λοίμωξη της χειρουργικής θέσης (SSI) αναφέρεται στη μόλυνση που προκύπτει στον ιστό, το όργανο ή τον χώρο που έχει εκτεθεί κατά τη διάρκεια της χειρουργικής επέμβασης. Τα SSI ταξινομούνται ως λοιμώξεις του σημείου τομής ή του χώρου οργάνων. Οι λοιμώξεις του σημείου τομής μπορεί να είναι είτε επιφανειακές (που εμφανίζονται στο δέρμα ή στον υποδόριο ιστό) είτε εν τω βάθει λοιμώξεις [351]. Το SSI σχετίζεται με τον βαθμό βακτηριακής μόλυνσης κατά τη διάρκεια της επέμβασης, τη διάρκεια της επέμβασης και τις υποκείμενες καταστάσεις. Υπάρχουν πολλοί παράγοντες κινδύνου για SSI, όπως η μεγαλύτερη ηλικία, ο σακχαρώδης διαβήτης, η ανοσοκαταστολή, η παχυσαρκία, ο υποσιτισμός, η ανεπάρκεια οργάνων, η αναιμία, η χρόνια φλεγμονή, η κακή προετοιμασία του δέρματος, η ακατάλληλη αντιβιοτική προφύλαξη, η μετάγγιση αίματος, η υποξία, η υποθερμία, η παρατεταμένη χειρουργική επέμβαση, και μακρά νοσηλεία [352].

Η αλληλεπίδραση μεταξύ βακτηριακής εισβολής και άμυνας του ξενιστή μπορεί να έχει διάφορες συνέπειες, π.χ. τοπικές λοιμώξεις (όπως κυτταρίτιδα, λεμφαγγειίτιδα και σοβαρή λοίμωξη μαλακών μορίων) ή συστηματική λοίμωξη, πράγμα που σημαίνει ότι οι τοπικοί αμυντικοί μηχανισμοί ήταν ανεπαρκείς, με αποτέλεσμα αυξημένη νοσηρότητα και θνησιμότητας. Η κατάσταση μπορεί να επιδεινωθεί από την παρουσία συστηματικής λοίμωξης σε συνδυασμό με μια σοβαρή τοπική λοίμωξη και μπορεί να εμφανιστούν χρόνια αποστήματα μετά από διαλείπουσα παροχέτευση ή βακτηριαιμία.

Οι συνήθεις αιτίες μόλυνσης σε χειρουργικούς ασθενείς περιλαμβάνουν βακτήρια, μύκητες και ιούς, με τα βακτήρια να ευθύνονται για την πλειοψηφία των χειρουργικών λοιμώξεων. Τα θετικά κατά Gram βακτήρια είναι οι πιο κοινές αιτίες μόλυνσης σε χειρουργικούς ασθενείς, συμπεριλαμβανομένων των αερόβιων βακτηρίων του δέρματος (π.χ.

Staphylococcus aureus, Staphylococcus epidermidis, Streptococcus pyogenes) και εντερικά βακτήρια (π.χ. Enterococcus faecalis και Enterococcus faecium). Η αερόβια χλωρίδα του δέρματος ευθύνεται για ένα μεγάλο ποσοστό των λοιμώξεων χειρουργικών τραυμάτων, είτε μόνη της είτε σε συνδυασμό με άλλους παράγοντες. Οι εντερόκοκκοι σε ασθενείς με ανοσοανεπάρκεια ή χρόνια νόσο προκαλούν νοσοκομειακές λοιμώξεις, όπως ουρολοιμώξεις ή σήψη. Υπάρχουν πολλά αρνητικά κατά Gram βακτηριακά παθογόνα που προκαλούν μόλυνση σε χειρουργικούς ασθενείς, τα περισσότερα από τα οποία είναι είδη Enterobacter, όπως τα Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae, Serratia marcescens, Enterobacter, Citrobacter και Acinetobacter. Άλλοι Gram-αρνητικοί βάκιλοι περιλαμβάνουν τα είδη Pseudomonas και τα είδη Xanthomonas. Τα αναερόβια βακτήρια δεν παράγουν καταλάση, ένα ένζυμο αποικοδόμησης του υπεροξειδίου του υδρογόνου που αντιδρά με το οξυγόνο και, ως εκ τούτου, προκαλεί μόλυνση σε συγκεκριμένες περιοχές όπως η στοματική κοιλότητα, το κόλον και το ορθό.

### **Βασικές Αρχές Πρόληψης**

Η πρόληψη του SSI αναφέρεται σε μεθόδους που υιοθετούνται για τη μείωση των μολυσματικών παθογόνων σε ασθενείς, καθώς και σε εξωτερικούς παράγοντες που σχετίζονται με τους χειρουργούς και το χειρουργικό περιβάλλον, συμπεριλαμβανομένων των μηχανικών και χημικών προσεγγίσεων, της χρήσης αντιβιοτικών ή συνδυασμού αυτών των μεθόδων. Τα βακτήρια στο δέρμα και τις εντερικές επιφάνειες μπορούν να εισβάλουν στο σώμα ως αποτέλεσμα τραύματος, εγκαυμάτων ή χειρουργικής επέμβασης. Όλο το προσωπικό στο χειρουργείο θα πρέπει να πλένει καλά τα χέρια και τα χέρια του με ένα αντιμικροβιακό διάλυμα και να χρησιμοποιεί άσηπτες τεχνικές κατά τη διάρκεια της χειρουργικής επέμβασης. Το δέρμα θα πρέπει να καθαριστεί σχολαστικά πριν από την τομή. Εάν είναι απαραίτητο, συνιστάται επίσης αποτρίχωση, χρησιμοποιώντας κουρευτική μηχανή ή αποτριχωτικό παράγοντα αντί για ξυράφι, καθώς μικρές γρατσουνιές μπορούν να προάγουν την ανάπτυξη μικροοργανισμών του δέρματος. Ενώ αυτές οι τεχνικές μειώνουν την παρουσία μολυσματικών παραγόντων, δεν είναι δυνατή η πλήρης αποστείρωση του δέρματος ή άλλων επιφανειών. Επομένως, η είσοδος στον μαλακό ιστό ή στον γαστρεντερικό σωλήνα μέσω του δέρματος σχετίζεται με έναν βαθμό μικροβιακής μόλυνσης και διαδικασίες όπως η εκτομή του παχέος εντέρου, η εισαγωγή προσθετικής βαλβίδας ή η μεταμόσχευση μπορούν να εισαγάγουν διάφορους τύπους λοίμωξης. Η αντιβιοτική θεραπεία είναι, επομένως, απαραίτητο συστατικό των χειρουργικών επεμβάσεων.

## **Έλεγχος της πηγής μόλυνσης**

Ο πρώτος κανόνας για τη θεραπεία χειρουργικών λοιμώξεων είναι η παροχέτευση αποστημάτων, η αφαίρεση μολυσμένων ιστών, νεκρωτικών υπολειμμάτων και τυχόν ξένου υλικού και η διαχείριση τυχόν υποκείμενων ασθενειών. Το πυώδες υγρό πρέπει να αφαιρείται με διαδερμική παροχέτευση ή χειρουργική τομή. Εάν υπάρχει μια προοδευτική πηγή μόλυνσης (όπως διάτρηση του εντέρου) ή μια επιθετική και ταχέως εξαπλούμενη λοίμωξη (όπως νεκρωτική λοίμωξη μαλακών ιστών), απαιτείται κατάλληλη χειρουργική αντιμετώπιση για την απομάκρυνση των πηγών μόλυνσης και τους μολυσμένους ιστούς και την εξάλειψη η κύρια αιτία μόλυνσης. Άλλες θεραπείες, όπως η αντιβιοτική θεραπεία, είναι απαραίτητες, αλλά θα πρέπει να χρησιμοποιούνται σε συνδυασμό με την αποτελεσματική χειρουργική αντιμετώπιση. Σε σπάνιες περιπτώσεις, σοβαρές χειρουργικές λοιμώξεις μπορεί να αντιμετωπιστούν μόνο με αντιβιοτική θεραπεία, αλλά εάν η μόλυνση επιμένει, η αντιβιοτική θεραπεία από μόνη της δεν θα επιλύσει τη νόσο. Η αντιβιοτική θεραπεία από μόνη της συνοδεύεται επίσης από υψηλό επίπεδο νοσηρότητας και μερικές φορές θνησιμότητας, λόγω λανθασμένης διάγνωσης ή καθυστερημένης παροχέτευσης τομής εν αναμονή των αποτελεσμάτων πρόσθετων διαγνωστικών εξετάσεων.

## **Προφυλακτική χορήγηση αντιβιοτικών**

Η προφυλακτική χρήση αντιβιοτικών αναφέρεται στη χορήγηση φαρμάκων πριν από τη χειρουργική επέμβαση προκειμένου να μειωθεί ο αριθμός των μικροοργανισμών που εισέρχονται στον ιστό ή την κοιλότητα του σώματος. Η επιλογή ενός αντιβιοτικού παράγοντα βασίζεται στη γνώση του ιατρικού ιστορικού του ασθενούς και του τύπου του μικροοργανισμού που είναι κοινός στο σημείο της χειρουργικής επέμβασης. Για παράδειγμα, οι ασθενείς που έχουν προγραμματιστεί να υποβληθούν σε εκτομή του παχέος εντέρου θα πρέπει να υποβληθούν σε θεραπεία με αντιβιοτικά που έχουν αντιμικροβιακή δράση κατά της χλωρίδας του δέρματος, των αρνητικών κατά Gram αερόβιων και των αναερόβιων βακτηρίων[353]. Η κεφαλοσπορίνη πρώτης γενιάς όπως η κεφαζολίνη είναι κατάλληλη για καρδιαγγειακές, γαστρεντερικές επεμβάσεις, μαστούς, κήλες, κεφαλής και τραχήλου ή ορθοπεδικές επεμβάσεις. Μια κεφαλοσπορίνη δεύτερης γενιάς, όπως η κεφοξιτίνη, είναι κατάλληλη για χειρουργική επέμβαση χολής (λαπαροσκοπική υψηλού κινδύνου ή ανοιχτή), ορθοκολική χειρουργική, σκωληκοειδεκτομή ή δεισδυτικό κοιλιακό τραύμα. Η χρήση προφυλακτικών αντιβιοτικών περιορίζεται εξ ορισμού στην προεγχειρητική και διεγχειρητική περίοδο και θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η χορήγηση αντιβιοτικών εφάπαξ δόσης [353]. Ωστόσο, πρόσθετες δόσεις θα πρέπει να χορηγούνται κατά τη διάρκεια του πολύπλοκων επεμβάσεων ή εάν η χειρουργική διάρκεια υπερβαίνει τον χρόνο ημιζωής του αντιβιοτικού. Δεν υπάρχουν στοιχεία που να υποστηρίζουν τη χρήση αντιβιοτικών μετά από χειρουργική επέμβαση, και ως

εκ τούτου δεν θα πρέπει να χορηγούνται λόγω του πρόσθετου κόστους και του κινδύνου ανθεκτικότητας στα αντιβιοτικά. Επιπλέον, η αντιβιοτική προφύλαξη για τη λοιμώδη ενδοκαρδίτιδα συνιστάται σε ασθενείς με καρδιακή νόσο που υποβάλλονται σε χειρουργικές επεμβάσεις [354].

Η εμπειρική θεραπεία αναφέρεται στη χορήγηση αντιβιοτικών όταν υπάρχει υψηλός κίνδυνος χειρουργικής λοίμωξης κατά τη διάρκεια μιας υπάρχουσας νόσου, όπως η διάτρητη σκωληκοειδίτιδα ή η διάτρηση του παχέος εντέρου. Εάν χρησιμοποιείται αντιβιοτική θεραπεία επειδή ο ασθενής θεωρείται ότι διατρέχει υψηλό κίνδυνο μόλυνσης κατά τη διάρκεια της επέμβασης, δεν μπορεί να χωριστεί σε προφυλακτική και εμπειρική χρήση. Η εμπειρική αντιβιοτική θεραπεία ενδείκνυται επίσης για ασθενείς με πιθανούς λοιμογόνους παράγοντες ή για βαρέως πάσχοντες ασθενείς με σοβαρή σήψη ή σηπτικό σοκ. Η εμπειρική θεραπεία θα πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο για 3-5 ημέρες [355]. Η εμπειρική θεραπεία είναι συχνά δύσκολο να διακριθεί από την οριστική διαχείριση λοιμώξεων. Για τους χειρουργούς, η επιλογή του αντιβιοτικού εξαρτάται από τα αποτελέσματα της μικροβιολογικής ταυτοποίησης και από το εάν πρόκειται για μία ή πολλαπλή μικροβιακή λοίμωξη.

## **Θρομβοπροφύλαξη**

Η εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση (Deep venous thrombosis - DVT) και η πνευμονική εμβολή (PE), η φλεβική θρομβοεμβολή (VTE) είναι από τις πιο συχνές επιπλοκές της εισαγωγής στο νοσοκομείο παγκοσμίως, προκαλώντας σημαντική νοσηρότητα και θνησιμότητα [356]. Υπολογίζεται ότι η DVT είναι υπεύθυνη για το 10% περίπου όλων των θανάτων που σχετίζονται με νοσοκομεία, και ενώ υπάρχουν πολλοί παράγοντες που αυξάνουν τον κίνδυνο εμφάνισης ΦΘΕ ενός ατόμου, ένας από τους πιο σημαντικούς είναι η σοβαρή χειρουργική επέμβαση [357]. Μετά τη χειρουργική επέμβαση, μέρος της φυσιολογικής απόκρισης είναι η πρόκληση προθρομβωτικής κατάστασης και όταν συνδυάζεται με μείωση της κινητικότητας και πιθανές μετατοπίσεις υγρών που καταλήγουν σε αιμοσυμπύκνωση, είναι εύκολο να δούμε πώς μπορεί να διευκολυνθεί ο σχηματισμός VTE. Επιπλέον, τόσο ο τύπος της χειρουργικής επέμβασης όσο και η ένδειξη (όπως κακοήθεια) θα συμβάλλουν στον συνολικό κίνδυνο DVT. Χωρίς προφύλαξη, η συχνότητα της DVT μπορεί να αυξηθεί στο 40% μετά από γενική χειρουργική επέμβαση και να φτάσει το 60% μετά από μείζονες ορθοπεδικές επεμβάσεις [358]. Παρά την υψηλή συχνότητα εμφάνισης και τους σχετικούς κινδύνους, η DVT είναι σε μεγάλο βαθμό αποτρέψιμη, και πολυάριθμες κατευθυντήριες οδηγίες για τη θρομβοπροφύλαξη έχουν αναπτυχθεί για μια πληθώρα περιστάσεων, συμπεριλαμβανομένων των ειδικών χειρουργικών επεμβάσεων.

Οι παράγοντες κινδύνου για DVT είναι αθροιστικοί, με τον κίνδυνο ενός ατόμου για DVT αυξάνεται σημαντικά παρουσία πολλαπλών παραγόντων. Οι ασθενείς που νοσηλεύονται συχνά έχουν προϋπάρχοντες παράγοντες κινδύνου, όπως κακοήθεια ή παχυσαρκία, σε συνδυασμό με το συμβάν που επιταχύνει την εισαγωγή στο νοσοκομείο, όπως τραύμα ή πνευμονία, καταδεικνύοντας έτσι τη σημασία της αξιολόγησης κινδύνου ΦΘΕ μεμονωμένου ασθενούς κατά την εισαγωγή και κατά τη διάρκεια της παραμονής τους στο νοσοκομείο [359].

Η χειρουργική επέμβαση είναι από μόνη της ένας σημαντικός παράγοντας κινδύνου για DVT - μια ένωση που έχει αναγνωριστεί από καιρό. Η εγγενής φύση της χειρουργικής επέμβασης, ειδικά όταν περιλαμβάνει γενική αναισθησία, μπορεί να προκαλέσει και τα τρία στοιχεία της τριάδας του Virchow, η οποία περιγράφει τρεις ευρείες κατηγορίες που σχετίζονται με το σχηματισμό θρόμβου: φλεβική στάση, ως αποτέλεσμα μειωμένης κινητικότητας περιεγχειρητικά. υπερπηκτικότητα, ως μέρος της αντίδρασης του σώματος στο χειρουργικό τραύμα. και ενδοθηλιακή κάκωση, αναπόφευκτη συνέπεια της διενέργειας χειρουργικής επέμβασης. Ο κίνδυνος αυξάνεται περαιτέρω σε ασθενείς που υποβάλλονται σε χειρουργική επέμβαση που αφορά τη λεκάνη ή τα κάτω άκρα, επεμβάσεις με χρόνο ολικής αναισθησίας μεγαλύτερο από 90 λεπτά (ή 60 λεπτά για χειρουργική επέμβαση πυέλου/κάτω άκρου), επεμβάσεις που ενδέχεται να μειώσουν την κινητικότητα μετεγχειρητικά, ασθενείς που χρειάζονται κρίσιμη περιεγχειρητική φροντίδα, και εκείνων με κακοήθη νόσο.

Η DVT που σχετίζεται με κακοήθεια έχει περιγραφεί εδώ και έναν αιώνα και πιστεύεται ότι αντιπροσωπεύει περίπου το 20% του συνολικού αριθμού των περιπτώσεων DVT. Τα αίτια για αυτό είναι πολυπαραγοντικά, αλλά και πάλι περιλαμβάνουν και τα τρία στοιχεία της τριάδας του Virchow. Μακροσκοπικά, οι όγκοι μπορούν να συμπιέσουν τα αιμοφόρα αγγεία, δημιουργώντας φλεβική συμφόρηση και στάση. Μικροσκοπικά, οι όγκοι μπορούν να διεγείρουν μια απόκριση του ξενιστή, συμπεριλαμβανομένης της παραγωγής προθρομβωτικών παραγόντων παράλληλα με παράγοντες που προκαλούν φλεγμονή και νέκρωση. Οι θεραπείες για τον καρκίνο, όπως η χημειοθεραπεία και η ακτινοθεραπεία, μπορούν επίσης να προάγουν μια προθρομβωτική κατάσταση [360]. Οι αλληλεπιδράσεις κυττάρου με κύτταρο που προκύπτουν από την ανάπτυξη και εξάπλωση του όγκου μπορεί να οδηγήσουν σε ενδοθηλιακή βλάβη, ολοκληρώνοντας έτσι την τριάδα. Η παρουσία καρκίνου έχει ως αποτέλεσμα ένας νοσηλεύμενος ασθενής να έχει διπλάσιες πιθανότητες να αναπτύξει ΠΕ από εκείνους που εισάγονται με μη κακοήθεις παθήσεις. Η σχέση μεταξύ καρκίνου και DVT είναι γνωστό ότι βοηθά στη διάγνωση κακοήθειας που δεν είχε ανακαλυφθεί προηγουμένως σε ασθενείς με εικαζόμενη ιδιοπαθή DVT[361].

Η παχυσαρκία είναι ένας σημαντικός τροποποιήσιμος παράγοντας κινδύνου για DVT, με τον κίνδυνο να τριπλασιάζεται τόσο για τους άνδρες όσο και για τις γυναίκες, με τις γυναίκες με δείκτη μάζας σώματος (ΔΜΣ) μεγαλύτερο από 29 kg/m<sup>2</sup> να έχουν σχετικό κίνδυνο για PE 2,9 [362]. Αυτό πιστεύεται ότι είναι περισσότερο αποτέλεσμα των φυσικών πτυχών της

παχυσαρκίας που προάγουν την περιορισμένη κινητικότητα και την εξασθενημένη φλεβική επιστροφή σε αντίθεση με τις αυξήσεις των παραγόντων πήξης *per se*, οι οποίοι δεν έχουν βρεθεί ότι είναι αυξημένοι σε ασθενείς με υψηλό ΔΜΣ [363]. Αυτοί οι ασθενείς είναι επίσης ιδιαίτερα ευάλωτοι στην παρουσία άλλων παραγόντων κινδύνου, για παράδειγμα, της ταυτόχρονης χρήσης του από του στόματος αντισυλληπτικού χαπιού ή της θεραπείας ορμονικής υποκατάστασης (HRT) [364].

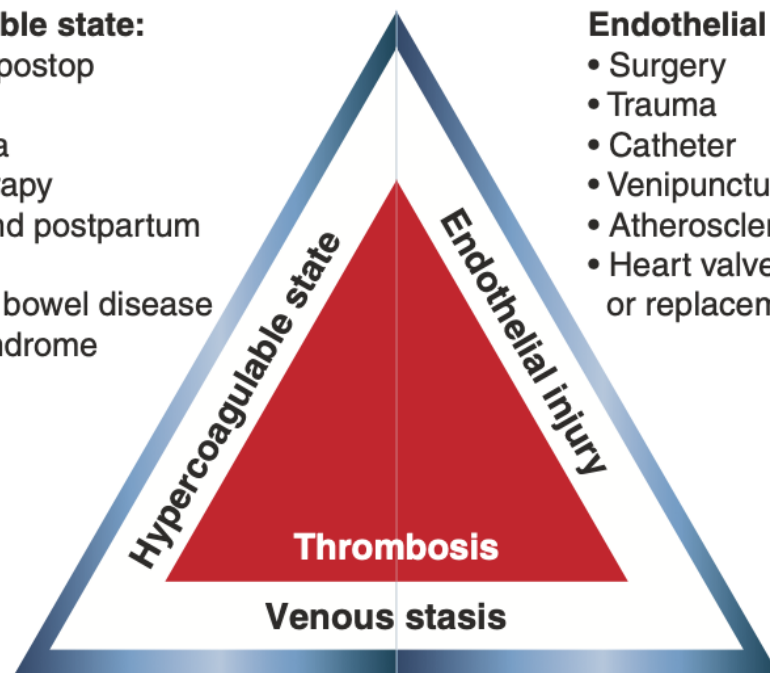
Εικόνα 9 – Σχηματική απεικόνιση της “τριάδας του Virchow”

**Hypercoagulable state:**

- Acute phase postop
- Cancer
- Thrombophilia
- Estrogen therapy
- Pregnancy and postpartum period
- Inflammatory bowel disease
- Nephrotic syndrome
- Sepsis

**Endothelial injury:**

- Surgery
- Trauma
- Catheter
- Venipuncture
- Atherosclerosis
- Heart valve disease or replacement



**Venous stasis:**

- Immobility or paralysis
- Heart failure, atrial fibrillation, left ventricular dysfunction
- Venous insufficiency or varicose veins
- Venous obstruction from tumor, obesity, or pregnancy

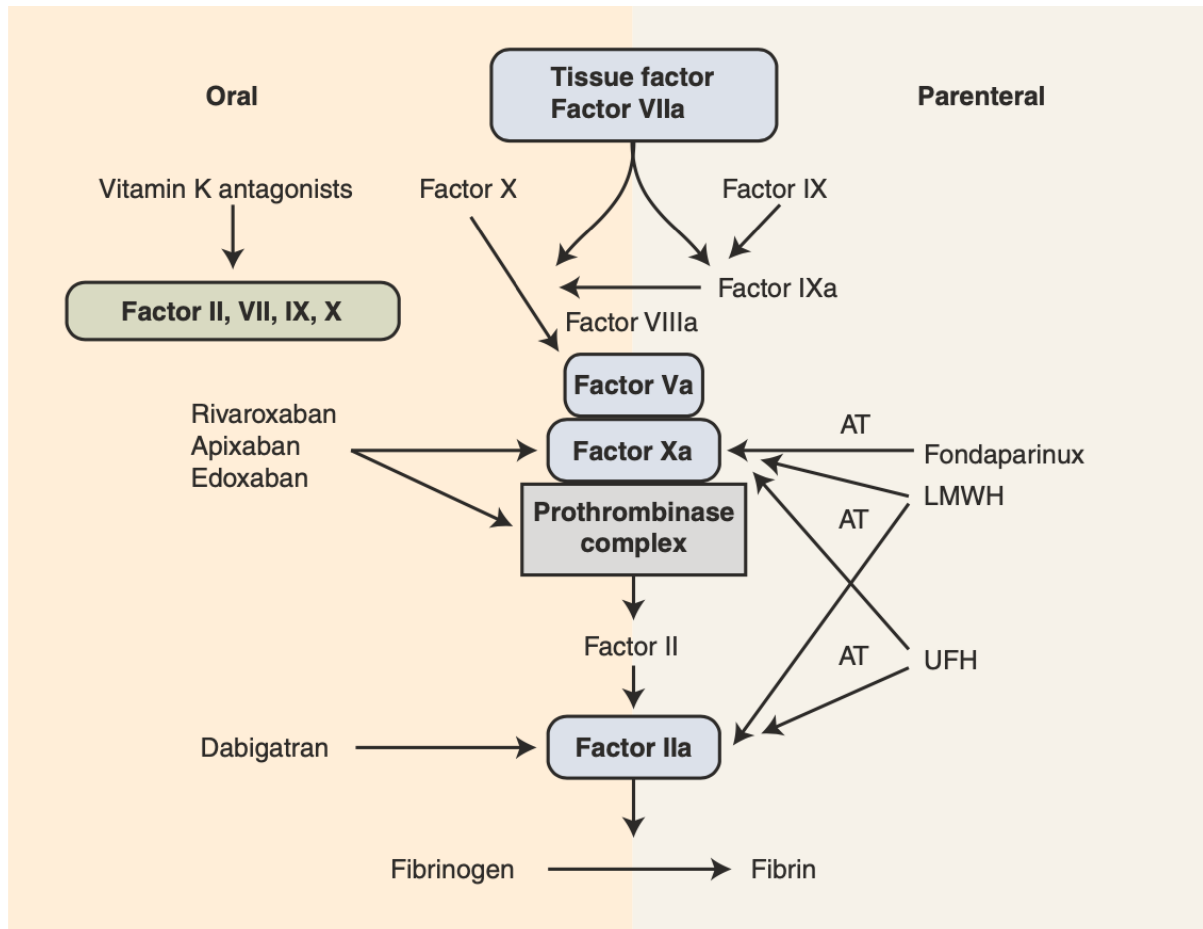
## Πρόληψη φλεβικής θρομβοεμβολής

### Εκτίμηση Κινδύνου

Η εκτίμηση κινδύνου είναι ζωτικής σημασίας για τη διασφάλιση της κατάλληλης προφύλαξης από DVT στους ασθενείς. Στο περιεγχειρητικό περιβάλλον, ο κίνδυνος DVT πρέπει να είναι πάντα ισορροπημένος έναντι της αιμορραγίας. Τον Ιανουάριο του 2010, το Εθνικό Ινστιτούτο Κλινικής Αριστείας (NICE) στο Ηνωμένο Βασίλειο δημοσίευσε οδηγίες για την πρόληψη της DVT, η οποία περιελάμβανε εκτίμηση κινδύνου όλων των ασθενών που εισάγονται στο νοσοκομείο [365]. Αυτή η πρωτοβουλία έχει δει μια αύξηση στους ασθενείς

που αξιολογούνται από λιγότερο από 50% το 2010 σε περισσότερο από 95% 5 χρόνια αργότερα. Με αυτόν τον τρόπο, υπάρχουν ισχυρές ενδείξεις ότι η επίπτωση και η θνησιμότητα από DVT για νοσοκομειακούς ασθενείς έχουν μειωθεί σημαντικά [366]. Το Υπουργείο Υγείας του Ηνωμένου Βασιλείου δημιούργησε ένα εργαλείο αξιολόγησης κινδύνου, το οποίο περιλαμβάνει παράγοντες που θέτουν τους ασθενείς σε υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης DVT και παράγοντες που τους θέτουν σε κίνδυνο αιμορραγίας [365].

Εικόνα 11 – Ο καταρράκτης της πήξης, διαθέσιμα φάρμακα που παρεμβαίνουν στην πήξη



### Θρομβοπροφύλαξη

Η θρομβοπροφύλαξη μπορεί να χωριστεί ευρέως σε φαρμακολογικές και μη φαρμακολογικές θεραπείες. Αυτό παρέχει στους επαγγελματίες υγείας ένα ευρύτερο φάσμα θεραπειών που μπορούν να προσφέρουν στο πλαίσιο πολλών παραγόντων που μπορεί να αποκλείουν τους ασθενείς από ορισμένες μορφές προφύλαξης, όπως εκείνους που διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο αιμορραγίας ή με προϋπάρχουσες παθήσεις των κάτω άκρων.

### **Μη Φαρμακολογικές Θεραπείες**

Ο βασικός άξονας της μηχανικής προφύλαξης είναι με τη μορφή καλτσών συμπίεσης (κάλτσες αποτροπής θρομβοεμβολής [TED]), οι οποίες έχουν σχεδιαστεί για να παράγουν βαθμιαία συμπίεση του ποδιού με ιδανική πίεση 14–15 mm Hg γύρω από τη γάμπα. Πιστεύεται ότι η χρήση επιδέσμων για τη συμπίεση των ποδιών με σκοπό τη μείωση της συγκέντρωσης αίματος ήταν στην πράξη σε διάφορους πολιτισμούς για αιώνες, ακόμη και χιλιετίες, με περιγραφές μαχητών που φορούσαν επιδέσμους ποδιών που εμφανίζονται σε διάφορα ανθρωπολογικά αντικείμενα που χρονολογούνται από το 5000. π.Χ. [367]. Η σύγχρονη ιατρική εφαρμογή των καλτσών συμπίεσης, ειδικά για την προφύλαξη από DVT, ξεκίνησε γύρω στα τέλη του δέκατου ένατου αιώνα μαζί με βελτιωμένες μεθόδους παραγωγής.

Εάν οι κάλτσες δεν είναι κατάλληλες, τότε θα πρέπει να φορεθούν εναλλακτικά συσκευές διαλείπουσας πνευματικής συμπίεσης. Αυτά μπορεί να είναι πιο περιοριστικά για τους ασθενείς, ωστόσο, καθώς απαιτούν σύνδεση με μια πνευματική συσκευή και επομένως δεν είναι εγγενώς φορητά. Λειτουργούν μέσω επαναλαμβανόμενων, διακοπτόμενων φουσκωμάτων και ξεφουσκώματος μιας ή περισσότερων περιχειρίδων αέρα που είναι τοποθετημένες γύρω από τη γάμπα με στόχο να συμπιέσουν τις βαθιές φλέβες και να ενθαρρύνουν την εγγύς ροή αίματος. Οι φλέβες ξαναγεμίζουν από την άπω κυκλοφορία κατά το ξεφούσκωμα των περιχειρίδων, γεγονός που βοηθά στην τόνωση και τη διατήρηση μιας παλμικής ροής αίματος.

Ανεξάρτητα από τις μεθόδους προφύλαξης της DVT που χρησιμοποιούνται, η πρώιμη μετεγχειρητική κινητοποίηση παραμένει ζωτικής σημασίας για την πρόληψη του σχηματισμού θρόμβου. Οι αρχές της ενισχυμένης αποκατάστασης μετά από χειρουργική επέμβαση (ERAS) προσανατολίζονται στο να επιτρέπουν στους ασθενείς να καθίσουν από το κρεβάτι και να κινητοποιηθούν με την πρώτη ευκαιρία, προσφέροντας μια σειρά από οφέλη. Η κινητοποίηση έχει ως αποτέλεσμα βελτιωμένη φλεβική ροή αίματος από τα κάτω άκρα, μειώνοντας τη φλεβική στάση και συνεπώς μειώνεται ο κίνδυνος DVT. Μπορούν να χρησιμοποιηθούν μέθοδοι κινητοποίησης που δεν απαιτούν από τους ασθενείς να εγκαταλείψουν τα κρεβάτια του νοσοκομείου. Αυτά περιλαμβάνουν συστήματα πετάλι τοποθετημένα στα πόδια του κρεβατιού που επιτρέπουν σε εγρήγορση αλλά περιορισμένους ασθενείς να συμμετάσχουν σε σχήματα φυσιοθεραπείας. Μόλις χρησιμοποιηθεί σε ένα τέτοιο σύστημα, ο ασθενής δεν χρειάζεται απαραίτητα βοήθεια για να κάνει άσκηση, βοηθώντας τον έτσι να ανακτήσει ανεξάρτητα τη δύναμη των άκρων ενώ προστατεύεται από τη DVT.

### **Φαρμακολογικές Θεραπείες**

#### **Μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη και ηπαρίνες χαμηλού μοριακού βάρους**

Η μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη (UFH) μεσολαβεί στην αντιπηκτική της δράση μέσω της επαγωγής της αντιθρομβίνης III στην αναστολή του παράγοντα Xa και της θρομβίνης—



και οι δύο βασικές πρωτεάσες που απαιτούνται για το σχηματισμό θρόμβου. Χρησιμοποιείται πιο συχνά για τη θεραπεία της DVT, καθώς ο ρόλος της στην πρόληψη της DVT περιορίζεται από το γεγονός ότι πρέπει να χορηγείται ενδοφλεβίως ως έγχυση και να παρακολουθείται με σειριακούς χρόνους ενεργοποιημένης μερικής θρομβοπλαστίνης (aPTT). Στην πράξη αυτό συνήθως σημαίνει ότι η UFH μπορεί να χορηγηθεί μόνο σε εσωτερικούς ασθενείς και για μικρά χρονικά διαστήματα, καθιστώντας την κατάλληλη επιλογή για την περιεγχειρητική «γεφύρωση» της αντιπηκτικής αγωγής σε εκείνους τους ασθενείς που διατρέχουν υψηλό κίνδυνο DVT. Ένα επιπλέον πλεονέκτημα της UFH σε αυτή τη ρύθμιση είναι ότι τα αποτελέσματά της μπορούν να αντιστραφούν έντονα μέσω της χορήγησης πρωταμίνης.

Οι χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρίνες (LMWHs) (π.χ. ενοξαπαρίνη, δαλτεπαρίνη, τινζαπαρίνη) είναι παράγωγα της UFH που λαμβάνονται με κλασμάτωση πολυμερικής ηπαρίνης για να δώσουν μόρια με μέσο μοριακό βάρος μικρότερο από 8000 Da. Παράγουν επίσης την αντιπηκτική τους δράση μέσω της αναστολής του παράγοντα Χα, αλλά όχι της θρομβίνης. Είναι από τους πιο συνηθισμένους παράγοντες που χρησιμοποιούνται για την πρόληψη της DVT, καθώς μπορεί να χορηγούνται υποδόρια, δεν απαιτούν παρακολούθηση aPTT και έχουν πιο προβλέψιμη φαρμακοκινητική από την UFH. Αποτελούν ένα πρότυπο φροντίδας σε πολλές κατευθυντήριες οδηγίες θρομβοπροφύλαξης σε όλο τον κόσμο [6, 29, 30]. Ωστόσο, δεν είναι χωρίς περιορισμούς, κυρίως ότι μπορούν να συσσωρευτούν σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία και να αυξήσουν τον κίνδυνο αιμορραγίας - ένα πρόβλημα που επιδεινώνεται από το γεγονός ότι, σε αντίθεση με την UFH, οι LMWH δεν αναστρέφονται πλήρως από την πρωταμίνη. Τόσο η UFH όσο και η LMWH μπορούν να προκαλέσουν θρομβοπενία που προκαλείται από την ηπαρίνη (HIT) και αντενδείκνυνται ασθενείς με ιστορικό αυτού.

### *Εναλλακτικά ηπαρίνης*

Χρησιμοποιείται ευρέως για την προφύλαξη από DVT στην ορθοπεδική χειρουργική και αλλού, το fondaparinux είναι ένας αναστολέας του παράγοντα Χα που σχετίζεται με την ηπαρίνη. Όπως και τα LMWH, μπορεί να χορηγηθεί υποδόρια και έχει προβλέψιμη φαρμακοκινητική, αλλά έχει το πλεονέκτημα ότι δεν προκαλεί HIT. Ωστόσο, δεν υπάρχει ειδικός παράγοντας αναστροφής για το fondaparinux και ο κύριος κίνδυνος είναι η αιμορραγία, ειδικά σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία.

Το Danaparoid είναι ένα ηπαρινοειδές χαμηλού μοριακού βάρους που διαφέρει χημικά από την ηπαρίνη που δρα αναστέλλοντας τόσο τον παράγοντα Χα όσο και σε μικρότερο βαθμό τη θρομβίνη. Έχει χρησιμοποιηθεί ευρέως για την προφύλαξη από VTE στην ορθοπεδική χειρουργική και είναι κατάλληλο για χρήση ως εναλλακτική της LMWH σε ασθενείς με HIT. Δεν υπάρχει ειδικός παράγοντας αναστροφής για το danaparoid και ο κίνδυνος αιμορραγίας είναι αυξημένος σε ασθενείς με ηπατική ή νεφρική δυσλειτουργία.

### *Αντιαιμοπεταλιακοί παράγοντες*

Οι αντιαιμοπεταλιακοί παράγοντες (ΑΡΑ) όπως η ασπιρίνη, η κλοπιδογρέλη και η διπυριδαμόλη χρησιμοποιούνται συνήθως για την πρόληψη καρδιαγγειακών θρομβωτικών επεισοδίων. Ενώ οι μηχανισμοί δράσης τους είναι διαφορετικοί, η ασπιρίνη αναστέλλει μη αναστρέψιμα το ένζυμο κυκλοοξυγενάση (COX) και, επομένως, την παραγωγή θρομβοξάνης. Η κλοπιδογρέλη είναι ένας ανταγωνιστής των υποδοχέων της διφωσφορικής αδενοσίνης (ADP). Η διπυριδαμόλη είναι ένας αναστολέας επαναπρόσληψης αδενοσίνης - το τελικό αποτέλεσμα είναι το ίδιο: αναστολή της λειτουργίας των αιμοπεταλίων. Ο ρόλος του ΑΡΑ ως μοναδικών παραγόντων στην προφύλαξη από VTE είναι αμφιλεγόμενος, με στοιχεία που υποδηλώνουν ότι είναι λιγότερο αποτελεσματικά από το LMWH και μπορεί να έχουν μικρό ή καθόλου όφελος [368]. Ο συνδυασμός LMWH και ΑΡΑ, ενώ είναι αποτελεσματικός για την προφύλαξη από VTE, αυξάνει τον κίνδυνο αιμορραγίας και οι τρέχουσες κατευθυντήριες γραμμές της Ευρώπης, του Ηνωμένου Βασιλείου και των ΗΠΑ συνιστούν όλες ότι σε ασθενείς που παίρνουν ήδη ΑΡΑ, ο κίνδυνος αιμορραγίας πρέπει να εξισορροπείται έναντι της επικίνδυνης κυτταρικής θρόμβωσης πριν από τη διακοπή αυτών των φαρμάκων. Εάν ο κίνδυνος VTE υπερτερεί του κινδύνου αιμορραγίας, τότε μπορεί να χρησιμοποιηθεί φαρμακολογική προφύλαξη από VTE. Εάν ο κίνδυνος αιμορραγίας είναι μεγαλύτερος από τον κίνδυνο VTE, τότε θα πρέπει να ληφθεί υπόψη η μηχανική προφύλαξη από VTE [369].

### *Κουμαρινικά αντιπηκτικά*

Αυτά τα φάρμακα είναι από του στόματος αντιπηκτικά που δρουν αναστέλλοντας την ενζυμική βιταμινορεδουκτάση. Αυτό οδηγεί σε μείωση στη λειτουργία των παραγόντων πήξης II, VII, IX και X που εξαρτώνται από τη βιταμίνη Κ για ενεργοποίηση. Το κύριο φάρμακο αυτής της κατηγορίας είναι η βαρφαρίνη, η οποία χρησιμοποιείται εδώ και πολύ καιρό για τη θεραπεία και την πρόληψη του σχηματισμού θρόμβων σε ποικίλες συνθήκες. Η δοσολογία της βαρφαρίνης μπορεί να είναι δύσκολη καθώς έχει πολλές αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα και ορισμένα τρόφιμα που μπορεί να οδηγήσουν σε μεγάλες διακυμάνσεις στην αποτελεσματικότητά της. Η τακτική παρακολούθηση του αίματος της διεθνούς κανονικοποιημένης αναλογίας (INR) και οι κατάλληλες προσαρμογές της δόσης είναι απαραίτητες για τη διατήρηση της θεραπείας εντός του θεραπευτικού εύρους. Η θεραπεία με βαρφαρίνη είναι αποτελεσματική προφύλαξη από DVT και χρησιμοποιείται σε ορισμένα κέντρα, ιδιαίτερα στις Ηνωμένες Πολιτείες, για εκτεταμένη θρομβοπροφύλαξη μετά από μείζονες ορθοπεδικές χειρουργικές επεμβάσεις. Ωστόσο, τα περιγραφόμενα προβλήματα με τη δοσολογία και την παρακολούθηση του αίματος σημαίνουν ότι δεν περιλαμβάνονται στις κατευθυντήριες οδηγίες της ERAS® Society, UK ή στις ευρωπαϊκές οδηγίες.

### *Άμεσα από του στόματος αντιπηκτικά*

Παλαιότερα ονομαζόμενα «νέα από του στόματος αντιπηκτικά» (NOACs), τα άμεσα από του στόματος αντιπηκτικά (DOACs) είναι μια ομάδα νέων παραγόντων που έχουν λάβει διεθνή άδεια για την προφύλαξη από την DVT μετά από αρθροπλαστική κάτω άκρων. Περιλαμβάνουν την απιξαμπάνη, τη ριβαροξαμπάνη και την εδοξαμπάνη, τα οποία όλα δρουν μέσω της άμεσης αναστολής του παράγοντα Χα και της δαβιγατράνης, η οποία αναστέλλει τη θρομβίνη. Αποτελούν μια ελκυστική επιλογή για την προφύλαξη από ΦΘΕ καθώς μπορούν να χορηγηθούν από το στόμα, δεν απαιτούν θεραπευτική παρακολούθηση και έχουν αξιόπιστη φαρμακοκινητική που καθιστά τη δοσολογία σχετικά απλή. Ωστόσο, με εξαίρεση το dabigatran, δεν έχουν ειδικά αντίδοτα και η δράση τους τερματίζεται κυρίως με τη νεφρική κάθαρση. Αυτό περιορίζει τη χρήση τους σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία και επίσης παρουσιάζει πρόβλημα στο πλαίσιο μείζονος μετεγχειρητικής αιμορραγίας. Όπως αναφέρθηκε, το dabigatran είναι η εξαίρεση και μπορεί να αντιστραφεί με το πρόσφατα αδειοδοτημένο ειδικό μονοκλωνικό αντίσωμα idarucizumab. Προς το παρόν, τα DOAC έχουν άδεια μόνο για προφύλαξη από ΦΘΕ μετά από ορθοπεδική χειρουργική επέμβαση, αλλά καθώς αναπτύσσονται περαιτέρω παράγοντες αναστροφής και συσσωρεύονται στοιχεία, η χρήση τους μπορεί κάλλιστα να επεκταθεί για να καλύψει άλλους τύπους χειρουργικών επεμβάσεων.

Οι ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο DVT θα πρέπει να λαμβάνουν διπλή μηχανική χημειοπροφύλαξη με προφύλαξη και είτε χαμηλής μοριακής ή μη κλασματοποιημένης ηπαρίνης. Η προφύλαξη πρέπει ξεκινάει προεγχειρητικά με ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους ή χημειοπροφύλαξη και να συνεχίζεται 28 ημέρες μετά την επέμβαση. Η μετεγχειρητική διάρκεια της προφυλακτικής αγωγής θα πρέπει να συνταγογραφείται βάσει κριτηρίων ACCP υψηλού κινδύνου, συμπεριλαμβανομένων των ασθενών με καρκίνο. Περαιτέρω μελέτες σε ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο ωοθηκών που πληρούν τα από του στόματος αντιπηκτικά άμεσης δράσης και τις κατευθυντήριες οδηγίες για την προφύλαξη από DVT κατά τον γυναικολογικό καρκίνο, είναι σε εξέλιξη.

### **Λειτουργική αποκατάσταση στο σπίτι και μετά το εξιτήριο**

Τα προγράμματα ενισχυμένης αποκατάστασης μετά από χειρουργική επέμβαση (ERAS) είναι ολοκληρωμένα και πολυεπιστημονικά σχέδια φροντίδας που ενσωματώνουν τεκμηριωμένες παρεμβάσεις στην περιεγχειρητική φροντίδα του ασθενούς. Έχουν δημοσιευτεί ορισμένες κατευθυντήριες γραμμές που περιγράφουν τα βασικά στοιχεία ενός προγράμματος ERAS [96]. Η συμμόρφωση με αυτές τις οδηγίες έχει αποδειχθεί ότι βελτιώνει τα περιεγχειρητικά αποτελέσματα [88]. Ένα από τα βασικά στοιχεία μιας επιτυχημένης εφαρμογής οποιουδήποτε προγράμματος ERAS είναι η ικανότητα του ασθενούς όχι μόνο να

αναρρώνει σωματικά από τη χειρουργική επέμβαση αλλά και να επανέρχεται σε πλήρη λειτουργική ικανότητα. Σε αυτό το κεφάλαιο στοχεύουμε να διερευνήσουμε τι σημαίνει λειτουργική ανάκτηση και την πολυπλοκότητα που συνεπάγεται ο ορισμός και η μέτρηση της ανάκτησης.

Ο αντίκτυπος μιας ταχύτερης φυσικής και λειτουργικής μετεγχειρητικής ανάρρωσης, όπως σημειώνεται γενικά στα προγράμματα ERAS, είναι υψίστης σημασίας στο πλαίσιο των καρκινοπαθών. Μετά από χειρουργική επέμβαση καρκίνου, είτε οι επιπλοκές είτε η επακόλουθη αναπηρία από τέτοιες επιπλοκές μπορεί να αποτρέψουν ή να καθυστερήσουν τους ασθενείς από τη λήψη επακόλουθης επικουρικής θεραπείας. Ορισμένα κέντρα έχουν αξιολογήσει την αρχή που είναι γνωστή ως RIOT (επιστροφή στην προβλεπόμενη ογκολογική θεραπεία). Το RIOT έχει δύο στοιχεία: πρώτον, ένα δυαδικό αποτέλεσμα (είτε ο ασθενής ξεκίνησε είτε όχι τις προβλεπόμενες ογκολογικές θεραπείες μετά την επέμβαση) και, δεύτερον, το χρονικό διάστημα μεταξύ της χειρουργικής επέμβασης και της έναρξης τέτοιων θεραπειών. Σε μια μελέτη από τον Aloia και τους συνεργάτες του [326] από το MD Anderson Cancer Center, οι ερευνητές αξιολόγησαν 223 ασθενείς με όγκους του ήπατος που υποβλήθηκαν σε ανοιχτή ηπατεκτομή και 27 ασθενείς που είχαν την ίδια διαδικασία με ελάχιστα επεμβατική χειρουργική επέμβαση (MIS). Διαπίστωσαν ότι το 75% των ασθενών ήταν σε θέση να επιστρέψουν στην προγραμματισμένη ογκολογική θεραπεία και ότι η αδυναμία για RIOT συσχετίστηκε με μικρότερη επιβίωση χωρίς νόσο και συνολική επιβίωση. Αυτή η μελέτη πρότεινε ότι πρέπει να καταβληθούν προσπάθειες για την επιτάχυνση της διαδικασίας ανάρρωσης για ασθενείς που υποβάλλονται σε χειρουργική επέμβαση καρκίνου, προκειμένου να μειωθεί κάθε συμβιβασμός στα ογκολογικά αποτελέσματα. Στη συνέχεια, η ίδια ομάδα πραγματοποίησε αξιολόγηση αυτής της ίδιας αρχής μετά την έναρξη ενός προγράμματος ERAS και σημείωσε ότι μετά την εισαγωγή αυτού του προγράμματος, υπήρξε βελτίωση στο RIOT στο 95% [370]. Στους καρκινοπαθείς, είναι επιτακτική ανάγκη να εστιάσουμε στην ανάπτυξη στρατηγικών που όχι μόνο μειώνουν την αναπηρία των ασθενών αλλά και διατηρούν την επαρκή λειτουργική ικανότητα.

Συμπερασματικά, η λειτουργική αποκατάσταση μετά το χειρουργείο συμβαίνει κυρίως εκτός νοσοκομειακού περιβάλλοντος. Παραμένουν δύο βασικές προκλήσεις: (1) πώς να βελτιωθεί η λειτουργική ανάκαμψη μετά από χειρουργική επέμβαση και (2) πώς να μετρηθεί η λειτουργική αποκατάσταση μετά από χειρουργική επέμβαση με έναν ασθενοκεντρικό τρόπο. Η υποστήριξη μετά την έξοδο του χειρουργείου ασθενούς παραμένει ένας τομέας στον οποίο έχουμε την ευκαιρία να βελτιώσουμε τα προγράμματα ERAS. Η αξιοποίηση της ψηφιακής τεχνολογίας και των πολυμέσων μπορεί να παρέχει νέους και αποτελεσματικούς τρόπους παροχής προτροπών για αυτοφροντίδα (περιπατήσεις, δίαιτα) και παροχή ανατροφοδότησης προσαρμοσμένης στη σοβαρότητα για αυτοδιαχείριση στο σπίτι ή καθοδήγηση σχετικά με το πότε πρέπει να απευθυνθεί η κλινική ομάδα. Προχωρώντας προς τα εμπρός, χρειάζεται

περισσότερη δουλειά για να βελτιώσουμε την ικανότητά μας να μετράμε και να κατανοούμε τη λειτουργική αποκατάσταση μετά από χειρουργική επέμβαση και να χαρτογραφούμε ουσιαστικά τις αποκρίσεις για την καθοδήγηση της αυτοδιαχείρισης ή των κλινικών γιατρών με αλγόριθμους διαχείρισης. Εν τω μεταξύ, όταν εξετάζονται τα εργαλεία ανάκαμψης για τη μέτρηση των εκβάσεων, η επιλογή θα μπορούσε να καθοδηγείται από τα αποτελέσματα που σχετίζονται περισσότερο με όλους τους ενδιαφερόμενους φορείς που εμπλέκονται στην ανάκαμψη του ασθενούς, ελαχιστοποιώντας παράλληλα τον φόρτο απόκρισης του ασθενούς.

## **Μέτρηση Αποτελεσμάτων στο ERAS**

Τα προγράμματα ενισχυμένης αποκατάστασης μετά από χειρουργική επέμβαση (ERAS) είναι πολυεπιστημονικές κλινικές οδοί, που στοχεύουν στη μείωση της μετεγχειρητικής απόκρισης στο στρες, επιταχύνοντας έτσι την ανάρρωση σε χειρουργικούς ασθενείς [88]. Αυτά τα μονοπάτια αναπτύχθηκαν αρχικά με σκοπό τη βελτίωση της ενδονοσοκομειακής αποκατάστασης των ασθενών που υποβλήθηκαν σε χειρουργική επέμβαση παχέος εντέρου [371], αλλά πρόσφατα υπάρχει αυξανόμενο ενδιαφέρον για τη μακροπρόθεσμη ανάρρωση των ασθενών που φροντίζονται σε αυτές τις οδούς. Παραδοσιακά, η επιτυχία του ERAS έχει αξιολογηθεί χρησιμοποιώντας μέτρα κλινικής έκβασης, όπως η διάρκεια παραμονής (LOS), οι επιπλοκές και η επανεισαγωγή, αλλά αυτά τα μέτρα αντικατοπτρίζουν ατελώς την εμπειρία του ασθενούς και την πλήρη λειτουργική ανάκαμψη [372]. Μια βασική αλλαγή παραδείγματος στο πλαίσιο του προγράμματος ERAS είναι η μετάβαση προς μια προσέγγιση με επίκεντρο τον ασθενή για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας. Αυτό το κεφάλαιο στοχεύει να περιγράψει τη μέτρηση των αποτελεσμάτων του ERAS, να διερευνήσει γιατί αυτή η προσέγγιση είναι σημαντική και να συζητήσει διάφορα εργαλεία που περιγράφονται στη βιβλιογραφία που χρησιμοποιούνται για τη μέτρηση της αποτελεσματικότητας του ERAS.

### ***Γιατί Χρειάζεται να Μετράμε τα Αποτελέσματα του ERAS;***

Εφόσον η ανάκαμψη είναι μια τόσο περίπλοκη διαδικασία, γιατί χρειάζεται να μετρήσουμε τα αποτελέσματα του ERAS; Υπάρχουν αρκετοί επιτακτικοί λόγοι για την αξιολόγηση του ERAS και των αποτελεσμάτων του [373]:

1. Μέτρηση της αποτελεσματικότητας: Απόδειξη ότι ένα πρόγραμμα είναι αποτελεσματικό ή, διαφορετικά, είναι ζωτικής σημασίας για τον εντοπισμό περιοχών προς βελτίωση, τη βελτίωση της αποτελεσματικότητας και, συνεπώς, την παροχή στους ασθενείς το μέγιστο δυνατό όφελος από τη διαδικασία.

2. Προσδιορισμός μεταβλητών ή ασυνεπειών στην πράξη: Η συλλογή πληροφοριών σχετικά με την παραλλαγή πρακτικής προσδιορίζει τα προγράμματα ERAS που είναι αποτελεσματικά και εκείνα που είναι λιγότερο. Αυτό δεν είναι μόνο σημαντικό για τη διασφάλιση της ποιότητας της παροχής υπηρεσιών αλλά και για τον εντοπισμό πρακτικών που χρειάζονται ανάπτυξη.
3. Επίδειξη αξίας σε υπάρχοντες και δυνητικούς χρηματοδότες: Τα συστήματα υγειονομικής περίθαλψης βρίσκονται υπό οικονομικούς περιορισμούς παγκοσμίως. Ως εκ τούτου, είναι σημαντικό να αποδειχθεί στους χρηματοδότες και στους διαχειριστές ότι ένα πρόγραμμα λειτουργεί, είναι αποδεκτό από τους ασθενείς και μπορεί να επιτευχθεί με ρεαλιστικό προϋπολογισμό.
4. Προώθηση έρευνας και ανάπτυξης: Η μέτρηση των αποτελεσμάτων διευκολύνει τη βελτιωμένη κατανόηση των μεμονωμένων προγραμμάτων. Η μέτρηση των αποτελεσμάτων του ERAS με σαφείς και αποτελεσματικούς τρόπους μπορεί να εντοπίσει τομείς που απαιτούν περαιτέρω μελέτη, προωθώντας έτσι την πρακτική που βασίζεται σε στοιχεία προς όφελος του συνολικού οφέλους των ασθενών.

Η μέτρηση της ποιότητας της παροχής υγειονομικής περίθαλψης παίζει βασικό ρόλο στις μέρες μας. Οι μετρήσεις ποιότητας, συμπεριλαμβανομένων των επιστροφών, με κίνητρα για την παροχή βέλτιστων υπηρεσιών, γίνονται δημοφιλείς. Ο Donabedian περιέγραψε ένα μοντέλο μετρήσεων ποιότητας, το οποίο έχει γίνει ευρέως αποδεκτό [374]. Αυτό το μοντέλο περιγράφει τρεις κατηγορίες μετρήσεων ποιότητας: δομή, διαδικασία και αποτελέσματα. Τα διαρθρωτικά μέτρα αναφέρονται στην οργανωτική δομή, τους ανθρώπινους πόρους και τα υλικά που απαιτούνται για την παροχή υγειονομικής περίθαλψης. Στο πλαίσιο του ERAS, αυτό θα μπορούσε να ισχύει για τη λειτουργία της ομάδας και τους οργανωτικούς πόρους, για να διασφαλιστεί ότι το ERAS εφαρμόζεται σωστά. Τα μέτρα διαδικασίας αναφέρονται στις ενέργειες που εκτελούνται για την παροχή ή τη λήψη υγειονομικής περίθαλψης, η οποία περιγράφει τη συμμόρφωση με τα στοιχεία ERAS. Η βασική ιδέα είναι ότι τα στοιχεία ERAS λειτουργούν συλλογικά για να μετριάσουν την απόκριση στο χειρουργικό στρες και να διατηρήσουν τη μετεγχειρητική φυσιολογική λειτουργία, βελτιώνοντας έτσι τα μέτρα έκβασης [375].

Είναι σημαντικό να κατανοήσουμε ότι η μέτρηση είναι απλώς ένα μέσο συλλογής πληροφοριών για την υποστήριξη μιας συνεχούς διαδικασίας βελτίωσης των υπηρεσιών. Η μέτρηση δεν πρέπει να θεωρείται από μόνη της ως στόχος ή στόχος, καθώς υπάρχουν ορισμένοι περιορισμοί που πρέπει να ληφθούν υπόψη.

Τα «επιφανειακά αποτελέσματα» μπορεί να είναι πιο σημαντικά από ό,τι το επιτρέπει η τάση των μετρήσεων. Το ERAS βασίζεται σε πολυπαραγοντικές αλληλεπιδράσεις. Η οικοδόμηση σχέσεων μεταξύ διαφορετικών μελών της ομάδας ERAS είναι ένα σημαντικό

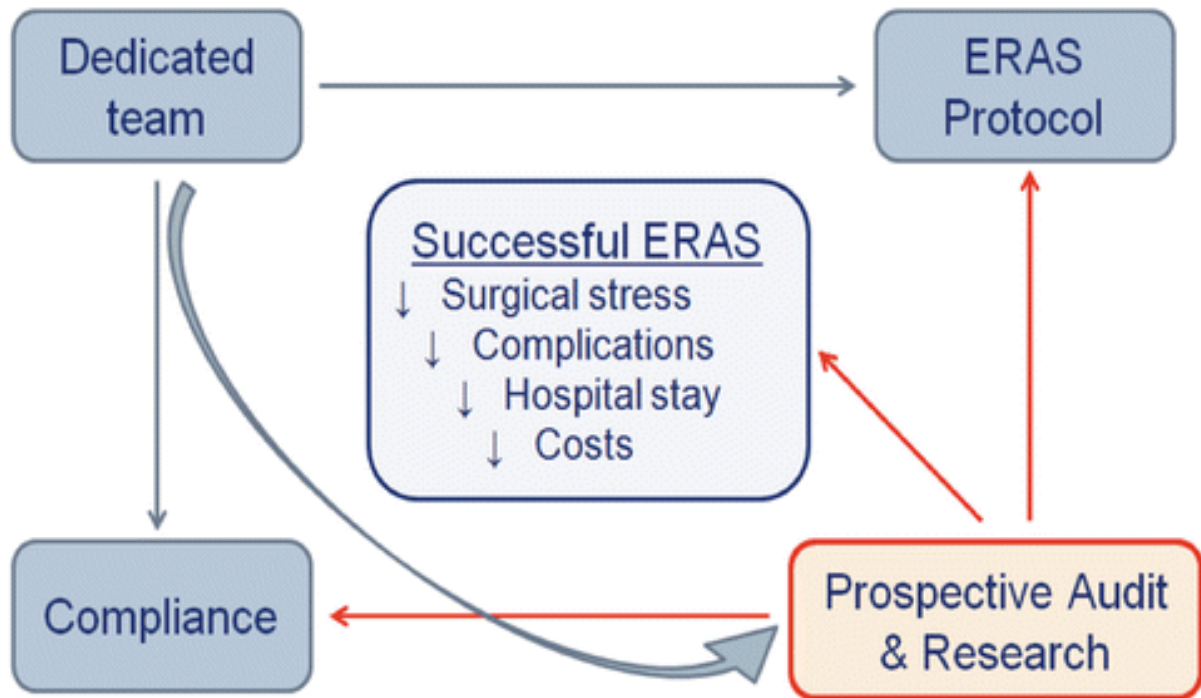
αποτέλεσμα των δραστηριοτήτων που αναλαμβάνονται κατά την εφαρμογή του ERAS, και αυτό μπορεί να είναι δύσκολο να μετρηθεί.

Κατά τη μέτρηση των αποτελεσμάτων του ERAS πρέπει να λαμβάνονται υπόψη διαφορετικές πολιτικές υγειονομικής περίθαλψης και στρατηγικές χρηματοδότησης. Για παράδειγμα, σε ορισμένα συστήματα υγειονομικής περίθαλψης, μπορεί να υπάρχουν οικονομικές κυρώσεις για την πρόωρη έξοδο, οι οποίες εμποδίζουν τους επαγγελματίες υγείας να εξέλθουν πρόωρα τους ασθενείς [150]. Σε αυτήν την περίπτωση, η εστίαση στο LOS μπορεί να παρέχει μια ελλιπή εικόνα του ERAS της αποτελεσματικότητας του προγράμματος.

## **Εισαγωγή των Προγραμμάτων ERAS στην πράξη**

Το πρόγραμμα ERAS είναι ένα πρωτόκολλο βασισμένο σε στοιχεία για την περιεγχειρητική φροντίδα του ασθενούς που υποβάλλεται σε σοβαρή χειρουργική επέμβαση που αναπτύχθηκε από την Εταιρεία ERAS®. Αυτό και παρόμοια προγράμματα βελτιωμένης αποκατάστασης έχουν εφαρμοστεί σε πολλά χειρουργικά τμήματα σε μια μεγάλη ποικιλία ειδικοτήτων με διάφορους βαθμούς επιτυχίας. Το ERAS είναι ένας νέος τρόπος εργασίας που βασίζεται σε ένα τεκμηριωμένο πρόγραμμα πολυτροπικής φροντίδας. Η ERAS έχει επανειλημμένα επιδείξει μείωση της διάρκειας παραμονής στο νοσοκομείο και μείωση των μετεγχειρητικών επιπλοκών μετά από εκλεκτική χειρουργική επέμβαση, η οποία είναι σαφώς μια ελκυστική ιδέα τόσο για τους παρόχους υγειονομικής περίθαλψης όσο και για μεμονωμένους ασθενείς. Ωστόσο, παρά την εκτεταμένη και θετική βάση αποδεικτικών στοιχείων, η τρέχουσα βιβλιογραφία υπογραμμίζει πολλά πιθανά εμπόδια στην εφαρμογή του ERAS.

Εικόνα 10 – Ο κύκλος της επιτυχίας των πρωτοκόλλων ERAS



Ο Henrik Kehlet και η ERAS® Society έχουν δημοσιεύσει πολυάριθμες εργασίες σχετικά με το ERAS και τις πρόδρομες αρχές της ταχείας χειρουργικής από τη δεκαετία του 1990. Σε ένα από τα άρθρα του Kehlet από το 2008 [376], περιέγραψε ποια πίστευε ότι ήταν τα βασικά εμπόδια στην εφαρμογή και αυτά τα εμπόδια είχαν απήχηση σε πολλές ομάδες σε όλο τον κόσμο:

- Έλλειψη διεπιστημονικής συνεργασίας (μεταξύ χειρουργών, αναισθησιολόγων και χειρουργικών νοσοκόμων)
- Έλλειψη επίγνωσης των δεδομένων που βασίζονται σε στοιχεία
- Μη αποδοχή των δημοσιευμένων δεδομένων
- Ανάγκη για περισσότερα δεδομένα
- Έλλειψη πεποίθησης ή αποδοχής από το ίδρυμα
- Εξωτερικά εμπόδια όπως ο χρονικός περιορισμός και η μη διαθεσιμότητα-στοιχεία αποτελέσματος
- Περιβαλλοντικά εμπόδια όπως η ανεπαρκής υποστήριξη προσωπικού και τεχνογνωσία

Ο καθηγητής Kehlet δημοσίευσε για άλλη μια φορά το 2018 [377] και επιβεβαιώνει ότι εξακολουθεί να είναι «μπερδεμένος» για το γιατί το ERAS εξακολουθεί να αποδεικνύεται δύσκολο να εφαρμοστεί και να διατηρηθεί. Προτείνει ότι οι κύριοι λόγοι για αυτό είναι:

- Έλλειψη γνώσεων



- Έλλειψη αποδοχής
- Έλλειψη ικανότητας
- Έλλειψη επιθυμίας αλλαγής
- Έλλειψη κλινικής ηγεσίας

Πολλές ομάδες και τμήματα προσπάθησαν να εφαρμόσουν προγράμματα ERAS τις τελευταίες δύο δεκαετίες—μερικά από τα οποία ήταν επιτυχημένα, αλλά πολλά απέτυχαν να διατηρήσουν το πρόγραμμα [378]. Είναι σαφές ότι πρέπει να υπάρχει μια στέρεη και αυστηρή δομή και θα πρέπει να αναζητηθεί υποστήριξη από την ομάδα διαχείρισης του νοσοκομείου για την παροχή της υποστήριξης που απαιτείται για να διασφαλιστεί ότι η ειδική ομάδα είναι σε θέση να εφαρμόσει με επιτυχία το ERAS.

Οι πρωτοπόρες ομάδες στην υλοποίηση πρωτοκόλλων έχουν δείξει πόσο δύσκολο είναι να εφαρμοστεί ένα πρωτόκολλο και να διατηρηθούν τα αποτελέσματα σε μια μακροπρόθεσμη εργασία. Η επιτυχία και η βιωσιμότητα ενός προγράμματος όπως το ERAS εξαρτάται από τον τρόπο εφαρμογής του στα χειρουργικά τμήματα. Ο σκοπός του Προγράμματος Εφαρμογής ERAS® (EIP) είναι να δώσει στους συμμετέχοντες θεωρητική καθώς και πρακτική γνώση σχετικά με τον τρόπο υλοποίησης και διατήρησης της εργασίας χρησιμοποιώντας τις αρχές του ERAS.

Η ομάδα ERAS μαθαίνει για τη σημασία της ομαδικής εργασίας γύρω από τον ασθενή και τον ρόλο των θεραπειών και των αλληλεπιδράσεών τους που χτίζουν την ιδέα του ERAS. Είναι η βασική κατανόηση ότι κάθε επάγγελμα και κάθε στοιχείο έχει έναν ρόλο να παίξει, τι είναι και πώς επηρεάζει και ταιριάζει στη συνολική διαδικασία φροντίδας. Έτσι η ERAS βοηθά κάθε επαγγελματία να βελτιώσει την ποιότητα της φροντίδας του. Αυτή η γνώση διδάσκεται στις ομάδες και χρησιμοποιούν αυτές τις γνώσεις για να εφαρμόσουν πρακτική που βασίζεται σε στοιχεία και να εκπαιδεύσουν τους ασθενείς και το προσωπικό. Η ομάδα ERAS αναλύει επίσης όλα τα δεδομένα περίθαλψης και παρακολουθεί τις διαδικασίες και τα αποτελέσματα χρησιμοποιώντας το Διαδραστικό Σύστημα συνεχόμενου Ελέγχου ERAS®. Κατά τη διάρκεια της εκπαίδευσης, οι ομάδες θα βιώσουν την αξία της γνώσης των λεπτομερειών της φροντίδας και της χρήσης αυτής της γνώσης για να εξασφαλίσουν τις καλύτερες διαδικασίες φροντίδας.

Η δημιουργία μιας διεπιστημονικής ομάδας ERAS με ισχυρή ηγεσία είναι απαραίτητη για την εφαρμογή του ERAS [379]. Είναι ζωτικής σημασίας να προσελκύσουμε και να εμπλέκουμε άτομα με τοπική ηγεσία και/ή επιρροή για να συμμετάσχουν και να ηγηθούν της εφαρμογής του ERAS. Ο βασικός πυρήνας για μια ομάδα ERAS αποτελείται από έναν ή δύο χειρουργούς, έναν ή δύο αναισθησιολόγους, έναν συντονιστή ERAS (συνήθως μια νοσοκόμα), έναν εκπρόσωπο της διοίκησης του νοσοκομείου και έναν ανώτερο νοσηλεύτη από κάθε κλινικό τομέα (εξωτερικά ιατρεία, υψηλής εξάρτησης μονάδα [HDU]/μετεγχειρητική φροντίδα και η πτέρυγα). Ένας χειρουργός με επιρροή και πλήρη υποστήριξη από τον επικεφαλής του

τμήματος θα πρέπει να ηγείται της ομάδας EIP. Ομοίως, τοποθετημένοι αναισθησιολόγοι θα ήταν στην ομάδα. Ο συντονιστής ERAS είναι υπεύθυνος για την αποτελεσματική και αποδοτική εφαρμογή, η οποία περιλαμβάνει πολλά βασικά στοιχεία, όπως τη δημιουργία τεκμηρίωσης (κλινικές διαδρομές, υλικό εκπαίδευσης ασθενών), τη συλλογή δεδομένων, την εκπαίδευση τόσο για τους ασθενείς όσο και για το νοσηλευτικό προσωπικό, την καθοδήγηση των συναντήσεων της ομάδας ERAS και τη διάδοση Αποτελέσματα. Θα πρέπει να έχουν άμεση πρόσβαση στον επικεφαλής χειρουργό και διευθυντή που επιβλέπει την εφαρμογή του ERAS για να διασφαλιστεί η άμεση ανταπόκριση σε τυχόν αναδυόμενα προβλήματα.

Οι Martin et al. [380] έδειξε ότι η εφαρμογή ενός βελτιωμένου προγράμματος ανάκτησης χωρίς παρακολούθηση αποτελεσμάτων σε πραγματικό χρόνο συχνά αποτυγχάνει. Κατά τη διάρκεια του Προγράμματος Εφαρμογής ERAS®, οι ομάδες αρχίζουν να χρησιμοποιούν το εργαλείο ανάλυσης του διαδραστικού συστήματος ελέγχου ERAS®. Αυτό θα τους επιτρέψει, στις περισσότερες περιπτώσεις για πρώτη φορά, να παρακολουθούν τα δικά τους αποτελέσματα καθώς και την πρακτική φροντίδας πίσω από τα αποτελέσματά τους. Στην εφαρμογή του ERAS, η χρήση του EIAS είναι απαραίτητη. Αυτό επιτρέπει σε όλους να δουν τι πραγματικά συμβαίνει κατά τη διάρκεια των διαδικασιών φροντίδας. Μόνο με αυτή τη διορατικότητα μπορούν να αντιμετωπιστούν οι σωστές αλλαγές που χρειάζονται.

Κατά τη διάρκεια ολόκληρου του EIP, τονίζεται η σημασία της διεπιστημονικής ομαδικής εργασίας, της οργάνωσης υλοποίησης και της τακτικής και συνεχούς αξιολόγησης. Η εστίαση είναι επίσης στην αξία της συνεχούς υποστήριξης από την ομάδα ERAS σε όλους τους συναδέλφους που εκτελούν τη φροντίδα σε καθημερινή βάση. Στο τέλος του EIP διάρκειας 8–10 μηνών, ο στόχος είναι οι συμμετέχοντες των ομάδων ERAS να είναι σε θέση να διατηρήσουν τις νέες πρακτικές στη μακροπρόθεσμη εργασία και να είναι έτοιμοι να κάνουν την επόμενη αλλαγή καθώς προκύψει. . Θα έχουν επίσης αναπτύξει μια ρουτίνα για να επικοινωνούν με τους υπόλοιπους συναδέλφους τους και με την ομάδα διαχείρισης σχετικά με την τρέχουσα κατάσταση της φροντίδας και τα αποτελέσματα που έχουν επιτευχθεί.

Η οργάνωση της εφαρμογής του ERAS απαιτεί σαφή καθορισμό των ρόλων και των στόχων κάθε μέλους της ομάδας. Ο στόχος είναι να χρησιμοποιηθεί μια κοινή γλώσσα για να διασφαλιστεί η επιτυχής εφαρμογή πέρα από τα παραδοσιακά νοσηλευτικά και ιατρικά όρια. Οι συναντήσεις θα πρέπει να πραγματοποιούνται σε τακτική βάση, αρχικά κάθε εβδομάδα και στη συνέχεια τουλάχιστον μία φορά το μήνα, με υποχρεωτική παρουσία όλων των μελών της ομάδας ERAS, ιδιαίτερα κατά τη διάρκεια της υλοποίησης.

Τα πρωτόκολλα ERAS έχουν δημιουργηθεί με βάση την τεκμηριωμένη πρακτική, όπως αναθεωρήθηκε και ενημερώθηκε από τις ομάδες κατευθυντήριων γραμμών της ERAS® Society. Κατά τη διάρκεια του EIP, οι κλινικοί εμπειρογνώμονες στο ERAS που εκπαιδεύουν τις ομάδες μοιράζονται τις δικές τους καθημερινές εμπειρίες με ομάδες αρχαρίων κατά τη διάρκεια και ενδιάμεσα των σεμιναρίων. Πρακτικά θέματα όπως η οργάνωση προεγχειρητικών

πληροφοριών, η διαχείριση υγρών ή η συλλογή δεδομένων απαιτούν τη συνεργασία διαφορετικών ενδιαφερομένων και απαιτούν αναθεώρηση της λειτουργικότητας της ομάδας. Η εφαρμογή του ERAS μπορεί συχνά να δημιουργήσει ανάγκη για αναδιοργάνωση της νοσηλευτικής περίθαλψης σε ένα τμήμα κατά την εισαγωγή νέων χαρακτηριστικών, όπως η καθημερινή ζύγιση ασθενών ή η βοήθεια τους να επιτύχουν τους απαιτούμενους στόχους κινητοποίησης.

Η εφαρμογή του ERAS έχει τεράστιο θετικό αντίκτυπο στα αποτελέσματα για τους ασθενείς και στο κόστος περίθαλψης. Αυτή είναι μια πραγματική κατάσταση win (ασθενείς)-win (φροντιστές)-win (πάροχοι υγειονομικής περίθαλψης) [381]. Η εφαρμογή ενός προγράμματος ERAS διευκολύνεται από μια σταθερή και αυστηρή δομή. Η κατασκευή μιας ειδικής τοπικής ομάδας ERAS, που υποστηρίζεται από τη διοικητική ιεραρχία του νοσοκομείου, δίνει τη δυνατότητα στον απαραίτητο οργανισμό να εφαρμόσει το πρωτόκολλο, να διατηρήσει και να αναπτύξει περαιτέρω το ERAS σε τοπικό επίπεδο. Η χρήση των δεδομένων που συλλέγονται και αναλύονται καθιστά δυνατή τη στόχευση βελτιώσεων εκεί που χρειάζεται για να βελτιωθεί η ποιότητα της περίθαλψης των ασθενών. Η εφαρμογή αυτών των στοιχείων εγγυάται την επιτυχή εφαρμογή ενός προγράμματος ERAS.

# ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

## Σκοπός της μελέτης

Τα πρωτόκολλα ενισχυμένης αποκατάστασης μετά από χειρουργική επέμβαση (ERAS) έχουν αναπτυχθεί την τελευταία δεκαετία ως βασισμένες σε στοιχεία, με επίκεντρο τον ασθενή, και αποτελούν πολυπαραγοντικές και πολυεπιστημονικές περιεγχειρητικές κλινικές μεθόδους που στοχεύουν στη βελτιστοποίηση της μεταβολικής περιεγχειρητικής απόκρισης και στην ελαχιστοποίηση της απόκρισης του χειρουργικού στρες για την επιτάχυνση της μετεγχειρητικής αποκατάστασης [5]. Η εισαγωγή των πρωτοκόλλων ERAS χρονολογείται από τις αρχές της δεκαετίας του 2000, αρχικά στη χειρουργική του παχέος εντέρου και έχει πλέον εισαχθεί με επιτυχία σε πολλές ειδικότητες, συμπεριλαμβανομένης της Γυναικολογικής Ογκολογίας, με κατευθυντήριες οδηγίες που δημοσιεύθηκαν για πρώτη φορά από το 2016 [382] και στη συνέχεια ενημερώθηκαν το 2019 [96] και 2023 [158].

Κάθε χρόνο περισσότερες από 1.000.000 γυναίκες παγκοσμίως αναπτύσσουν μια γυναικολογική κακοήθεια. Η κύρια θεραπεία περιλαμβάνει χειρουργική επέμβαση. Οι πρόσφατα δημοσιευμένες κατευθυντήριες οδηγίες των πρωτοκόλλων ERAS έχουν ενσωματώσει βασισμένες-σε-ενδείξεις στοιχεία περιεγχειρητικές αρχές και οδηγίες για τη γυναικολογική ογκολογική χειρουργική [158]. Η συνεπής υιοθέτηση αυτών των αρχών ήταν περιορισμένη και μέχρι σήμερα λίγα κέντρα πραγματοποιούν συνεχή βελτίωση της ποιότητας για να εξασφαλίσουν αξιόπιστη συμμόρφωση με τις συστάσεις της ERAS [158]. Οι μελέτες του ERAS που περιελάμβαναν γυναικολογική ογκολογική χειρουργική αφορούσαν στο παρελθόν μόνο μεμονωμένα ακαδημαϊκά κέντρα και έχουν δείξει αντικρουόμενα αποτελέσματα σχετικά με την αποτελεσματικότητα του ERAS στη μείωση της διάρκειας παραμονής, των επιπλοκών και του κόστους [383]. Αυτά τα πρωτόκολλα αποτελούνται από έναν συνδυασμό στοιχείων περιεγχειρητικής φροντίδας (π.χ. ενδεδειγμένη ενημέρωση, αποφυγή προεγχειρητικής νηστείας, αποφυγή οπιοειδών, πρόωμη κινητοποίηση και έναρξη μετεγχειρητικής δίαιτας, αποφυγή παροχετεύσεων) που όταν εφαρμόζονται μαζί μειώνουν τις μετεγχειρητικές επιπλοκές, τη διάρκεια της νοσηλείας, καθώς και το σχετικό κόστος υγειονομικής περίθαλψης [384]. Μία από τις βασικές αρχές των πρωτοκόλλων ERAS είναι η πολυπαραγοντική αναλγησία με σκοπό την αποφυγή της χρήσης ενδοφλέβιων η από του στόματος οπιοειδών, χρησιμοποιώντας έναν συνδυασμό φαρμάκων και προσεγγίσεων (π.χ. ακεταμινοφαίνη, ΜΣΑΦ, επισκληρίδιος/ραχιαία, περιφερειακός αποκλεισμός, διήθηση τραύματος) για την αποφυγή παρενεργειών που σχετίζονται με τα οπιοειδή (π.χ. ναυτία, έμετος, ειλεός, αναπνευστική καταστολή) [310].

Σκοπός της μελέτης μας ήταν η σύγκριση και αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας της χρήσης των πρωτοκόλλων ERAS στη γυναικολογική ογκολογία σε σχέση με τα «παραδοσιακά» περιεγχειρητικά πρωτόκολλα. Τα κύρια αποτελέσματα ήταν η διάρκεια παραμονής στο νοσοκομείο (LOS), οι επανεισαγωγές και τα ποσοστά επιπλοκών.

Δευτερευόντως, μεταξύ άλλων παραγόντων, στην ομάδα ERAS, αναλύθηκαν επίσης τα ποσοστά κινητοποίησης, τα επίπεδα πόνου και η ναυτία αφότου οι ασθενείς χωρίστηκαν σε ομάδες αναλόγως με το αν έλαβαν επισκληρίδιο ή όχι.

## Υλικά και μέθοδοι

Διεξήγαμε μια προοπτική μελέτη κοόρτης, συμπεριλαμβάνοντας ασθενείς που υποβλήθηκαν σε λαπαροτομία για ύποπτη ή διαγνωσμένη γυναικολογική κακοήθεια και αντιμετωπίστηκαν σύμφωνα με το περιεγχειρητικό πρωτόκολλο του τμήματος ERAS. Προκειμένου να αξιολογηθεί η αποτελεσματικότητα των πρωτοκόλλων ERAS, διενεργήθηκε αναδρομική συλλογή δεδομένων από γυναίκες που χειρουργήθηκαν πριν από την εφαρμογή των πρωτοκόλλων ERAS για την ίδια ένδειξη. Η μελέτη πραγματοποιήθηκε στο Τμήμα Γυναικολογικής Ογκολογίας του Μαιευτικού και Γυναικολογικού Τμήματος του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Αλεξάνδρα στην Αθήνα μεταξύ Ιανουαρίου 2020 και Δεκεμβρίου 2021. Η μελέτη εγκρίθηκε από το θεσμικό επιστημονικό συμβούλιο του νοσοκομείου στις 30-10-2019 (αρ. 776 /07-10-2019). Η μελέτη διεξήχθη σύμφωνα με τη λίστα κριτηρίων ελέγχου ReCOvER, σύμφωνα με τις συστάσεις της Εταιρείας ERAS® [6].

Όλοι οι γυναικολογικοί ογκολογικοί ασθενείς που υποβλήθηκαν σε εκλεκτική ανοιχτή (λαπαροτομία) προσέγγιση θεωρήθηκαν υποψήφιοι. Όπως συνιστάται από το ERAS, συμπεριλήφθηκαν όλοι οι ασθενείς, χωρίς συγκεκριμένα κριτήρια ένταξης ή αποκλεισμού. Η γραπτή συγκατάθεση υπογράφηκε κατά τη στιγμή της προεγχειρητικής αξιολόγησης. Όλοι οι ασθενείς αντιμετωπίστηκαν με ένα κοινό περιεγχειρητικό πρωτόκολλο ERAS 18 στοιχείων (Πίνακας 2).

Πίνακας 2 – Το πρωτόκολλο ERAS

Στοιχεία πρωτοκόλλου	Επεξήγηση
Προεγχειρητική ενημέρωση	Ενημέρωση, εκπαίδευση, διατροφική υποστήριξη, σύσταση διακοπής καπνίσματος
Αποφυγή προετοιμασίας εντέρου	Χαμηλός υποκλεισμός, το βράδυ προ του χειρουργείου
Φόρτιση με από του στόματος υδατάνθρακες	Αποφυγή νηστείας, φόρτιση με διαυγή υγρά πλούσια σε υδατάνθρακες 6 και 3 ώρες πρό του χειρουργείου
Αποφυγή ηρεμιστικών μακράς δράσης	Αποφυγή ηρεμιστικών μακράς δράσης το βράδυ πριν από το χειρουργείο
Θρομβοπροφύλαξη	Προφυλακτική δόση ηπαρίνης χαμηλού μοριακού βάρους το βράδυ προ του χειρουργείου
Αντιβιοτική προφύλαξη	Χορήγηση ενδοφλεβίων αντιβιοτικών εντός 60 λεπτών από την έναρξη της χειρουργικής επέμβασης
Προφύλαξη από ναυτία και έμετο	Πολυπαραγοντική στρατηγική: Dexamethasone και ondansetron κατά την εισαγωγή στην αναισθησία και droperidol στο τέλος της επέμβασης
Αποφυγή χρήσης οπιοειδών	Αποφυγή χορήγησης οπιοειδών στην συστηματική κυκλοφορία (ενδοφλεβίως, από το στόμα, ενδομυϊκά)
Ενεργητική θέρμανση	Θερμοκουβέρτα, θερμαινόμενο στρώμα

Αποφυγή ρινογαστρικού σωλήνα	Αποφυγή ρινογαστρικού σωλήνα ή αφαίρεσή του στο τέλος της διαδικασίας
Αποφυγή παροχετεύσεων	Αποφυγή χρήσης κοιλιακών παροχετεύσεων
Αφαίρεση του ουροκαθετήρα την ΜΤΧΗ* 1	Αφαίρεση του ουροκαθετήρα την ΜΤΧΗ 1
Διέγερση της κινητικότητας του εντέρου	Λακτουλόζη, Τσίχλα ή/και καφές από την ΜΤΧΗ 1
Άμεση διακοπή της ενδοφλέβιας χορήγησης υγρών	Τερματισμός ενδοφλέβιας χορήγησης υγρών την ΜΤΧΗ 1. IV υγρά στα 40-60 mL/h μετεγχειρητικά για 12 ώρες, IV υγρά bolus 250-500 ml εάν η παραγωγή ούρων <0,5 mL/kg/h, ο IV καθετήρας κλειδώνει όταν ο ασθενής ανέχεται 500 ml πόσιμα υγρά σε διάρκεια 2 ωρών.
Πρόωρη σίτιση 0 ΜΤΧ	Από του στόματος υγρή ή ελαφριά δίαιτα την ημέρα της επέμβασης (300 kcal/ημέρα) και ελαφριά ή κανονική δίαιτα την επόμενη μέρα (600 kcal/ημέρα)
Πρόωρη σίτιση 1 ΜΤΧ	
Πρόωρη Κινητοποίηση	Ενεργή κινητοποίηση την ημέρα της επιχείρησης (ΜΤΧΗ 0). Στόχος ο ασθενής να καθίσει σε μια καρέκλα για τουλάχιστον 1 ώρα και να κάνει μια μικρή βόλτα στο δωμάτιο.
Παρακολούθηση 30 ημερών	Παρακολούθηση εξωτερικών ασθενών για διάρκεια 30 ημερών μετεγχειρητικά
*ΜΤΧΗ – μετεγχειρητική ημέρα	

Σε όλους τους ασθενείς παρασχέθηκαν εκπαιδευτικά και ενημερωτικά φυλλάδια σχετικά με την έκταση της επέμβασης και την περιεγχειρητική περίοδο προκειμένου να εμπλακούν στη φροντίδα τους. Δόθηκαν επίσης διατροφικές συστάσεις για δίαιτα υψηλής πρωτεΐνης. Την προηγούμενη ημέρα της επέμβασης, οι ασθενείς εισήχθησαν για προεγχειρητική προετοιμασία και χορηγήθηκε ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους (LMWH) 12 ώρες πριν από το χειρουργείο. Χορηγήθηκε ένα πρωκτικό κλύσμα το βράδυ πριν από την επέμβαση. Η ελαφριά στερεά δίαιτα διατηρήθηκε μέχρι το βράδυ πριν από την επέμβαση και δόθηκε από του στόματος φόρτωση υδατανθράκων 6 και 3 ώρες πριν από την έναρξη της αναισθησίας.

Στην αίθουσα της αναισθησίας, η ενεργητική θέρμανση ξεκίνησε κατά την άφιξη στο δωμάτιο, χορηγήθηκαν ενδοφλέβια αντιβιοτικά εντός 60 λεπτών από την τομή του δέρματος και ακολουθήθηκε το πρωτόκολλο αναισθησίας ERAS κατά την επέμβαση. Διεγχειρητικά, σε χειρουργικές επεμβάσεις χαμηλής έως μέσης πολυπλοκότητας, ο στόχος για ενδοφλέβια (IV) χορήγηση υγρών ήταν 10-15 mL/kg/h. Σε διαδικασίες υψηλής πολυπλοκότητας, ακολουθήθηκε θεραπεία με υγρά με στόχο τη χρήση παρακολούθησης καρδιακής παροχής (FloTrac/Vigileo). Όλοι οι ασθενείς αποσωληνώθηκαν στο τέλος της επέμβασης και ο ρινογαστρικός σωλήνας (NGT) αφαιρέθηκε πριν από την αποσωλήνωση.

Μετεγχειρητικά, όλοι οι ασθενείς εισήχθησαν στη μονάδα αυξημένης μετεγχειρητικής φροντίδας (HDU) και μεταφέρθηκαν στην πτέρυγα στην 1<sup>η</sup> μετεγχειρητική ημέρα (ΜΤΧΗ). Η ενεργή κινητοποίηση και η έναρξη διαίτας με στερεά ξεκίνησαν την ΜΤΧΗ 0, με στόχο να σταματήσουν τα ενδοφλέβια υγρά την ΜΤΧΗ 1. Τα κριτήρια για εξιτήριο από το νοσοκομείο πληρούταν όταν οι ασθενείς ήταν επαρκώς κινητοποιημένοι, ανέχονταν την από του στόματος δίαιτα και διαχειρίζονταν τον μετεγχειρητικό πόνο με από του στόματος αναλγητικούς παράγοντες.

Για τη σύγκριση της αποτελεσματικότητας των πρωτοκόλλων ERAS, συλλέχθηκαν δεδομένα από γυναίκες με που χειρουργήθηκαν στο τμήμα γυναικολογικής ογκολογίας του νοσοκομείου με ίδια κριτήρια ένταξης. Για την σύγκριση της περιεγχειρητικής φροντίδας κάθε στοιχείο από το προκαθορισμένο πρωτόκολλο ERAS συγκρίθηκε ξεχωριστά και συνολικά για κάθε μια από τις ασθενείς και από τις δυο ομάδες.

Τα κύρια αποτελέσματα της μελέτης ήταν η συνολική παραμονή στο νοσοκομείο, τα ποσοστά επιπλοκών, τα ποσοστά επανεισαγωγής, επανεπέμβασης και θνητότητας εντός 30 ημερών από την επέμβαση. Δευτερεύοντα αποτελέσματα ήταν η συμμόρφωση με το πρωτόκολλο ERAS, τα ποσοστά και οι δόσεις συστηματικών οπιοειδών μετεγχειρητικά, ο χρόνος μέχρι την πρώτη φύσα μετά το χειρουργείο και η ναυτία την ημέρα του χειρουργείου. Ταξινομήσαμε τις περιεγχειρητικές επιπλοκές χρησιμοποιώντας το σύστημα ταξινόμησης Clavien-Dindo [385] και χαρακτηρίσαμε τη χειρουργική πολυπλοκότητα όπως περιγράφεται από τους Aletti et al. [386].

## Στατιστική ανάλυση

Οι ποσοτικές μεταβλητές εκφράστηκαν ως μέσος όρος (τυπική απόκλιση) ή ως διάμεσος (διατεταρτημοριακό εύρος). Οι ποιοτικές μεταβλητές εκφράστηκαν ως απόλυτες και σχετικές συχνότητες. Για τη σύγκριση των αναλογιών χρησιμοποιήθηκαν τα τεστ chi-square και Fisher's exact. Εάν η υπόθεση της κανονικότητας ικανοποιούνταν για τη σύγκριση των μέσων μεταξύ δύο ομάδων, χρησιμοποιήθηκαν τα τεστ t-student. Το τεστ Mann-Whitney χρησιμοποιήθηκε για τη σύγκριση συνεχών μεταβλητών μεταξύ δύο ομάδων όταν η κατανομή δεν ήταν κανονική. Η ανάλυση λογιστικής παλινδρόμησης χρησιμοποιήθηκε για να βρεθούν ανεξάρτητοι παράγοντες που σχετίζονται με επιπλοκές, επανεισαγωγή και κινητοποίηση την ημέρα του χειρουργείου. Ως ανεξάρτητες μεταβλητές χρησιμοποιήθηκαν η ηλικία, ο ΔΜΣ, η κατηγορία ASA (American Society of Anesthesiologists score), η βαθμολογία χειρουργικής πολυπλοκότητας κατά Aletti, και η βαθμολογία επιπλοκών κατά Clavien-Dindo. Οι προσαρμοσμένες αναλογίες πιθανοτήτων (OR) με διαστήματα εμπιστοσύνης 95% (95% CI) υπολογίστηκαν από τα αποτελέσματα των αναλύσεων λογιστικής παλινδρόμησης. Όλες οι αναφερόμενες τιμές p είναι δύο ουρών. Η στατιστική σημασία ορίστηκε στο  $p < 0,05$  και οι αναλύσεις διεξήχθησαν χρησιμοποιώντας στατιστικό λογισμικό SPSS (έκδοση 22,0).

## Αποτελέσματα

Μεταξύ Ιανουαρίου 2020 και Δεκεμβρίου 2022, συνολικά 287 ασθενείς υποβλήθηκαν σε λαπαροτομία για ύποπτη ή επιβεβαιωμένη γυναικολογική κακοήθεια στο τμήμα μας και αντιμετωπίστηκαν σύμφωνα με τα πρωτόκολλα ERAS. Επιπλέον συλλέχθηκαν αναδρομικά δεδομένα από 300 ασθενείς που χειρουργήθηκαν ακριβώς πριν από την έναρξη των



πρωτοκόλλων ERAS με ίδια κριτήρια ένταξης. Τα δημογραφικά στοιχεία των ασθενών ήταν παρόμοια. Άλλες συννοσηρότητες ασθενών καθώς και η κατηγορία ASA τους ήταν μη στατιστικά σημαντικές (Πίνακας 3) μεταξύ των δύο ομάδων. Ο συχνότερος τύπος κακοήθειας ήταν ο καρκίνος των ωθηκών και του ενδομητρίου. Η χειρουργική πολυπλοκότητα (βαθμολογία Aletti) ήταν παρόμοια μεταξύ των δύο ομάδων και δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των χαρακτηριστικών του όγκου (Πίνακας 3).

Πίνακας 3 – Δημογραφικά και κλινικά στοιχεία των ασθενών

	Pre-ERAS (n= 300)	ERAS (n= 287)	<i>p value</i>
Ηλικία, median (IQR)	62 (54-68)	62 (55-69)	0.506
ΔΜΣ (kg/m <sup>2</sup> ), mean (SD)	29.2 (4.8)	30.5 (6.25)	0.004
ASA score			0.092
1-2	214	230	
3-4	86	57	
<i>Τύπος καρκίνου</i>			0.151
Ωοθηκών	108 (36%)	112 (39%)	
Ενδομητρίου	112 (37.3%)	96 (33.4%)	
Μήτρας	16 (5.3%)	11 (3.8%)	
Τραχήλου	15 (5%)	19 (6.6%)	
Borderline	7 (2.3%)	8 (2.8%)	
Άλλος τύπος	3 (1%)	2 (0.7%)	
Καλοήθειες	39 (13%)	39 (13.6%)	
<i>Χειρουργική πολυπλοκότητα (Aletti score)</i>			0.333
Χαμηλή (≤3)	209 (69.7%)	183 (63.8%)	0.158
Ενδιάμεση (4-7)	86 (28.6%)	101 (35.1%)	0.384
Υψηλή (≥8)	5 (1.7%)	3 (1.1%)	0.332
IQR - Interquartile range, SD - Standard deviation			

## Συμμόρφωση στο πρωτόκολλο ERAS

Η συμμόρφωση σε 18 διαφορετικά στοιχεία του πρωτοκόλλου ERAS αναλύθηκε μεταξύ των δύο ομάδων. Η μέση συμμόρφωση στα στοιχεία του πρωτοκόλλου ήταν υψηλότερη για τους ασθενείς που ακολούθησαν το πρωτόκολλο σχετικά με την ομάδα των ασθενών που δεν αντιμετωπίστηκαν με τα προηγούμενα «παραδοσιακά» περιεγχειρητικά πρωτόκολλα (21.2% προ-ERAS έναντι 85.1% ERAS). Σημαντικές διαφορές μεταξύ των δυο περιόδων πριν και μετά την έναρξη της εφαρμογής των πρωτοκόλλων ERAS σε όλα τα σημεία της περιεγχειρητικής φροντίδας εκτός από την θρομβοπροφύλαξη προεγχειρητικά με ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους και τη χρήση αντιβιοτικών πριν από την έναρξη της

χειρουργικής επέμβασης. Σε όλα τα άλλα 16 σημεία ελέγχου του πρωτοκόλλου υπάρχει σημαντική διαφορά μεταξύ των δυο ομάδων (Πίνακας 4).

Πίνακας 4 – Συμμόρφωση στο πρωτόκολλο ERAS

	Pre-ERAS (N=300)	ERAS (N=287)	p value
	N (%)	N (%)	
<b>Προεγχειρητικά</b>			
Προεγχειρητική ενημέρωση	0 (0.0)	267 (94.0)	<0.001
Αποφυγή προετοιμασίας εντέρου	5 (1.7)	256 (89.2)	<0.001
Φόρτιση με υδατάνθρακες	0 (0.0)	277 (96.5)	<0.001
Αποφυγή ηρεμιστικών μακράς δράσης	9 (3.0)	282 (98.3)	<0.001
Θρομβοπροφύλαξη	300 (100.0)	287 (100.0)	1
Αντιβιοτική προφύλαξη	300 (100.0)	287 (100.0)	1
Προφύλαξη για ναυτία/έμετο	0 (0.0)	287 (100.0)	<0.001
<b>Διεγχειρητικά</b>			
Αποφυγή οπιοειδών	0 (0.0)	137 (47.7)	<0.001
Χρήση καλυμμάτων θερμού αέρα	236 (78.7)	287 (100.0)	<0.001
Αποφυγή ρινογαστρικού σωλήνα	37 (12.3)	283 (98.6)	<0.001
Αποφυγή παροχέτευσης	0 (0.0)	59 (22.5)	<0.001
<b>Μετεγχειρητικά</b>			
Αφαίρεση του ουροκαθετήρα την 1 <sup>η</sup> MTX	0 (0.0)	81 (57.1)	<0.001
Εντεροκινητικά	0 (0.0)	106 (93.3)	<0.001
Διακοπή των ενδοφλεβίων υγρών την 1 <sup>η</sup> MTX	11 (3.6)	98 (79.1)	<0.001
Δίαιτα την 0 <sup>η</sup> MTX με 300 θερμίδες	0 (0.0)	108 (89.9)	<0.001
Δίαιτα την 1 <sup>η</sup> MTX με 600 θερμίδες	0 (0.0)	115 (97.9)	<0.001
Κινητοποίηση την 0 <sup>η</sup> MTX	13 (4.4)	223 (77.7)	<0.001
Επανελέγχος στις 30 ημέρες	(78.6)	264 (91.9)	0.016
ERAS σκόρ (%)	21.2%	85.1	<0.001

## Μετεγχειρητικά αποτελέσματα

Στην ομάδα ERAS παρατηρήθηκε σημαντική μείωση της παραμονής στο νοσοκομείο κατά 1.64 ημέρες (διάμεση 5.5 έναντι 4 ημέρες, μέση 5.99 έναντι 4.35,  $p < 0.001$ ) έναντι της ομάδας ελέγχου. Με την εφαρμογή του πολυπαραγοντικού πρωτοκόλλου μετεγχειρητικής αναλγησίας μειώθηκε επίσης η συστηματική χρήση (100% των ασθενών στη ομάδα pre-ERAS και 53.3% στην ομάδα ERAS έλαβαν οπιοειδή συστηματικά,  $p < 0.001$ ) και η απαιτούμενες δόσεις των οπιοειδών για τη διατήρηση της μετεγχειρητικού πόνου (45.12 mg έναντι 28.05 mg σε ανάλογα μορφίνης,  $p < 0.001$ ). Επίσης, παρατηρήθηκε σημαντική μείωση στις περιπτώσεις ναυτίας την πρώτη μετεγχειρητική ημέρα στην ομάδα ERAS (54.3% έναντι 25.7%,  $p < 0.001$ ). Αντίστοιχα, οι ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν μετεγχειρητικά με το πρωτόκολλο ERAS πέρασαν αέρια σημαντικά νωρίτερα από τους ασθενείς της ομάδας pre-ERAS (διάμεση τιμή, 2 έναντι 3 ημερών,  $p < 0.001$ ).

Όσον αφορά τις συνολικές μετεγχειρητικές επιπλοκές, παρατηρήθηκε σημαντική μείωση κατά 16.7% ( $p < 0.001$ ). Αναλύοντας τις επιπλοκές σε σοβαρές (III-V) και μη (I-II) βάσει της κατηγοριοποίησης Clavien-Dindo, παρατηρήθηκε σημαντική μείωση των μη σοβαρών

επιπλοκών (48.3% έναντι 35.2%,  $p < 0.001$ ) και μια τάση μείωσης των σοβαρών επιπλοκών (6.7% έναντι 3.1%,  $p < 0.078$ ) (Πίνακας 6). Όσον αφορά τα ποσοστά επανεισαγωγών, επανεπέμβασης και θνησιμότητας υπήρξε μια μη στατιστικά σημαντική τάση μείωσης στην ομάδα ERAS σχετικά με την ομάδα ελέγχου. Πιο συγκεκριμένα, στην ομάδα ERAS 2 ασθενείς επέστρεψαν στο χειρουργείο (μια ασθενής λόγω μετεγχειρητικής λοίμωξης στο τραύμα και μια λόγω διαφυγής στην αναστόμωση) ενώ 7 ασθενείς στην ομάδα ελέγχου (5 ασθενείς λόγω διαφυγής από το γαστρεντερικό και 2 ασθενείς λόγω μετεγχειρητικής αιμορραγίας).

**Πίνακας 6 – Μετεγχειρητικά αποτελέσματα**

	Pre-ERAS (n= 300)	ERAS (n= 287)	<i>p value</i>
Νοσηλεία, ημέρες			
Διάμεση (IQR)	5.5 (5-6)	4 (4-5)	<0.001
Μέση (SD)	5.99 (2.97)	4.35 (1.48)	<0.001
Μέση συνολική μετεγχειρητική δόση οπιοειδών (ανάλογα μορφίνης, mg) (SD)	45.12 (29.9)	28.05 (30.47)	<0.001
Ναυτία την 1 MTX	163 (54.3%)	74 (25,7%)	<0.001
MTX ημέρα, αέρια από το έντερο (IQR)	3 (2 – 3)	2 (1 – 2)	<0.001
Επιπλοκές τις πρώτες 30 ημέρες (Clavien Dindo System)			
Όλες	165 (55%)	110 (38.3%)	<0.001
I-II	145 (48.3)	101 (35.2%)	<0.001
III-IV	20 (6.7%)	9 (3.1%)	0.078
Επανεπέμβαση	7 (2.3%)	2 (0.6%)	0.065
Επανεισαγωγή	20 (6.6%)	15 (5.2)	0.461
Θνητότητα	2 (0.7%)	0 (0%)	0.166
MTX - Μετεγχειρητική ημέρα, SD - Standard deviation, IQR - Interquartile range			

## Συζήτηση

### Περίληψη των κύριων αποτελεσμάτων

Στη μελέτη μας, δείξαμε ότι η εφαρμογή των πρωτοκόλλων ERAS στην γυναικολογική ογκολογία προσέφερε σημαντική μείωση στο χρόνο νοσηλείας των ασθενών και ταυτόχρονα σημαντική μείωση στα ποσοστά μετεγχειρητικών επιπλοκών. Επιπλέον η εφαρμογή του

ERAS έδειξε μια τάση βελτίωσης τα ποσοστά επανεισαγωγών και επανεπέμβασης χωρίς να επηρεάζει την μετεγχειρητική θνητότητα.

Παρά τις αποδεδειγμένες βελτιώσεις στη συμμόρφωση, υπήρξαν αξιοσημείωτοι τομείς όπου η συμμόρφωση υστερούσε στη μελέτη μας. Η αποφυγή χρήσης παροχετεύσεων κοιλίας, η αποφυγή συστηματικών οπιοειδών και τη αφαίρεση του ουροκαθετήρα την 1<sup>η</sup> ΜΤΧ ημέρα απέδειξαν χαμηλή συμμόρφωση μετά την εφαρμογή του πρωτοκόλλου. Δεδομένου ότι η οξυδέρκεια των κλινικών ιατρών εξακολουθεί να αποτελεί ουσιαστικό μέρος των προγραμμάτων ERAS, είναι πιο πιθανό η συμμόρφωση με αυτά τα συγκεκριμένα στοιχεία να μην ενδείκνυται για κάθε ασθενή παρά να διαφωνεί από την πλευρά του θεράποντος κλινικού ιατρού. Επομένως, δεν προκαλεί έκπληξη το γεγονός ότι δεν έχουν τεθεί καθορισμένοι στόχοι συμμόρφωσης για μεμονωμένα στοιχεία ERAS. Έχουν γίνει συσχετίσεις που καταδεικνύουν βελτιωμένα αποτελέσματα ασθενών με αυξημένη συμμόρφωση, ωστόσο, η ίδια η συμμόρφωση μπορεί επίσης να αποτελέσει υποκατάστατο δείκτη για την ευημερία του ασθενούς. Καθώς το ERAS καθίσταται πρότυπο φροντίδας σε όλη τη χειρουργική επέμβαση, θα είναι απαραίτητη μελλοντική έρευνα για τον καθορισμό τεκμηριωμένων στόχων εντός κάθε στοιχείου φροντίδας και όχι γενικών ιδανικών.

Μέσω της εφαρμογής των στοιχείων φροντίδας ERAS στη γυναικολογική ογκολογία μπορέσαμε να επιτύχουμε σημαντική μείωση του μετεγχειρητικού χρόνου νοσηλείας καθώς και των ενδονοσοκομειακών επιπλοκών με ταυτόχρονη τάση μείωσης του ποσοστού επανεισαγωγής.

Μια πρόσφατη μελέτη των Bergstrom et al. δεν παρουσίασε καμία βελτίωση στο χρόνο νοσηλείας μετά την εφαρμογή του ERAS, αλλά σημείωσε σημαντική μείωση στη χρήση οπιοειδών σε γυναικολογικούς ογκολογικούς ασθενείς[387]. Υπάρχουν μερικές σημαντικές διαφορές μεταξύ της μελέτης μας και της δικής τους που μπορεί να εξηγούν τη διαφορά στα αποτελέσματα. Χρησιμοποιώντας ένα δομημένο πρόγραμμα εφαρμογής και μαζί με μηνιαίους ελέγχους συμμόρφωσης, εξασφαλίσαμε ότι σε ένα σύστημα υγείας μπορέσαμε να βελτιώσουμε τη συμμόρφωση σε πάνω από το 50% των στοιχείων του πρωτοκόλλου ERAS. Οι Bergstrom et al. σημείωσε επίσης σημαντική βελτίωση στο χρόνο νοσηλείας σε μια υποομάδα με υψηλότερη συμμόρφωση με τα στοιχεία ERAS.

Το ERAS ενσωματώνει πολλαπλές παρεμβάσεις στη φροντίδα του ασθενούς από την προεγχειρητική αξιολόγηση έως τη χειρουργική επέμβαση και τη μετεγχειρητική έξοδο. Αυτό καθιστά πολύ δύσκολο τον εντοπισμό μιας μεμονωμένης ή πιο σημαντικής παρέμβασης στην επιτυχία του προγράμματος. Η καλή επικοινωνία και η στενή συνεργασία με την προεγχειρητική αξιολόγηση, τους αναισθησιολόγους, τους ειδικούς κλινικών νοσηλευτών (ΚΝΣ), τους φυσιοθεραπευτές, τους νοσηλευτές θαλάμων και τους κοινωνικούς λειτουργούς υποστήριξης είναι βασικοί παράγοντες για την εφαρμογή του ERAS. Η τήρηση του προγράμματος είναι ζωτικής σημασίας και η συνεχής παρακολούθηση είναι απαραίτητη [88].

Η αποφυγή προεγχειρητικής αφυδάτωσης με τη μορφή προετοιμασίας του εντέρου και παρατεταμένης στερέωσης αφενός και η τακτική χρήση προκινητικών όπως το νάτριο ντοκουάζ και οι καταναλώσεις ροφημάτων με υδατάνθρακες με πρόωρη επιστροφή στη σίτιση, από την άλλη, διευκολύνουν την ομαλοποίηση των κινήσεων του εντέρου. Επιπλέον, η διατήρηση της κατάλληλης ενυδάτωσης κατά τη διάρκεια της χειρουργικής επέμβασης με στενή παρακολούθηση της ισορροπίας των υγρών είναι πολύ σημαντική για την ανάρρωση των ασθενών [388].

Επιπρόσθετα, η προεγχειρητική χορήγηση υδατανθράκων από το στόμα οδηγεί σε σημαντικά μειωμένη μετεγχειρητική παραμονή στο νοσοκομείο και μια τάση για ταχύτερη επιστροφή της εντερικής λειτουργίας σε σύγκριση με τη νηστεία. Η ρινογαστρική αποσυμπίεση ρουτίνας δεν επιτυγχάνει κανέναν από τους επιδιωκόμενους στόχους της, όπως η μείωση του μετεγχειρητικού παραλυτικού ειλεού ή η συνολική πρόωρη επιστροφή στη σίτιση και επομένως θα πρέπει να εγκαταλειφθεί υπέρ της επιλεκτικής χρήσης[389].

Έχουν γίνει πολλές παράλληλες παρεμβάσεις που έχουν ενσωματωθεί στη φροντίδα του ασθενούς από την προεγχειρητική αξιολόγηση έως τη μετεγχειρητική έξοδο και παρακολούθηση, και αυτό καθιστά πολύ δύσκολο να επισημανθεί ποιο ήταν το πιο σημαντικό βήμα για την επιτυχία του προγράμματος.

Δεν υπάρχουν τυχαίοποιημένες δοκιμές ελέγχου για την εφαρμογή του ERAS στη Γυναικολογική Ογκολογία. Αυτή η μελέτη δεν σχεδιάστηκε ως τυχαίοποιημένη δοκιμή ελέγχου, αν και οι ομάδες ορίστηκαν τυχαία σε χρονολογική βάση. Η περίοδος της μελέτης βασίστηκε σε ημερολογιακές ημερομηνίες και δεν επιλέχθηκαν έλεγχοι, καθώς συμπεριλάβαμε όλες τις διαδοχικές περιπτώσεις εντός αυτής της περιόδου[390].

Συνολικά, η εφαρμογή του ERAS στη γυναικολογική ογκολογία ήταν επιτυχής. Το πρόγραμμα ERAS έχει γίνει καλά αποδεκτό από το προσωπικό και τους ασθενείς. Επιπλέον, όπως έδειξαν τα αποτελέσματά μας, η διάρκεια παραμονής στο νοσοκομείο έχει μειωθεί σημαντικά κατά μέσο όρο 1,64 ημερών για ασθενείς που υποβάλλονται σε μείζονα χειρουργική επέμβαση στην κοιλιά, με μείωση των μετεγχειρητικών επιπλοκών.

## **Δυνατά σημεία και αδυναμίες**

Η δύναμη αυτής της μελέτης βασίζεται στο γεγονός ότι όλες οι πρωτογενείς επεμβάσεις πραγματοποιήθηκαν σε τρίτοβάθμιο γυναικολογικό καρκινικό κέντρο, από τρεις γυναικολόγους ογκολόγους και όλες οι αναισθητικές επεμβάσεις έγιναν από τρεις αναισθησιολόγους έμπειρους τόσο στην τοποθέτηση όσο και στη διαχείριση της TEA και στα περιεγχειρητικά και μετεγχειρητικά πρωτόκολλα ERAS. Μερικοί περιορισμοί που πρέπει να επισημανθούν στη μελέτη μας περιλαμβάνουν ότι πρώτον, η τρέχουσα μελέτη μπορεί να μην ήταν σε θέση να εντοπίσει στατιστικά σημαντικές σχέσεις λόγω του μικρού μεγέθους δείγματος

και των λίγων εμφανίσεων. Ένας άλλος περιορισμός είναι ότι έλειπαν ορισμένες πληροφορίες και η ανάλυση των δεδομένων ήταν αναδρομική.

## **Συμπεράσματα**

Το πρόγραμμα ERAS είναι εφικτό και ασφαλές στη γυναικολογική ογκολογία. Στη μελέτη μας, υπήρξε προφανές όφελος από την εφαρμογή του προγράμματος ERAS σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε σοβαρή χειρουργική επέμβαση στην κοιλιά. Η διάρκεια παραμονής στο νοσοκομείο είχε μειωθεί σημαντικά σε 1.64 ημέρες κατά μέσο όρο ανά περίπτωση με σημαντική μείωση των ποσοστών των επιπλοκών και μικρή τάση μείωσης των επανεισαγωγών και των επανεπεμβάσεων.

## Δημοσιεύσεις

- Η περιγραφή του πρωτοκόλλου δημοσιεύθηκε στο περιοδικό International Journal of Gynecologic Cancer με τίτλο «ERAS protocols in gynecologic oncology during COVID-19 pandemic»[391].
- Τα αποτελέσματα της μελέτης δημοσιεύτηκαν στο περιοδικό “Cureus” με τίτλο “Enhanced Recovery After Surgery Protocols in Obese Gynecological Oncology Patients: A Single-Center Experience”[392].
- Επίσης αποτελέσματα της μελέτης δημοσιεύτηκε στο περιοδικό “International Journal Of Gynecologic Cancer” με τίτλο “ Thoracic epidural analgesia as part of an enhanced recovery program in gynecologic oncology: A prospective cohort study.
- Η μελέτη παρουσιάστηκε προφορικά στο Ευρωπαϊκό Συνέδριο Γυναικολογικής Ογκολογίας, με τίτλο «ERAS protocols in gynaecological oncology. Should we include thoracic epidural analgesia? ». 22nd European Gynaecological Oncology Congress of the European Society of Gynaecological Oncology, from Oct 23-25, 2021 in Prague, Czech Republic

## Περίληψη

**Σκοπός:** Σκοπός της μελέτης αυτής είναι ο έλεγχος της επίδρασης της εφαρμογής των πρωτοκόλλων ταχείας μετεγχειρητικής ανάρρωσης (ERAS) σε γυναίκες με ύποπτη ή επιβεβαιωμένη γυναικολογική κακοήθεια που υποβλήθηκαν σε λαπαροτομία.

**Μέθοδος:** Από τον Ιανουάριο του 2020 έως τον Δεκέμβριο του 2021 πραγματοποιήσαμε μια προοπτική μελέτη κοόρτης συμπεριλαμβάνοντας ασθενείς που υποβλήθηκαν σε λαπαροτομία για ύποπτη ή διαγνωσμένη γυναικολογική κακοήθεια και αντιμετωπίστηκαν σύμφωνα με το περιεγχειρητικό πρωτόκολλο ERAS του τμήματος. Τα περιεγχειρητικά αποτελέσματα της εφαρμογής του πρωτοκόλλου τα συγκρίναμε αναδρομικά συλλογή δεδομένων από παρόμοιο αριθμό ασθενών που χειρουργήθηκαν με ίδια ένδειξη ακριβώς πριν την εφαρμογή των πρωτοκόλλων ERAS. Η μελέτη έλαβε χώρα στο Γυναικολογικό Ογκολογικό τμήμα της Α΄ Πανεπιστημιακής κλινικής Μαιευτικής και Γυναικολογίας στο Εθνικού και Καποδιστριακού πανεπιστημίου Αθηνών, του Νοσοκομείου Αλεξάνδρα. Οι ασθενείς παρακολουθήθηκαν μέχρι 30 ημέρες μετά την έξοδο τους. Τα κύρια αποτελέσματα ήταν ο χρόνος παραμονής στο νοσοκομείο, τα ποσοστά επιπλοκών, απενεπεμβάσεων, επανεισαγωγών και θνητότητας.

**Αποτελέσματα:** Αξιολογήσαμε 300 ασθενείς πριν και 287 μετά την εφαρμογή των πρωτοκόλλων ERAS. Η μέση συμμόρφωση με τα στοιχεία φροντίδας ERAS αυξήθηκε από 21.2% σε 85.1% μετά την εφαρμογή ( $p < 0.001$ ). Η διάμεση διάρκεια παραμονής για όλες τις χειρουργικές επεμβάσεις μειώθηκε από 5.5 ημέρες σε 4.0 ημέρες μετά το ERAS ( $p < 0,001$ ). Οι συνολικές μετεγχειρητικές επιπλοκές τις πρώτες 30 ημέρες μειώθηκαν από 55% σε 38,3% μετά το ERAS ( $p < 0.001$ ) χωρίς στατιστικά σημαντική μείωση στις σοβαρές επιπλοκές κλίμακας III-IV (6.7% σε 3.1%,  $p = 0.078$ ). Επίσης δεν υπήρχε σημαντική διαφορά στα ποσοστά επανεισαγωγών ( $p = 0.65$ ) και θνητότητας ( $p = 0.166$ ) μεταξύ των δύο ομάδων.

**Συμπεράσματα:** Η εφαρμογή του προγράμματος ERAS είναι εφικτή και ασφαλής στη Γυναικολογική Ογκολογία. Σε αυτή τη μελέτη, μετά την εφαρμογή των πρωτοκόλλων υπήρξε μείωση κατά 1.64 ημέρες ( $p < 0.001$ ) στο συνολικό χρόνο νοσηλείας, μείωση στο συνολικό ποσοστό επιπλοκών κατά 16.7% ( $p < 0.001$ ) χωρίς στατιστικά σημαντική μείωση στα ποσοστά επανεπεμβάσεων ( $p = 0.065$ ), επανεισαγωγών ( $p = 0.461$ ) και θνητότητας ( $p = 0.166$ ) μετεγχειρητικά.



## Abstract

**Objective:** The aim of this study is to evaluate the effectiveness of the implementation of enhanced recovery after surgery (ERAS) protocols in gynecologic oncology patients who have undergone laparotomy for suspected or confirmed gynecologic malignancy.

**Methods:** From January 2020 to December 2021, we performed a prospective cohort study including patients who underwent laparotomy for suspected or confirmed gynecological malignancy and were managed according to the department's ERAS perioperative protocol. We retrospectively compared the perioperative results of the application of the protocol by collecting data from a similar number of patients who were operated on for the same indication just before the application of the ERAS protocols. The study took place in the division of Gynecologic Oncology of the 1st Department of Obstetrics and Gynecology of the National and Kapodistrian University of Athens, at Alexandra Hospital. Patients were followed up to 30 days after discharge. The main outcomes were length of hospital stay, rates of complications, reoperations, readmissions and mortality.

**Results:** We evaluated 300 patients before and 287 after the implementation of ERAS protocols. Mean compliance with ERAS elements increased from 21.2% to 85.1% after implementation ( $p < 0.001$ ). The median length of stay for all surgeries decreased from 5.5 days to 4.0 days after ERAS ( $p < 0.001$ ). Overall postoperative complications in the first 30 days decreased from 55% to 38.3% after ERAS ( $p < 0.001$ ) without a statistically significant reduction in grade III-IV complications (6.7% to 3.1%,  $p = 0.078$ ). There was also no significant difference in readmission ( $p = 0.65$ ) and mortality ( $p = 0.166$ ) rates between the two groups.

**Conclusion** Implementation of the ERAS program is feasible and safe in Gynecologic Oncology. In this study, after the implementation of the protocols there was a reduction of 1.64 days ( $p < 0.001$ ) in the total hospitalization time, a reduction in the overall rate of complications by 16.7% ( $p < 0.001$ ) without a statistically significant reduction in the rates of reoperations ( $p = 0.065$ ), readmissions ( $p = 0.461$ ) and mortality ( $p = 0.166$ ) postoperatively.

## Βιβλιογραφικές Αναφορές

- [1] T. G. Weiser *et al.*, “Estimate of the global volume of surgery in 2012: an assessment supporting improved health outcomes.,” *Lancet (London, England)*, vol. 385 Suppl, p. S11, Apr. 2015.
- [2] O. Ljungqvist, “Insulin Resistance and Enhanced Recovery After Surgery,” *J. Parenter. Enter. Nutr.*, vol. 36, no. 4, 2012.
- [3] R. M. Engelman *et al.*, “Fast-track recovery of the coronary bypass patient,” *Ann. Thorac. Surg.*, vol. 58, no. 6, 1994.
- [4] L. Bardram, P. Funch-Jensen, P. Jensen, H. Kehlet, and M. E. Crawford, “Recovery after laparoscopic colonic surgery with epidural analgesia, and early oral nutrition and mobilisation,” *Lancet*, vol. 345, no. 8952, 1995.
- [5] O. Ljungqvist, M. Scott, and K. C. Fearon, “Enhanced Recovery After Surgery: A Review,” *JAMA Surg.*, vol. 152, no. 3, pp. 292–298, Mar. 2017.
- [6] K. M. Elias *et al.*, “The Reporting on ERAS Compliance, Outcomes, and Elements Research (RECOVER) Checklist: A Joint Statement by the ERAS® and ERAS® USA Societies,” *World J. Surg.*, vol. 43, no. 1, 2019.
- [7] R. M. Pearse *et al.*, “Mortality after surgery in Europe: A 7 day cohort study,” *Lancet*, vol. 380, no. 9847, 2012.
- [8] M. A. Healy *et al.*, “Surgeon Variation in Complications With Minimally Invasive and Open Colectomy,” *JAMA Surg.*, vol. 152, no. 9, 2017.
- [9] J. G. Meara *et al.*, “Global Surgery 2030: Evidence and solutions for achieving health, welfare, and economic development,” *The Lancet*, vol. 386, no. 9993, 2015.
- [10] M. Lilot, J. M. Ehrenfeld, C. Lee, B. Harrington, M. Cannesson, and J. Rinehart, “Variability in practice and factors predictive of total crystalloid administration during abdominal surgery: Retrospective two-centre analysis,” *Br. J. Anaesth.*, vol. 114, no. 5, 2015.
- [11] B. Brandstrup *et al.*, “Effects of Intravenous Fluid Restriction on Postoperative Complications: Comparison of Two Perioperative Fluid Regimens - A Randomized Assessor-Blinded Multicenter Trial,” *Ann. Surg.*, vol. 238, no. 5, 2003.
- [12] U. O. Gustafsson, J. Hausel, A. Thorell, O. Ljungqvist, M. Soop, and J. Nygren, “Adherence to the enhanced recovery after surgery protocol and outcomes after colorectal cancer surgery,” *Arch. Surg.*, vol. 146, no. 5, 2011.
- [13] A. Currie, M. Soop, N. Demartines, K. Fearon, R. Kennedy, and O. Ljungqvist, “Enhanced Recovery after Surgery Interactive Audit System: 10 Years’ Experience with an International Web-Based Clinical and Research Perioperative Care Database,” *Clin. Colon Rectal Surg.*, vol. 32, no. 1, 2019.

- [14] D. Dindo, N. Demartines, and P. A. Clavien, "Classification of surgical complications: A new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey," *Annals of Surgery*, vol. 240, no. 2, 2004.
- [15] N. X. Thanh *et al.*, "An economic evaluation of the Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) multisite implementation program for colorectal surgery in Alberta," *Can. J. Surg.*, vol. 59, no. 6, 2016.
- [16] A. Visionsi, R. Shah, E. Gabriel, K. Attwood, M. Kukar, and S. Nurkin, "Enhanced Recovery after Surgery for Noncolorectal Surgery?," *Ann. Surg.*, vol. 267, no. 1, 2018.
- [17] J. A. Polderman *et al.*, "Hyperglycemia and ambulatory surgery," *Minerva Anesthesiol.*, vol. 81, no. 9, 2015.
- [18] L. H. J. Eberhart *et al.*, "Randomised controlled trial of the effect of oral premedication with dexamethasone on hyperglycaemic response to abdominal hysterectomy," *Eur. J. Anaesthesiol.*, vol. 28, no. 3, 2011.
- [19] F. Carli *et al.*, "Effect of laparoscopic colon resection on postoperative glucose utilization and protein sparing: An integrated analysis of glucose and protein metabolism during the fasted and fed states using stable isotopes," *Arch. Surg.*, vol. 140, no. 6, 2005.
- [20] R. Hatzakorzian, H. Bui, G. Carvalho, W. L. Pi Shan, S. Sidhu, and T. Schricker, "Fasting blood glucose levels in patients presenting for elective surgery," *Nutrition*, vol. 27, no. 3, 2011.
- [21] B. S. Karon *et al.*, "Evaluation of the impact of hematocrit and other interference on the accuracy of hospital-based glucose meters," *Diabetes Technol. Ther.*, vol. 10, no. 2, 2008.
- [22] N. Shohat, K. Muhsen, R. Gilat, A. J. Rondon, A. F. Chen, and J. Parvizi, "Inadequate Glycemic Control Is Associated With Increased Surgical Site Infection in Total Joint Arthroplasty: A Systematic Review and Meta-Analysis," *Journal of Arthroplasty*, vol. 33, no. 7, 2018.
- [23] G. E. Umpierrez, S. D. Isaacs, N. Bazargan, X. You, L. M. Thaler, and A. E. Kitabchi, "Hyperglycemia: An independent marker of in-hospital mortality in patients with undiagnosed diabetes," *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 87, no. 3, 2002.
- [24] A. P. Furnary, K. J. Zerr, G. L. Grunkemeier, and A. Starr, "Continuous intravenous insulin infusion reduces the incidence of deep sternal wound infection in diabetic patients after cardiac surgical procedures," *Ann. Thorac. Surg.*, vol. 67, no. 2, 1999.
- [25] M. C. Thomas, T. H. Mathew, G. R. Russ, M. M. Rao, and J. Moran, "Early peri-operative glycaemic control and allograft rejection in patients with diabetes mellitus: A pilot study," *Transplantation*, vol. 72, no. 7, 2001.
- [26] T. A. Baird *et al.*, "Persistent poststroke hyperglycemia is independently associated

- with infarct expansion and worse clinical outcome,” *Stroke*, vol. 34, no. 9, 2003.
- [27] I. Stranders *et al.*, “Admission Blood Glucose Level as Risk Indicator of Death after Myocardial Infarction in Patients with and without Diabetes Mellitus,” *Arch. Intern. Med.*, vol. 164, no. 9, 2004.
- [28] A. Szczudlik *et al.*, “Transient hyperglycemia in ischemic stroke patients,” *J. Neurol. Sci.*, vol. 189, no. 1–2, 2001.
- [29] S. Kwon, R. Thompson, P. Dellinger, D. Yanez, E. Farrohi, and D. Flum, “Importance of Perioperative Glycemic Control in General Surgery,” *Ann. Surg.*, vol. 257, no. 1, 2013.
- [30] M. C. Ross-Huot, A. Laferrière, C. M. Gi, M. Khorashadi, T. Schricker, and T. J. Coderre, “Effects of glycemic regulation on chronic postischemia pain,” *Anesthesiology*, vol. 115, no. 3, 2011.
- [31] J. Hermanides, E. Qeva, B. Preckel, and F. Bilotta, “Perioperative hyperglycemia and neurocognitive outcome after surgery: A systematic review,” *Minerva Anestesiologica*, vol. 84, no. 10, 2018.
- [32] J. J. Krueger, B. Brotschi, C. Balmer, V. Bernet, and B. Latal, “Postoperative Hyperglycemia and 4-Year Neurodevelopmental Outcome in Children Operated for Congenital Heart Disease,” *J. Pediatr.*, 2020.
- [33] A. M. Deane and M. Horowitz, “Dysglycaemia in the critically ill - significance and management,” *Diabetes, Obesity and Metabolism*, vol. 15, no. 9, 2013.
- [34] M. A. Sim, W. Liu, S. T. H. Chew, and L. K. Ti, “Wider perioperative glycemic fluctuations increase risk of postoperative atrial fibrillation and ICU length of stay,” *PLoS One*, vol. 13, no. 6, 2018.
- [35] M. E. Halkos *et al.*, “Elevated preoperative hemoglobin A1c level is predictive of adverse events after coronary artery bypass surgery,” *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, vol. 136, no. 3, 2008.
- [36] P. G. Noordzij *et al.*, “Increased preoperative glucose levels are associated with perioperative mortality in patients undergoing noncardiac, nonvascular surgery,” *Eur. J. Endocrinol.*, vol. 156, no. 1, 2007.
- [37] B. B. Abdelmalak *et al.*, “Preoperative blood glucose concentrations and postoperative outcomes after elective non-cardiac surgery: An observational study,” *Br. J. Anaesth.*, vol. 112, no. 1, 2014.
- [38] H. Sato, G. Carvalho, T. Sato, R. Lattermann, T. Matsukawa, and T. Schricker, “The association of preoperative glycemic control, intraoperative insulin sensitivity, and outcomes after cardiac surgery,” *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 95, no. 9, 2010.
- [39] C. Ronald Kahn, “Insulin resistance, insulin insensitivity, and insulin unresponsiveness: A necessary distinction,” *Metabolism*, vol. 27, no. 12, 1978.

- [40] A. Thorell, J. Nygren, and O. Ljungqvist, "Insulin resistance: A marker of surgical stress," *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care*, vol. 2, no. 1, 1999.
- [41] A. Thorell, A. Loftenius, B. Andersson, and O. Ljungqvist, "Postoperative insulin resistance and circulating concentrations of stress hormones and cytokines," *Clinical Nutrition*, vol. 15, no. 2. 1996.
- [42] O. Ljungqvist, "Randomized clinical trial to compare the effects of preoperative oral carbohydrate versus placebo on insulin resistance after colorectal surgery (Br J Surg 2010; 97: 317-327)," *British Journal of Surgery*, vol. 97, no. 3. 2010.
- [43] H. S. Bagry, S. Raghavendran, and F. Carli, "Metabolic syndrome and insulin resistance: Perioperative considerations," *Anesthesiology*, vol. 108, no. 3. 2008.
- [44] R. A. DeFronzo, J. D. Tobin, and R. Andres, "Glucose clamp technique: A method for quantifying insulin secretion and resistance," *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. Gastrointest. Physiol.*, vol. 6, no. 3, 1979.
- [45] Y. Nakadate, H. Sato, T. Sato, T. Codere-Maruyama, T. Matsukawa, and T. Schricker, "Body mass index predicts insulin sensitivity during cardiac surgery: a prospective observational study," *Can. J. Anesth.*, vol. 65, no. 5, 2018.
- [46] J. P. Desborough, "The stress response to trauma and surgery," *Br. J. Anaesth.*, vol. 85, no. 1, 2000.
- [47] P. V. Giannoudis, H. Dinopoulos, B. Chalidis, and G. M. Hall, "Surgical stress response," *Injury*, vol. 37, no. SUPPL. 5, 2006.
- [48] T. Schricker *et al.*, "Anticatabolic effects of avoiding preoperative fasting by intravenous hypocaloric nutrition a randomized clinical trial," *Ann. Surg.*, vol. 248, no. 6, 2008.
- [49] J. M. Kinney and D. H. Elwyn, "Protein metabolism and injury.," *Annual review of nutrition*, vol. 3. 1983.
- [50] T. Schricker *et al.*, "Type 2 diabetes mellitus and the catabolic response to surgery," *Anesthesiology*, vol. 102, no. 2, 2005.
- [51] F. Donatelli *et al.*, "Preoperative insulin resistance and the impact of feeding on postoperative protein balance: A stable isotope study," *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 96, no. 11, 2011.
- [52] T. J. Iwashyna, E. W. Ely, D. M. Smith, and K. M. Langa, "Long-term cognitive impairment and functional disability among survivors of severe sepsis," *JAMA*, vol. 304, no. 16, 2010.
- [53] J. A. Morais, S. Chevalier, and R. Gougeon, "Protein turnover and requirements in the healthy and frail elderly," *J. Nutr. Heal. Aging*, vol. 10, no. 4, 2006.
- [54] F. Muhlbacher, C. R. Kapadia, M. F. Colpoys, R. J. Smith, and D. W. Wilmore, "Effects of glucocorticoids on glutamine metabolism in skeletal muscle.," *Am. J.*

- Physiol.*, vol. 247, no. 1 Pt 1, 1984.
- [55] J. M. Lacey and D. W. Wilmore, "Is Glutamine a Conditionally Essential Amino Acid?," *Nutr. Rev.*, vol. 48, no. 8, 1990.
- [56] A. Hülshoff, T. Schricker, H. Elgendy, R. Hatzakorzian, and R. Lattermann, "Albumin synthesis in surgical patients," *Nutrition*, vol. 29, no. 5. 2013.
- [57] C. H. Lang, R. A. Frost, and T. C. Vary, "Regulation of muscle protein synthesis during sepsis and inflammation," *American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism*, vol. 293, no. 2. 2007.
- [58] R. G. Brower, "Consequences of bed rest," in *Critical Care Medicine*, 2009, vol. 37, no. SUPPL. 10.
- [59] R. T. Jagoe, T. H. J. Goodship, and G. J. Gibson, "The influence of nutritional status on complications after operations for lung cancer," *Ann. Thorac. Surg.*, vol. 71, no. 3, 2001.
- [60] Anonymous, "Perioperative total parenteral nutrition in surgical patients. The Veterans Affairs Total Parenteral Nutrition Cooperative Study Group.," *N. Engl. J. Med.*, vol. 325, no. 8, 1991.
- [61] J. H. F. Shaw, "Influence of stress, depletion, and/or malignant disease on the responsiveness of surgical patients to total parenteral nutrition," *Am. J. Clin. Nutr.*, vol. 48, no. 1, 1988.
- [62] R. Hasselager and I. Gögenur, "Core muscle size assessed by perioperative abdominal CT scan is related to mortality, postoperative complications, and hospitalization after major abdominal surgery: A systematic review," *Langenbeck's Archives of Surgery*, vol. 399, no. 3. 2014.
- [63] J. H. Downs and A. Haffejee, "Nutritional assessment in the critically ill," *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care*, vol. 1, no. 3, 1998.
- [64] S. P. Allison, "Malnutrition, disease, and outcome," in *Nutrition*, 2000, vol. 16, no. 7–8.
- [65] S. P. Allison, D. N. Lobo, and Z. Stanga, "The treatment of hypoalbuminaemia," *Clin. Nutr.*, vol. 20, no. 3, 2001.
- [66] K. Prelack, J. Dwyer, Y. M. Yu, R. L. Sheridan, and R. G. Tompkins, "Urinary urea nitrogen is imprecise as a predictor of protein balance in burned children," *J. Am. Diet. Assoc.*, vol. 97, no. 5, 1997.
- [67] A. Berg, O. Rooyackers, B. M. Bellander, and J. Wernerman, "Whole body protein kinetics during hypocaloric and normocaloric feeding in critically ill patients," *Crit. Care*, vol. 17, no. 4, 2013.
- [68] R. Lattermann, F. Carli, L. Wykes, and T. Schricker, "Perioperative glucose infusion and the catabolic response to surgery: The effect of epidural block," *Anesth. Analg.*, vol. 96, no. 2, 2003.

- [69] J. A. Windsor and G. L. Hill, "Weight loss with physiologic impairment. A basic indicator of surgical risk," *Ann. Surg.*, vol. 207, no. 3, 1988.
- [70] T. Christensen, T. Bendix, and H. Kehlet, "Fatigue and cardiorespiratory function following abdominal surgery," *Br. J. Surg.*, vol. 69, no. 7, 1982.
- [71] J. M. Watters *et al.*, "Impaired recovery of strength in older patients after major abdominal surgery," in *Annals of Surgery*, 1993, vol. 218, no. 3.
- [72] M. S. Herridge *et al.*, "One-Year Outcomes in Survivors of the Acute Respiratory Distress Syndrome," *N. Engl. J. Med.*, vol. 348, no. 8, 2003.
- [73] O. Ljungqvist, "Modulating postoperative insulin resistance by preoperative carbohydrate loading," *Best Practice and Research: Clinical Anaesthesiology*, vol. 23, no. 4, 2009.
- [74] G. L. Hill, R. G. Douglas, and D. Schroeder, "Metabolic basis for the management of patients undergoing major surgery," *World J. Surg.*, vol. 17, no. 2, 1993.
- [75] J. López-Hellín, J. A. Baena-Fustegueras, M. Vidal, S. Schwartz Riera, and E. García-Arumí, "Perioperative nutrition prevents the early protein losses in patients submitted to gastrointestinal surgery," *Clin. Nutr.*, vol. 23, no. 5, 2004.
- [76] C. Blixt, C. Ahlstedt, O. Ljungqvist, B. Isaksson, S. Kalman, and O. Rooyackers, "The effect of perioperative glucose control on postoperative insulin resistance," *Clin. Nutr.*, vol. 31, no. 5, 2012.
- [77] T. K. Kim and J. R. Yoon, "Comparison of the neuroendocrine and inflammatory responses after laparoscopic and abdominal hysterectomy," *Korean J. Anesthesiol.*, vol. 59, no. 4, 2010.
- [78] A. Kopp, F. Donatelli, T. Schricker, L. Wykes, and F. Carli, "Epidural analgesia enhances the postoperative anabolic effect of amino acids in diabetes mellitus type 2 patients undergoing colon surgery," *Anesthesiology*, vol. 108, no. 6, 2008.
- [79] F. Carli, J. Webster, P. Nandi, I. A. Macdonald, J. Pearson, and R. Mehta, "Thermogenesis after surgery: Effect of perioperative heat conservation and epidural anesthesia," *Am. J. Physiol. - Endocrinol. Metab.*, vol. 263, no. 3 26-3, 1992.
- [80] B. T. Wall *et al.*, "Disuse impairs the muscle protein synthetic response to protein ingestion in healthy men," *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 98, no. 12, 2013.
- [81] R. Krogh-Madsen *et al.*, "A 2-wk reduction of ambulatory activity attenuates peripheral insulin sensitivity," *J. Appl. Physiol.*, vol. 108, no. 5, 2010.
- [82] P. Kortebein *et al.*, "Functional impact of 10 days of bed rest in healthy older adults," *Journals Gerontol. - Ser. A Biol. Sci. Med. Sci.*, vol. 63, no. 10, 2008.
- [83] S. H. Woolf, R. Grol, A. Hutchinson, M. Eccles, and J. Grimshaw, "Clinical guidelines. Potential benefits, limitations, and harms of clinical guidelines," *British Medical Journal*, vol. 318, no. 7182, 1999.

- [84] K. Hannes, P. Van Royen, B. Aertgeerts, F. Buntinx, and D. Ramaekers, "AGREE: An evaluation of clinical evidence-based guidelines," *Tijdschr. Geneesk.*, vol. 61, no. 20, 2005.
- [85] National Institute for Health and Care Excellence, "Developing NICE guidelines: the manual," *Process and methods guides*, no. October. 2014.
- [86] M. Bettmann and M. Hunink, "WHO Handbook for Guideline Development Guideline development," *Med. Radiol.*, 2018.
- [87] K. Zima, "Conflict of Interest in Medical Research, Education and Practice," *Pflege*, vol. 23, no. 04, 2010.
- [88] U. O. Gustafsson, H. Ooppelstrup, A. Thorell, J. Nygren, and O. Ljungqvist, "Adherence to the ERAS protocol is Associated with 5-Year Survival After Colorectal Cancer Surgery: A Retrospective Cohort Study," *World J. Surg.*, vol. 40, no. 7, 2016.
- [89] J. Ripollés-Melchor *et al.*, "Association between use of enhanced recovery after surgery protocols and postoperative complications in colorectal surgery in Europe: The EuroPOWER international observational study," *J. Clin. Anesth.*, vol. 80, 2022.
- [90] O. Helmer, "Analysis of the future: The Delphi Method," 1967.
- [91] C. Temple-Oberle *et al.*, "Consensus review of optimal perioperative care in breast reconstruction: Enhanced recovery after surgery (ERAS) society recommendations," in *Plastic and Reconstructive Surgery*, 2017, vol. 139, no. 5.
- [92] K. Lassen *et al.*, "Guidelines for perioperative care for pancreaticoduodenectomy: Enhanced recovery after surgery (ERAS®) society recommendations," *World J. Surg.*, vol. 37, no. 2, 2013.
- [93] U. O. Gustafsson *et al.*, "Guidelines for perioperative care in elective colonic surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) Society recommendations," *Clin. Nutr.*, vol. 31, no. 6, 2012.
- [94] C. C. Dobler, N. Harb, C. A. Maguire, C. L. Armour, C. Coleman, and M. H. Murad, "Treatment burden should be included in clinical practice guidelines," *BMJ (Online)*, vol. 363. 2018.
- [95] D. E. Low *et al.*, "Guidelines for Perioperative Care in Esophagectomy: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) Society Recommendations," *World Journal of Surgery*, vol. 43, no. 2. 2019.
- [96] G. Nelson *et al.*, "Guidelines for perioperative care in gynecologic/oncology: Enhanced Recovery after Surgery (ERAS) Society recommendations - 2019 update," *Int. J. Gynecol. Cancer*, vol. 29, no. 4, pp. 651–668, 2019.
- [97] J. Nygren, "The metabolic effects of fasting and surgery," *Best Practice and Research: Clinical Anaesthesiology*, vol. 20, no. 3. 2006.
- [98] L. S. Brandi *et al.*, "Insulin resistance after surgery: Normalization by insulin



- treatment," *Clin. Sci.*, vol. 79, no. 5, 1990.
- [99] J. Nygren, A. Thorell, S. Efendic, K. S. Nair, and O. Ljungqvist, "Site of insulin resistance after surgery: The contribution of hypocaloric nutrition and bed rest," *Clin. Sci.*, vol. 93, no. 2, 1997.
- [100] M. C. Brady, S. Kinn, P. Stuart, and V. Ness, "Preoperative fasting for adults to prevent perioperative complications," *Cochrane Database of Systematic Reviews*, vol. 2010, no. 5. 2003.
- [101] O. Ljungqvist, A. Thorell, M. Gutniak, T. Haggmark, and S. Efendic, "Glucose infusion instead of preoperative fasting reduces postoperative insulin resistance," *J. Am. Coll. Surg.*, vol. 178, no. 4, 1994.
- [102] P. J. Crowe, A. Dennison, and G. T. Royle, "The effect of pre-operative glucose loading on postoperative nitrogen metabolism," *Br. J. Surg.*, vol. 71, no. 8, 1984.
- [103] U. O. Gustafsson *et al.*, "Pre-operative carbohydrate loading may be used in type 2 diabetes patients," *Acta Anaesthesiol. Scand.*, vol. 52, no. 7, 2008.
- [104] U. O. Gustafsson *et al.*, "Guidelines for perioperative care in elective colonic surgery: Enhanced recovery after surgery (ERAS®) society recommendations," *World Journal of Surgery*, vol. 37, no. 2. 2013.
- [105] M. Soop *et al.*, "Preoperative oral carbohydrate treatment attenuates endogenous glucose release 3 days after surgery," *Clin. Nutr.*, vol. 23, no. 4, 2004.
- [106] T. Cederholm *et al.*, "ESPEN guidelines on definitions and terminology of clinical nutrition," *Clin. Nutr.*, vol. 36, no. 1, 2017.
- [107] S. J. Streat, A. H. Beddoe, and G. L. Hill, "Aggressive nutritional support does not prevent protein loss despite fat gain in septic intensive care patients," *J. Trauma - Inj. Infect. Crit. Care*, vol. 27, no. 3, 1987.
- [108] S. T. Burden *et al.*, "Pre-operative oral nutritional supplementation with dietary advice versus dietary advice alone in weight-losing patients with colorectal cancer: single-blind randomized controlled trial," *J. Cachexia. Sarcopenia Muscle*, vol. 8, no. 3, 2017.
- [109] R. J. Barth *et al.*, "Short-term Preoperative Diet Decreases Bleeding After Partial Hepatectomy," *Ann. Surg.*, vol. 269, no. 1, 2019.
- [110] F. Jongbloed *et al.*, "Short-term preoperative calorie and protein restriction is feasible in healthy kidney donors and morbidly obese patients scheduled for surgery," *Nutrients*, vol. 8, no. 5, 2016.
- [111] P. Probst *et al.*, "Industry bias in randomized controlled trials in general and abdominal surgery," *Ann. Surg.*, vol. 264, no. 1, 2016.
- [112] P. Probst *et al.*, "Meta-analysis of immunonutrition in major abdominal surgery," *British Journal of Surgery*, vol. 104, no. 12. 2017.
- [113] A. Butcher, T. Richards, S. J. Stanworth, and A. A. Klein, "Diagnostic criteria for pre-

- operative anaemia—time to end sex discrimination,” *Anaesthesia*, vol. 72, no. 7. 2017.
- [114] M. Muñoz *et al.*, “‘Fit to fly’: Overcoming barriers to preoperative haemoglobin optimization in surgical patients,” *British Journal of Anaesthesia*, vol. 115, no. 1. 2015.
- [115] M. Muñoz *et al.*, “International consensus statement on the peri-operative management of anaemia and iron deficiency,” *Anaesthesia*, vol. 72, no. 2, 2017.
- [116] N. R. Smilowitz *et al.*, “Association between Anemia, Bleeding, and Transfusion with Long-term Mortality Following Noncardiac Surgery,” *Am. J. Med.*, vol. 129, no. 3, 2016.
- [117] D. M. Baron *et al.*, “Preoperative anaemia is associated with poor clinical outcome in non-cardiac surgery patients,” *Br. J. Anaesth.*, vol. 113, no. 3, 2014.
- [118] M. M. Mueller *et al.*, “Patient Blood Management: Recommendations from the 2018 Frankfurt Consensus Conference,” in *JAMA - Journal of the American Medical Association*, 2019, vol. 321, no. 10.
- [119] “Practice guidelines for perioperative blood management: An updated report by the american society of anesthesiologists task force on perioperative blood management,” *Anesthesiology*, vol. 122, no. 2. 2015.
- [120] A. Jamal *et al.*, “Current Cigarette Smoking Among Adults — United States, 2016,” *MMWR. Morb. Mortal. Wkly. Rep.*, vol. 67, no. 2, 2018.
- [121] A. Turan *et al.*, “Smoking and perioperative outcomes,” *Anesthesiology*, vol. 114, no. 4, 2011.
- [122] D. O. Warner, “Perioperative abstinence from cigarettes: Physiologic and clinical consequences,” *Anesthesiology*, vol. 104, no. 2. 2006.
- [123] R. J. Erskine, P. J. Murphy, and J. A. Langton, “Sensitivity of upper airway reflexes in cigarette smokers: Effect of abstinence,” *Br. J. Anaesth.*, vol. 73, no. 3, 1994.
- [124] J. P. Cooke and H. Bitterman, “Nicotine and angiogenesis: A new paradigm for tobacco-related diseases,” *Annals of Medicine*, vol. 36, no. 1. 2004.
- [125] Y. Chen, Q. Guo, X. Pan, L. Qin, and P. Zhang, “Smoking and impaired bone healing: Will activation of cholinergic anti-inflammatory pathway be the bridge?,” *International Orthopaedics*, vol. 35, no. 9. 2011.
- [126] H. Tønnesen, P. R. Nielsen, J. B. Lauritzen, and A. M. Møller, “Smoking and alcohol intervention before surgery: Evidence for best practice,” *British Journal of Anaesthesia*, vol. 102, no. 3. 2009.
- [127] K. M. Musallam *et al.*, “Smoking and the risk of mortality and vascular and respiratory events in patients undergoing major surgery,” *JAMA Surg.*, vol. 148, no. 8, 2013.
- [128] M. Schmid *et al.*, “Impact of smoking on perioperative outcomes after major surgery,” *Am. J. Surg.*, vol. 210, no. 2, 2015.
- [129] L. T. Sørensen, “Wound healing and infection in surgery: The clinical impact of

- smoking and smoking cessation: A systematic review and meta-analysis," *Archives of Surgery*, vol. 147, no. 4. 2012.
- [130] A. Miskovic and A. B. Lumb, "Postoperative pulmonary complications," *British Journal of Anaesthesia*, vol. 118, no. 3. 2017.
- [131] T. Thomsen, N. Villebro, and A. M. Møller, "Interventions for preoperative smoking cessation," *Cochrane Database of Systematic Reviews*, vol. 2014, no. 3. 2014.
- [132] E. Mills, O. Eyawo, I. Lockhart, S. Kelly, P. Wu, and J. O. Ebbert, "Smoking cessation reduces postoperative complications: A systematic review and meta-analysis," *Am. J. Med.*, vol. 124, no. 2, 2011.
- [133] H. Tønnesen, "Alcohol abuse and postoperative morbidity.," *Danish medical bulletin*, vol. 50, no. 2. 2003.
- [134] F. Kork, T. Neumann, and C. Spies, "Perioperative management of patients with alcohol, tobacco and drug dependency," *Current Opinion in Anaesthesiology*, vol. 23, no. 3. 2010.
- [135] C. D. Spies *et al.*, "New strategies to detect alcohol use disorders in the preoperative assessment clinic of a german university hospital," *Anesthesiology*, vol. 109, no. 2, 2008.
- [136] J. W. M. Egholm, B. Pedersen, A. M. Møller, J. Adami, C. B. Juhl, and H. Tønnesen, "Perioperative alcohol cessation intervention for postoperative complications," *Cochrane Database of Systematic Reviews*, vol. 2018, no. 11. 2018.
- [137] H. Tønnesen *et al.*, "Postoperative morbidity among symptom-free alcohol misusers," *Lancet*, vol. 340, no. 8815, 1992.
- [138] C. Spies *et al.*, "Intervention at the level of the neuroendocrine-immune axis and postoperative pneumonia rate in long-term alcoholics," *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, vol. 174, no. 4, 2006.
- [139] H. Tønnesen *et al.*, "Effect of preoperative abstinence on poor postoperative outcome in alcohol misusers: Randomised controlled trial," *Br. Med. J.*, vol. 318, no. 7194, 1999.
- [140] D. M. Shabanzadeh and L. T. Sørensen, "Alcohol consumption increases postoperative infection but not mortality: A systematic review and meta-analysis," *Surg. Infect. (Larchmt)*, vol. 16, no. 6, 2015.
- [141] H. Tønnesen and H. Kehlet, "Preoperative alcoholism and postoperative morbidity," *Br. J. Surg.*, vol. 86, no. 7, 1999.
- [142] J. L. Paruch, C. Y. Ko, and K. Y. Bilimoria, "An opportunity to improve informed consent and shared decision making: The role of the ACS NSQIP surgical risk calculator in oncology," *Annals of Surgical Oncology*, vol. 21, no. 1. 2014.
- [143] F. Carli and G. S. Zavorsky, "Optimizing functional exercise capacity in the elderly

- surgical population,” *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*, vol. 8, no. 1. 2005.
- [144] R. Shah *et al.*, “Association of frailty with failure to rescue after low-risk and high-risk inpatient surgery,” *JAMA Surg.*, vol. 153, no. 5, 2018.
- [145] D. Santa Mina *et al.*, “Effect of total-body prehabilitation on postoperative outcomes: A systematic review and meta-analysis,” *Physiotherapy (United Kingdom)*, vol. 100, no. 3. 2014.
- [146] F. Carli and C. Scheede-Bergdahl, “Prehabilitation to Enhance Perioperative Care,” *Anesthesiology Clinics*, vol. 33, no. 1. 2015.
- [147] A. Wysokiński, T. Sobów, I. Kłoszewska, and T. Kostka, “Mechanisms of the anorexia of aging—a review,” *Age*, vol. 37, no. 4. 2015.
- [148] S. L. Williams and D. P. French, “What are the most effective intervention techniques for changing physical activity self-efficacy and physical activity behaviour - And are they the same?,” *Health Educ. Res.*, vol. 26, no. 2, 2011.
- [149] E. M. Minnella *et al.*, “Patients with poor baseline walking capacity are most likely to improve their functional status with multimodal prehabilitation,” *Surg. (United States)*, vol. 160, no. 4, 2016.
- [150] C. Gillis *et al.*, “Effects of Nutritional Prehabilitation, With and Without Exercise, on Outcomes of Patients Who Undergo Colorectal Surgery: A Systematic Review and Meta-analysis,” *Gastroenterology*, vol. 155, no. 2, 2018.
- [151] H. M. Forsmo *et al.*, “Compliance with enhanced recovery after surgery criteria and preoperative and postoperative counselling reduces length of hospital stay in colorectal surgery: Results of a randomized controlled trial,” *Color. Dis.*, vol. 18, no. 6, 2016.
- [152] Y. Lindbäck, H. Tropp, P. Enthoven, A. Abbott, and B. Öberg, “PREPARE: presurgery physiotherapy for patients with degenerative lumbar spine disorder: a randomized controlled trial,” *Spine J.*, vol. 18, no. 8, 2018.
- [153] A. Louw, I. Diener, M. R. Landers, K. Zimney, and E. J. Puentedura, “Three-year follow-up of a randomized controlled trial comparing preoperative neuroscience education for patients undergoing surgery for lumbar radiculopathy,” *J. Spine Surg.*, vol. 2, no. 4, 2016.
- [154] J. Collard, “Cognitive-Behavioural Therapy (CBT),” in *Applying Cognitive Behavioural Therapeutic Approaches in Sport*, 2023.
- [155] A. Bandura, “Human Agency in Social Cognitive Theory,” *Am. Psychol.*, vol. 44, no. 9, 1989.
- [156] J. E. Maddux, “Expectancies and the social–cognitive perspective: Basic principles, processes, and variables.,” in *How expectancies shape experience.*, 2004.

- [157] J. C. Y. Sun and R. Rueda, "Situational interest, computer self-efficacy and self-regulation: Their impact on student engagement in distance education," *Br. J. Educ. Technol.*, vol. 43, no. 2, 2012.
- [158] et al. Nelson G, Fotopoulou C, Taylor J, "Enhanced Recovery after Surgery (ERAS®) Society guidelines for gynecologic oncology: addressing implementation challenges - 2023 update.," *Gynecol. Oncol.*, 2023.
- [159] M. Diakosavvas, N. Thomakos, D. Haidopoulos, M. Lontos, and A. Rodolakis, "Controversies in preoperative bowel preparation in gynecologic and gynecologic oncology surgery: a review of the literature," *Archives of Gynecology and Obstetrics*, vol. 302, no. 5. 2020.
- [160] M. Hübner *et al.*, "Guidelines for Perioperative Care in Cytoreductive Surgery (CRS) with or without hyperthermic IntraPERitoneal chemotherapy (HIPEC): Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) Society Recommendations — Part II: Postoperative management and special considerations," *Eur. J. Surg. Oncol.*, vol. 46, no. 12, 2020.
- [161] K. J. Lee *et al.*, "Electrolyte changes after bowel preparation for colonoscopy: A randomized controlled multicenter trial," *World J. Gastroenterol.*, vol. 21, no. 10, 2015.
- [162] J. Lee *et al.*, "Comparison of optimal bowel cleansing effects of 1L polyethylene glycol with ascorbic acid versus sodium picosulfate with magnesium citrate: A randomized controlled study," *PLoS One*, vol. 17, no. 12 December, 2022.
- [163] Z. Shapira, L. Feldman, R. Lavy, J. Weissgarten, Z. Haitov, and A. Halevy, "Bowel preparation: Comparing metabolic and electrolyte changes when using sodium phosphate/polyethylene glycol," *Int. J. Surg.*, vol. 8, no. 5, 2010.
- [164] E. S. Kazarian, F. S. Carreira, N. W. Toribara, and T. D. Denberg, "Colonoscopy Completion in a Large Safety Net Health Care System," *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*, vol. 6, no. 4, 2008.
- [165] A. Mahajna *et al.*, "Bowel preparation is associated with spillage of bowel contents in colorectal surgery," *Dis. Colon Rectum*, vol. 48, no. 8, 2005.
- [166] T. Yamada *et al.*, "Negative effects of mechanical bowel preparation on the postoperative intestinal motility of patients with colorectal cancer," in *Enhanced Recovery After Surgery*, 2018.
- [167] J. Belsey, O. Epstein, and D. Heresbach, "Systematic review: Oral bowel preparation for colonoscopy," *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, vol. 25, no. 4. 2007.
- [168] P. H. *et al.*, "Outcomes from the first UK bowel cancer screening programme (BCSP) site: Screening and surveillance experience since 2006," *Gut*, vol. 64. 2015.
- [169] D. P. Cuthbertson, "Observations on the disturbance of metabolism produced by injury to the limbs," *QJM*, vol. 1, no. 2, 1932.
- [170] P. H. C. Leliefeld, C. M. Wessels, L. P. H. Leenen, L. Koenderman, and J. Pillay, "The

- role of neutrophils in immune dysfunction during severe inflammation,” *Critical Care*, vol. 20, no. 1. 2016.
- [171] H. Kehlet and M. Mythen, “Why is the surgical high-risk patient still at risk?,” *British Journal of Anaesthesia*, vol. 106, no. 3. 2011.
- [172] D. G. Watt, P. G. Horgan, and D. C. McMillan, “Routine clinical markers of the magnitude of the systemic inflammatory response after elective operation: A systematic review,” *Surg. (United States)*, vol. 157, no. 2, 2015.
- [173] R. K. McDONALD, F. T. EVANS, V. K. WEISE, and R. W. PATRICK, “Effect of morphine and nalorphine on plasma hydrocortisone levels in man,” *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, vol. 125, no. 3, 1959.
- [174] J. P. Desborough and G. M. Hall, “Modification of the hormonal and metabolic response to surgery by narcotics and general anaesthesia,” *Baillieres. Clin. Anaesthesiol.*, vol. 3, no. 2, 1989.
- [175] H. Kehlet and J. B. Dahl, “The value of ‘multimodal’ or ‘balanced analgesia’ in postoperative pain treatment,” *Anesthesia and Analgesia*, vol. 77, no. 5. 1993.
- [176] K. Watanabe *et al.*, “High-dose remifentanyl suppresses stress response associated with pneumoperitoneum during laparoscopic colectomy,” *J. Anesth.*, vol. 28, no. 3, 2014.
- [177] H. Kehlet, “The modifying effect of general and regional anesthesia on the endocrine-metabolic response to surgery,” *Reg. Anesth.*, vol. 7, no. 4, 1982.
- [178] A. R. Day, R. V. P. Smith, M. J. P. Scott, W. J. Fawcett, and T. A. Rockall, “Randomized clinical trial investigating the stress response from two different methods of analgesia after laparoscopic colorectal surgery,” *Br. J. Surg.*, vol. 102, no. 12, 2015.
- [179] W. J. Fawcett, R. E. Edwards, A. C. Quinn, I. A. MacDonald, and G. M. Hall, “Thoracic epidural analgesia started after cardiopulmonary bypass: Adrenergic, cardiovascular and respiratory sequelae,” *Anaesthesia*, vol. 52, no. 4, 1997.
- [180] C. P. Kuo *et al.*, “Comparison of the effects of thoracic epidural analgesia and i.v. infusion with lidocaine on cytokine response, postoperative pain and bowel function in patients undergoing colonic surgery,” *Br. J. Anaesth.*, vol. 97, no. 5, 2006.
- [181] B. J. Elmore and E. C. Nemergut, “Oxford Textbook of Anaesthesia, 1st ed.,” *Anesth. Analg.*, vol. 126, no. 2, 2018.
- [182] J. Hermanides, M. W. Hollmann, M. F. Stevens, and P. Lirk, “Failed epidural: Causes and management,” *British Journal of Anaesthesia*, vol. 109, no. 2. 2012.
- [183] K. K. Varadhan and D. N. Lobo, “A meta-analysis of randomised controlled trials of intravenous fluid therapy in major elective open abdominal surgery: Getting the balance right,” in *Proceedings of the Nutrition Society*, 2010, vol. 69, no. 4.
- [184] B. F. Levy, M. J. Scott, W. Fawcett, C. Fry, and T. A. Rockall, “Randomized clinical

- trial of epidural, spinal or patient-controlled analgesia for patients undergoing laparoscopic colorectal surgery," *Br. J. Surg.*, vol. 98, no. 8, 2011.
- [185] T. M. Cook, D. Counsell, and J. A. W. Wildsmith, "Major complications of central neuraxial block: Report on the Third National Audit Project of the Royal College of Anaesthetists," *Br. J. Anaesth.*, vol. 102, no. 2, 2009.
- [186] S. Phillips, S. Hutchinson, and T. Davidson, "Preoperative drinking does not affect gastric contents," *Br. J. Anaesth.*, vol. 70, no. 1, 1993.
- [187] S. Awad, K. K. Varadhan, O. Ljungqvist, and D. N. Lobo, "A meta-analysis of randomised controlled trials on preoperative oral carbohydrate treatment in elective surgery," *Clin. Nutr.*, vol. 32, no. 1, 2013.
- [188] M. D. Smith, J. McCall, L. Plank, G. P. Herbison, M. Soop, and J. Nygren, "Preoperative carbohydrate treatment for enhancing recovery after elective surgery," *Cochrane Database of Systematic Reviews*, vol. 2014, no. 8. 2014.
- [189] M. A. Amer, M. D. Smith, G. P. Herbison, L. D. Plank, and J. L. McCall, "Network meta-analysis of the effect of preoperative carbohydrate loading on recovery after elective surgery," *British Journal of Surgery*, vol. 104, no. 3. 2017.
- [190] C. Strøm, L. S. Rasmussen, and F. E. Sieber, "Should general anaesthesia be avoided in the elderly?," *Anaesthesia*, vol. 69, no. SUPPL. 1. 2014.
- [191] J. M. Hunter, "Reversal of residual neuromuscular block: Complications associated with perioperative management of muscle relaxation," in *British Journal of Anaesthesia*, 2017, vol. 119.
- [192] G. Kunst and M. Ostermann, "Intraoperative permissive oliguria-how much is too much?," *British Journal of Anaesthesia*, vol. 119, no. 6. 2017.
- [193] K. E. Rollins and D. N. Lobo, "Intraoperative Goal-directed Fluid Therapy in Elective Major Abdominal Surgery," *Ann. Surg.*, vol. 263, no. 3, 2016.
- [194] B. Doleman *et al.*, "Pre-emptive and preventive NSAIDs for postoperative pain in adults undergoing all types of surgery," *Cochrane Database of Systematic Reviews*, vol. 2021, no. 6. 2021.
- [195] Q. Wu *et al.*, "The efficacy of parecoxib on systemic inflammatory response associated with cardiopulmonary bypass during cardiac surgery," *Br. J. Clin. Pharmacol.*, vol. 75, no. 3, 2013.
- [196] S. C. Schmidt *et al.*, "Preoperative high-dose steroid administration attenuates the surgical stress response following liver resection: Results of a prospective randomized study," *J. Hepatobiliary. Pancreat. Surg.*, vol. 14, no. 5, 2007.
- [197] S. Srinivasa, A. A. Kahokehr, T.-C. Yu, and A. G. Hill, "Preoperative Glucocorticoid Use in Major Abdominal Surgery," *Ann. Surg.*, vol. 254, no. 2, 2011.
- [198] G. M. Hall, D. Peerbhoy, A. Shenkin, C. J. R. Parker, and P. Salmon, "Relationship of

- the functional recovery after hip arthroplasty to the neuroendocrine and inflammatory responses,” *Br. J. Anaesth.*, vol. 87, no. 4, 2001.
- [199] T. H. Lunn *et al.*, “Effect of high-dose preoperative methylprednisolone on recovery after total hip arthroplasty: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial,” *Br. J. Anaesth.*, vol. 110, no. 1, 2013.
- [200] J. Cassuto, R. Sinclair, and M. Bonderovic, “Anti-inflammatory properties of local anesthetics and their present and potential clinical implications,” *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, vol. 50, no. 3. 2006.
- [201] L. K. Dunn and M. E. Durieux, “Perioperative Use of Intravenous Lidocaine,” *Anesthesiology*, vol. 126, no. 4. 2017.
- [202] M. W. Hollmann, W. E. McIntire, J. C. Garrison, and M. E. Durieux, “Inhibition of mammalian Gq protein function by local anesthetics,” *Anesthesiology*, vol. 97, no. 6, 2002.
- [203] S. Weibel *et al.*, “Continuous intravenous perioperative lidocaine infusion for postoperative pain and recovery in adults,” *Cochrane Database of Systematic Reviews*, vol. 2018, no. 6. 2018.
- [204] N. Levy, P. Mills, and M. Mythen, “Is the pursuit of DREAMing (drinking, eating and mobilising) the ultimate goal of anaesthesia?,” *Anaesthesia*, vol. 71, no. 9. 2016.
- [205] W. W. Mushin, “Pethidine as a Supplement to Nitrous Oxide Anaesthesia,” *Br. Med. J.*, vol. 2, no. 4625, 1949.
- [206] P. JAQUENOUD, D. GROLLEAU, and J. DUCAILAR, “Clinical trials in anesthesia of Phentanyl (R-4263) AND Dehydrobenzperidol (R-4749).,” *Surv. Anesthesiol.*, vol. 9, no. 1, 1965.
- [207] H. D. de Boer, “Essentials of Pain Medicine, 4th ed,” *Anesth. Analg.*, vol. 127, no. 1, 2018.
- [208] E. A. Rabiner *et al.*, “Pharmacological differentiation of opioid receptor antagonists by molecular and functional imaging of target occupancy and food reward-related brain activation in humans,” *Mol. Psychiatry*, vol. 16, no. 8, 2011.
- [209] H. Clarke, N. Soneji, D. T. Ko, L. Yun, and D. N. Wijesundera, “Rates and risk factors for prolonged opioid use after major surgery: Population based cohort study,” *BMJ*, vol. 348, 2014.
- [210] J.-P. Estebe, “Lidocaïne intraveineuse,” *Le Prat. en Anesthésie Réanimation*, vol. 23, no. 2, 2019.
- [211] E. N. Brown, K. J. Pavone, and M. Naranjo, “Multimodal general anesthesia: Theory and practice,” *Anesth. Analg.*, vol. 127, no. 5, 2018.
- [212] P. Forget and J. Cata, “Stable anesthesia with alternative to opioids: Are ketamine and magnesium helpful in stabilizing hemodynamics during surgery? A systematic



- review and meta-analyses of randomized controlled trials,” *Best Practice and Research: Clinical Anaesthesiology*, vol. 31, no. 4. 2017.
- [213] H. D. de Boer, O. Detriche, and P. Forget, “Opioid-related side effects: Postoperative ileus, urinary retention, nausea and vomiting, and shivering. A review of the literature,” *Best Practice and Research: Clinical Anaesthesiology*, vol. 31, no. 4. 2017.
- [214] P. H. Tonner, “Additives used to reduce perioperative opioid consumption 1: Alpha2-agonists,” *Best Practice and Research: Clinical Anaesthesiology*, vol. 31, no. 4. 2017.
- [215] M. P. Bahr and B. A. Williams, “Esmolol, Antinociception, and Its Potential Opioid-Sparing Role in Routine Anesthesia Care,” *Reg. Anesth. Pain Med.*, vol. 43, no. 8, 2018.
- [216] A. M. Gelineau, M. R. King, K. S. Ladha, S. M. Burns, T. Houle, and T. A. Anderson, “Intraoperative Esmolol as an Adjunct for Perioperative Opioid and Postoperative Pain Reduction,” *Anesth. Analg.*, vol. 126, no. 3, 2018.
- [217] F. Ander, A. Magnuson, A. de Leon, and R. Ahlstrand, “Does the  $\beta$ -receptor antagonist esmolol have analgesic effects?,” *Eur. J. Anaesthesiol.*, vol. 35, no. 3, 2018.
- [218] S. Matsuzaki, K. Jardon, E. Maleysson, F. Darpiany, M. Canis, and R. Botchorishvili, “Impact of intraperitoneal pressure of a CO<sub>2</sub> pneumoperitoneum on the surgical peritoneal environment,” *Hum. Reprod.*, vol. 27, no. 6, 2012.
- [219] A. Sultana, D. Torres, and R. Schumann, “Special indications for Opioid Free Anaesthesia and Analgesia, patient and procedure related: Including obesity, sleep apnoea, chronic obstructive pulmonary disease, complex regional pain syndromes, opioid addiction and cancer surgery,” *Best Practice and Research: Clinical Anaesthesiology*, vol. 31, no. 4. 2017.
- [220] A. Jeddab *et al.*, “Unexpected Cardiac Arrest during Spinal Anesthesia,” *Sch. J. Med. Case Reports*, vol. 10, no. 6, 2022.
- [221] F. Carli *et al.*, “Evidence basis for regional anesthesia in multidisciplinary fast-track surgical care pathways,” *Reg. Anesth. Pain Med.*, vol. 36, no. 1, 2011.
- [222] F. Carli and D. Halliday, “Continuous epidural blockade arrests the postoperative decrease in muscle protein fractional synthetic rate in surgical patients,” *Anesthesiology*, vol. 86, no. 5, 1997.
- [223] D. Vicente *et al.*, “Impact of epidural analgesia on the systemic biomarker response after hepatic resection,” *Oncotarget*, vol. 10, no. 5, 2019.
- [224] T. Werawatganon and S. Charuluxananan, “Patient controlled intravenous opioid analgesia versus continuous epidural analgesia for pain after intra-abdominal surgery,” *Cochrane Database of Systematic Reviews*, vol. 2013, no. 3. 2013.
- [225] C. T. Wu *et al.*, “The effect of epidural clonidine on perioperative cytokine response,

- postoperative pain, and bowel function in patients undergoing colorectal surgery,” *Anesth. Analg.*, vol. 99, no. 2, 2004.
- [226] D. M. Pöpping *et al.*, “Impact of Epidural Analgesia on Mortality and Morbidity After Surgery,” *Ann. Surg.*, vol. 259, no. 6, 2014.
- [227] D. M. Pöpping, N. Elia, E. Marret, C. Remy, and M. R. Tramèr, “Protective effects of epidural analgesia on pulmonary complications after abdominal and thoracic surgery: A meta-analysis,” *Archives of Surgery*, vol. 143, no. 10, 2008.
- [228] M. Curatolo, S. Petersen-Felix, P. Scaramozzino, and A. M. Zbinden, “Epidural fentanyl, adrenaline and clonidine as adjuvants to local anaesthetics for surgical analgesia: Meta-analyses of analgesia and side-effects,” *Acta Anaesthesiol. Scand.*, vol. 42, no. 8, 1998.
- [229] C. K. S. Ong, P. Lirk, R. A. Seymour, and B. J. Jenkins, “The efficacy of preemptive analgesia for acute postoperative pain management: A meta-analysis,” *Anesth. Analg.*, vol. 100, no. 3, 2005.
- [230] G. Zimmitti *et al.*, “Positive Impact of Epidural Analgesia on Oncologic Outcomes in Patients Undergoing Resection of Colorectal Liver Metastases,” *Ann. Surg. Oncol.*, vol. 23, no. 3, 2016.
- [231] P. S. Myles, P. Peyton, B. Silbert, J. Hunt, J. R. A. Rigg, and D. I. Sessler, “Perioperative epidural analgesia for major abdominal surgery for cancer and recurrence-free survival: Randomised trial,” *BMJ*, vol. 342, no. 7800, 2011.
- [232] A. Day, R. Smith, I. Jourdan, W. Fawcett, M. Scott, and T. Rockall, “Retrospective analysis of the effect of postoperative analgesia on survival in patients after laparoscopic resection of colorectal cancer,” *Br. J. Anaesth.*, vol. 109, no. 2, 2012.
- [233] O. Yenidünya, H. Y. Bircan, D. Altun, I. Caymaz, A. Demirag, and A. Turkoz, “Anesthesia management with ultrasound-guided thoracic paravertebral block for donor nephrectomy: A prospective randomized study,” *J. Clin. Anesth.*, vol. 37, 2017.
- [234] A. N. Rafi, “Abdominal field block: A new approach via the lumbar triangle,” *Anaesthesia*, vol. 56, no. 10, 2001.
- [235] M. Doherty and D. J. Buggy, “Intraoperative fluids: How much is too much?,” *British Journal of Anaesthesia*, vol. 109, no. 1, 2012.
- [236] J. M. Silva *et al.*, “The effect of excess fluid balance on the mortality rate of surgical patients: A multicenter prospective study,” *Crit. Care*, vol. 17, no. 6, 2013.
- [237] F. Carli, “Physiologic considerations of Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) programs: implications of the stress response,” *Can. J. Anesth.*, vol. 62, no. 2, 2015.
- [238] D. N. Lobo, “Fluid, electrolytes and nutrition: physiological and clinical aspects,” *Proc. Nutr. Soc.*, vol. 63, no. 3, 2004.
- [239] M. G. Mythen *et al.*, “Perioperative fluid management: Consensus statement from the

- enhanced recovery partnership," *Perioper. Med.*, vol. 1, no. 1, 2012.
- [240] "Practice Guidelines for Preoperative Fasting and the Use of Pharmacologic Agents to Reduce the Risk of Pulmonary Aspiration: Application to Healthy Patients Undergoing Elective Procedures," *Anesthesiology*, vol. 126, no. 3, 2017.
- [241] M. Jacob, D. Chappell, K. Hofmann-Kiefer, P. Conzen, and M. Rehm, "A rational approach to perioperative fluid management," *Anesthesiology*, vol. 109, no. 4. 2008.
- [242] B. F. Becker, D. Chappell, and M. Jacob, "Endothelial glycocalyx and coronary vascular permeability: The fringe benefit," *Basic Research in Cardiology*, vol. 105, no. 6. 2010.
- [243] M. T. Giglio, M. Marucci, M. Testini, and N. Brienza, "Goal-directed haemodynamic therapy and gastrointestinal complications in major surgery: A meta-analysis of randomized controlled trials," *British Journal of Anaesthesia*, vol. 103, no. 5. 2009.
- [244] A. Meregalli, R. P. Oliveira, and G. Friedman, "Occult hypoperfusion is associated with increased mortality in hemodynamically stable, high-risk, surgical patients.," *Crit. Care*, vol. 8, no. 2, 2004.
- [245] T. J. Gan *et al.*, "Goal-directed intraoperative fluid administration reduces length of hospital stay after major surgery," *Anesthesiology*, vol. 97, no. 4, 2002.
- [246] Medical Technologies Advisory Committee, "CardioQ-ODM oesophageal doppler monitor," *Natl. Inst. Heal. Care Excell.*, no. April, 2015.
- [247] X. Zhang *et al.*, "Goal-directed fluid therapy does not reduce postoperative ileus in gastrointestinal surgery," *Medicine (Baltimore)*, vol. 97, no. 45, 2018.
- [248] C. Xu *et al.*, "Goal-directed fluid therapy versus conventional fluid therapy in colorectal surgery: A meta analysis of randomized controlled trials," *International Journal of Surgery*, vol. 56. 2018.
- [249] R. H. Thiele *et al.*, "American Society for Enhanced Recovery (ASER) and Perioperative Quality Initiative (POQI) joint consensus statement on perioperative fluid management within an enhanced recovery pathway for colorectal surgery," *Perioper. Med.*, vol. 5, no. 1, 2016.
- [250] London: Royal College of Physicians, "Intravenous Fluid Therapy: Intravenous Fluid Therapy in Adults in Hospital [Internet]," *Intraven. Fluid Ther. Intraven. Fluid Ther. Adults Hosp.*, 2013.
- [251] N. Van Regenmortel *et al.*, "Effect of isotonic versus hypotonic maintenance fluid therapy on urine output, fluid balance, and electrolyte homeostasis: A crossover study in fasting adult volunteers," *Br. J. Anaesth.*, vol. 118, no. 6, 2017.
- [252] T. E. Miller *et al.*, "Reduced length of hospital stay in colorectal surgery after implementation of an enhanced recovery protocol," *Anesth. Analg.*, vol. 118, no. 5, 2014.

- [253] D. N. Lobo, K. A. Bostock, K. R. Neal, A. C. Perkins, B. J. Rowlands, and S. P. Allison, "Effect of salt and water balance on recovery of gastrointestinal function after elective colonic resection: A randomised controlled trial," *Lancet*, vol. 359, no. 9320, 2002.
- [254] M. C. Bellamy, "Wet, dry or something else?," *British Journal of Anaesthesia*, vol. 97, no. 6. 2006.
- [255] K. Holte, N. B. Foss, C. Svensén, C. Lund, J. L. Madsen, and H. Kehlet, "Epidural Anesthesia, Hypotension, and Changes in Intravascular Volume," *Anesthesiology*, vol. 100, no. 2, 2004.
- [256] N. Hadimioglu, I. Saadawy, T. Saglam, Z. Ertug, and A. Dinckan, "The effect of different crystalloid solutions on acid-base balance and early kidney function after kidney transplantation," *Anesth. Analg.*, vol. 107, no. 1, 2008.
- [257] M. W. Semler *et al.*, "Balanced Crystalloids versus Saline in Critically Ill Adults," *N. Engl. J. Med.*, vol. 378, no. 9, 2018.
- [258] L. Huang, X. Zhou, and H. Yu, "Balanced crystalloids vs 0.9% saline for adult patients undergoing non-renal surgery: A meta-analysis," *International Journal of Surgery*, vol. 51. 2018.
- [259] C. A. Pfortmueller *et al.*, "Normal saline versus a balanced crystalloid for goal-directed perioperative fluid therapy in major abdominal surgery: a double-blind randomised controlled study," *Br. J. Anaesth.*, vol. 120, no. 2, 2018.
- [260] M. Raiman, C. G. Mitchell, B. M. Biccard, and R. N. Rodseth, "Comparison of hydroxyethyl starch colloids with crystalloids for surgical patients: A systematic review and meta-analysis," *Eur. J. Anaesthesiol.*, 2015.
- [261] J. A. Myburgh *et al.*, "Hydroxyethyl Starch or Saline for Fluid Resuscitation in Intensive Care," *N. Engl. J. Med.*, vol. 367, no. 20, 2012.
- [262] A. L. Levin, "A new gastroduodenal catheter," *J. Am. Med. Assoc.*, vol. 76, no. 15, 1921.
- [263] O. H. Wangensteen and J. R. Paine, "Treatment of acute intestinal obstruction by suction with the duodenal tube," *J. Am. Med. Assoc.*, vol. 101, no. 20, 1933.
- [264] R. Nelson, S. Edwards, and B. Tse, "Prophylactic nasogastric decompression after abdominal surgery," *Cochrane Database of Systematic Reviews*, no. 3. 2007.
- [265] T. W. O'CONNOR and T. B. HUGH, "ABDOMINAL DRAINAGE: A CLINICAL REVIEW," *Aust. N. Z. J. Surg.*, vol. 49, no. 2, 1979.
- [266] M. Franchi *et al.*, "Randomised trial of drains versus no drains following radical hysterectomy and pelvic lymph node dissection: a European Organisation for Research and Treatment of Cancer-Gynaecological Cancer Group (EORTC-GCG) study in 234 patients," *Eur. J. Cancer*, vol. 43, no. 8, 2007.

- [267] E. Kalogera, S. C. Dowdy, A. Mariani, G. Aletti, J. N. Bakkum-Gamez, and W. A. Cliby, "Utility of closed suction pelvic drains at time of large bowel resection for ovarian cancer," *Gynecol. Oncol.*, vol. 126, no. 3, 2012.
- [268] P. Kranke, A. Redel, F. Schuster, R. Muellenbach, and L. H. Erhart, "Pharmacological interventions and concepts of fast-track perioperative medical care for enhanced recovery programs," *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, vol. 9, no. 9, 2008.
- [269] B. S. Gold, D. S. Kitz, J. H. Lecky, and J. M. Neuhaus, "Unanticipated Admission to the Hospital Following Ambulatory Surgery," *JAMA J. Am. Med. Assoc.*, vol. 262, no. 21, 1989.
- [270] M. S. Schaefer, P. Kranke, S. Weibel, R. Kreysing, and P. Kienbaum, "Total intravenous anaesthesia versus single-drug pharmacological antiemetic prophylaxis in adults: A systematic review and meta-analysis," in *European Journal of Anaesthesiology*, 2016, vol. 33, no. 10.
- [271] C. C. Apfel *et al.*, "A Factorial Trial of Six Interventions for the Prevention of Postoperative Nausea and Vomiting," *N. Engl. J. Med.*, vol. 350, no. 24, 2004.
- [272] G. S. De Oliveira, L. J. S. Castro-Alves, S. Ahmad, M. C. Kendall, and R. J. McCarthy, "Dexamethasone to prevent postoperative nausea and vomiting: An updated meta-analysis of randomized controlled trials," *Anesth. Analg.*, vol. 116, no. 1, 2013.
- [273] J. A. Polderman *et al.*, "Adverse side effects of dexamethasone in surgical patients," *Cochrane Database Syst. Rev.*, vol. 2019, no. 3, 2018.
- [274] A. C. Tricco *et al.*, "Comparative safety of serotonin (5-HT<sub>3</sub>) receptor antagonists in patients undergoing surgery: a systematic review and network meta-analysis," *BMC Med.*, vol. 13, no. 1, 2015.
- [275] M. Liu *et al.*, "Neurokinin-1 receptor antagonists in preventing postoperative nausea and vomiting," *Med. (United States)*, vol. 94, no. 19, 2015.
- [276] M. Büttner, B. Walder, E. Von Elm, and M. R. Tramèr, "Is low-dose haloperidol a useful antiemetic? A meta-analysis of published and unpublished randomized trials," *Anesthesiology*, vol. 101, no. 6, 2004.
- [277] T. J. Gan *et al.*, "Intravenous Amisulpride for the Prevention of Postoperative Nausea and Vomiting: Two Concurrent, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Trials," *Anesthesiology*, vol. 126, no. 2, 2017.
- [278] P. Kranke, A. M. Morin, N. Roewer, and L. H. J. Eberhart, "Dimenhydrinate for prophylaxis of postoperative nausea and vomiting: A meta-analysis of randomized controlled trials," *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, vol. 46, no. 3, 2002.
- [279] M. A. Antor *et al.*, "The effect of transdermal scopolamine for the prevention of postoperative nausea and vomiting," *Front. Pharmacol.*, vol. 5, 2014.
- [280] B. N. Catchpole, "SMOOTH MUSCLE AND THE SURGEON," *Australian and New*

- Zealand Journal of Surgery*, vol. 59, no. 3. 1989.
- [281] T. T. Irvin and T. K. Hunt, "Effect of malnutrition on colonic healing.," *Ann. Surg.*, vol. 180, no. 5, 1974.
- [282] D. Schroeder, L. Gillanders, K. Mahr, and G. L. Hill, "Effects of immediate postoperative enteral nutrition on body composition, muscle function, and wound healing," *J. Parenter. Enter. Nutr.*, vol. 15, no. 4, 1991.
- [283] H. K. Andersen, S. J. Lewis, and S. Thomas, "Early enteral nutrition within 24h of colorectal surgery versus later commencement of feeding for postoperative complications," *Cochrane Database of Systematic Reviews*, no. 4. 2006.
- [284] W. Rao, X. Zhang, J. Zhang, R. Yan, Z. Hu, and Q. Wang, "The role of nasogastric tube in decompression after elective colon and rectum surgery : A meta-analysis," *Int. J. Colorectal Dis.*, vol. 26, no. 4, 2011.
- [285] S. J. Lewis, H. K. Andersen, and S. Thomas, "Early enteral nutrition within 24 h of intestinal surgery versus later commencement of feeding: A systematic review and meta-analysis," *Journal of Gastrointestinal Surgery*, vol. 13, no. 3. 2009.
- [286] A. Weimann *et al.*, "ESPEN practical guideline: Clinical nutrition in surgery," *Clin. Nutr.*, vol. 40, no. 7, 2021.
- [287] B. Chen, Y. Zhou, P. Yang, H. W. Wan, and X. T. Wu, "Safety and efficacy of fish oil-enriched parenteral nutrition regimen on postoperative patients undergoing major abdominal surgery: A meta-analysis of randomized controlled trials," *J. Parenter. Enter. Nutr.*, vol. 34, no. 4, 2010.
- [288] R. S. M. De Miranda Torrinhas *et al.*, "Parenteral fish oil as a pharmacological agent to modulate post-operative immune response: A randomized, double-blind, and controlled clinical trial in patients with gastrointestinal cancer," *Clin. Nutr.*, vol. 32, no. 4, 2013.
- [289] I. Boden *et al.*, "Preoperative physiotherapy for the prevention of respiratory complications after upper abdominal surgery: Pragmatic, double blinded, multicentre randomised controlled trial," *BMJ*, vol. 360, 2018.
- [290] J. Nygren *et al.*, "Guidelines for perioperative care in elective rectal/pelvic surgery: Enhanced recovery after surgery (ERAS®) society recommendations," *World Journal of Surgery*, vol. 37, no. 2. 2013.
- [291] J. F. Fiore *et al.*, "Ensuring Early Mobilization Within an Enhanced Recovery Program for Colorectal Surgery," *Ann. Surg.*, vol. 266, no. 2, 2017.
- [292] N. E. Epstein, "A review article on the benefits of early mobilization following spinal surgery and other medical/surgical procedures," *Surg. Neurol. Int.*, vol. 5, no. SUPPL. 3, 2014.
- [293] K. Lassen *et al.*, "Consensus review of optimal perioperative care in colorectal

- surgery: Enhanced Recovery after Surgery (ERAS) Group recommendations,” *Archives of Surgery*, vol. 144, no. 10. 2009.
- [294] M. van der Leeden *et al.*, “Early enforced mobilisation following surgery for gastrointestinal cancer: Feasibility and outcomes,” *Physiother. (United Kingdom)*, vol. 102, no. 1, 2016.
- [295] D. Gelman *et al.*, “Role of multimodal analgesia in the evolving enhanced recovery after surgery pathways,” *Medicina (Lithuania)*, vol. 54, no. 2. 2018.
- [296] C. L. Hodgson, E. Capell, and C. J. Tipping, “Early Mobilization of Patients in Intensive Care: Organization, Communication and Safety Factors that Influence Translation into Clinical Practice,” *Critical Care*, vol. 22, no. 1. 2018.
- [297] E. A. Barber, T. Everard, A. E. Holland, C. Tipping, S. J. Bradley, and C. L. Hodgson, “Barriers and facilitators to early mobilisation in Intensive Care: A qualitative study,” *Aust. Crit. Care*, vol. 28, no. 4, 2015.
- [298] U. O. Gustafsson *et al.*, “Guidelines for Perioperative Care in Elective Colorectal Surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) Society Recommendations: 2018,” *World Journal of Surgery*, vol. 43, no. 3. 2019.
- [299] A. Feldheiser *et al.*, “Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) for gastrointestinal surgery, part 2: Consensus statement for anaesthesia practice,” *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, vol. 60, no. 3. 2016.
- [300] H. Beloeil, “Opioid-free anesthesia,” *Best Practice and Research: Clinical Anaesthesiology*, vol. 33, no. 3. 2019.
- [301] M. J. Scott *et al.*, “Enhanced Recovery after Surgery (ERAS) for gastrointestinal surgery, part 1: Pathophysiological considerations,” *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, vol. 59, no. 10. 2015.
- [302] K. Kumar, M. A. Kirksey, S. Duong, and C. L. Wu, “A Review of Opioid-Sparing Modalities in Perioperative Pain Management: Methods to Decrease Opioid Use Postoperatively,” *Anesthesia and Analgesia*, vol. 125, no. 5. 2017.
- [303] J. Mulier, “Opioid free general anesthesia: A paradigm shift?,” *Rev. Española Anestesiología y Reanimación (English Ed.)*, vol. 64, no. 8, 2017.
- [304] M. J. Hudspeth, “Anatomy, physiology and pharmacology of pain,” *Anaesthesia and Intensive Care Medicine*, vol. 20, no. 8. 2019.
- [305] M. J. Millan, “Descending control of pain,” *Progress in Neurobiology*, vol. 66, no. 6. 2002.
- [306] F. Cervero, “Visceral nociception: peripheral and central aspects of visceral nociceptive systems.,” *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.*, vol. 308, no. 1136, 1985.
- [307] B. Fidman and A. Nogid, “Role of tapentadol immediate release (nucynta) in the

- management of moderate-to-severe pain,” *P and T*, vol. 35, no. 6. 2010.
- [308] J. R. Vane, “Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs,” *Nat. New Biol.*, vol. 231, no. 25, 1971.
- [309] D. Kverneng Hultberg, E. Angenete, M. L. Lydrup, J. Rutegård, P. Matthiessen, and M. Rutegård, “Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the risk of anastomotic leakage after anterior resection for rectal cancer,” *Eur. J. Surg. Oncol.*, vol. 43, no. 10, 2017.
- [310] C. L. Wu *et al.*, “Efficacy of postoperative patient-controlled and continuous infusion epidural analgesia versus intravenous patient-controlled analgesia with opioids: A meta-analysis,” *Anesthesiology*, vol. 103, no. 5. 2005.
- [311] M. Hübner, C. Blanc, D. Roulin, M. Winiker, S. Gander, and N. Demartines, “Randomized clinical trial on epidural versus patient-controlled analgesia for laparoscopic colorectal surgery within an enhanced recovery pathway,” *Ann. Surg.*, vol. 261, no. 4, 2015.
- [312] V. Arnuntasupakul *et al.*, “A randomized comparison between conventional and waveform-confirmed loss of resistance for thoracic epidural blocks,” *Reg. Anesth. Pain Med.*, vol. 41, no. 3, 2016.
- [313] J. Guay, M. Nishimori, and S. Kopp, “Epidural local anaesthetics versus opioid-based analgesic regimens for postoperative gastrointestinal paralysis, vomiting and pain after abdominal surgery,” *Cochrane Database of Systematic Reviews*, vol. 2016, no. 7. 2016.
- [314] R. Christopherson, K. E. James, M. Tableman, P. Marshall, and F. E. Johnson, “Long-term survival after colon cancer surgery: A variation associated with choice of anesthesia,” *Anesth. Analg.*, vol. 107, no. 1, 2008.
- [315] P. Turunen *et al.*, “Epidural analgesia diminished pain but did not otherwise improve enhanced recovery after laparoscopic sigmoidectomy: A prospective randomized study,” *Surg. Endosc. Other Interv. Tech.*, vol. 23, no. 1, 2009.
- [316] N. Fustran *et al.*, “Postoperative analgesia with continuous wound infusion of local anaesthesia vs saline: A double-blind randomized, controlled trial in colorectal surgery,” *Color. Dis.*, vol. 17, no. 4, 2015.
- [317] N. T. Ventham, S. O’Neill, N. Johns, R. R. Brady, and K. C. H. Fearon, “Evaluation of novel local anesthetic wound infiltration techniques for postoperative pain following colorectal resection surgery: A meta-analysis,” *Dis. Colon Rectum*, vol. 57, no. 2, 2014.
- [318] E. Ricciotti and G. A. Fitzgerald, “Prostaglandins and inflammation,” *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, vol. 31, no. 5, 2011.
- [319] D. S. Keller, B. O. Ermlich, and C. P. Delaney, “Demonstrating the benefits of



- transversus abdominis plane blocks on patient outcomes in laparoscopic colorectal surgery: Review of 200 consecutive cases,” *J. Am. Coll. Surg.*, vol. 219, no. 6, 2014.
- [320] S. Osborn, A. M. Cyna, P. Middleton, and J. D. Griffiths, “Perioperative transversus abdominis plane (TAP) blocks for analgesia after abdominal surgery,” *Cochrane Database Syst. Rev.*, vol. 2020, no. 4, 2020.
- [321] A. Sinha, L. Jayaraman, and D. Punhani, “Efficacy of ultrasound-guided transversus abdominis plane block after laparoscopic bariatric surgery: A double blind, randomized, controlled study,” *Obes. Surg.*, vol. 23, no. 4, 2013.
- [322] G. Elamin *et al.*, “Efficacy of a Laparoscopically Delivered Transversus Abdominis Plane Block Technique during Elective Laparoscopic Cholecystectomy: A Prospective, Double-Blind Randomized Trial,” *J. Am. Coll. Surg.*, vol. 221, no. 2, 2015.
- [323] C. J. Walter *et al.*, “A randomised controlled trial of the efficacy of ultrasound-guided transversus abdominis plane (TAP) block in laparoscopic colorectal surgery,” *Surg. Endosc.*, vol. 27, no. 7, 2013.
- [324] A. L. Stokes *et al.*, “Liposomal Bupivacaine Use in Transversus Abdominis Plane Blocks Reduces Pain and Postoperative Intravenous Opioid Requirement after Colorectal Surgery,” in *Diseases of the Colon and Rectum*, 2017, vol. 60, no. 2.
- [325] R. Taylor *et al.*, “Transversus Abdominis Block: Clinical Uses, Side Effects, and Future Perspectives,” *Pain Practice*, vol. 13, no. 4, 2013.
- [326] T. A. Aloia, G. Zimmitti, C. Conrad, V. Gottumukalla, S. Kopetz, and J. N. Vauthey, “Return to intended oncologic treatment (RIOT): A novel metric for evaluating the quality of oncosurgical therapy for malignancy,” *J. Surg. Oncol.*, vol. 110, no. 2, 2014.
- [327] H. A. Lillemoe, R. K. Marcus, B. J. Kim, N. Narula, C. H. Davis, and T. A. Aloia, “Detours on the Road to Recovery: What Factors Delay Readiness to Return to Intended Oncologic Therapy (RIOT) After Liver Resection for Malignancy?,” *J. Gastrointest. Surg.*, vol. 23, no. 12, 2019.
- [328] G. L. Snyder and S. Greenberg, “Effect of anaesthetic technique and other perioperative factors on cancer recurrence,” *British Journal of Anaesthesia*, vol. 105, no. 2, 2010.
- [329] A. G. Acheson, M. J. Brookes, and D. R. Spahn, “Effects of allogeneic red blood cell transfusions on clinical outcomes in patients undergoing colorectal cancer surgery: A systematic review and meta-analysis,” *Ann. Surg.*, vol. 256, no. 2, 2012.
- [330] J. A. Dubowitz, E. K. Sloan, and B. J. Riedel, “Implicating anaesthesia and the perioperative period in cancer recurrence and metastasis,” *Clin. Exp. Metastasis*, vol. 35, no. 4, 2018.
- [331] A. M. Lacy *et al.*, “Laparoscopy-assisted colectomy versus open colectomy for

- treatment of non-metastatic colon cancer: A randomised trial," *Lancet*, vol. 359, no. 9325, 2002.
- [332] J. G. Hiller, N. J. Perry, G. Poulogiannis, B. Riedel, and E. K. Sloan, "Perioperative events influence cancer recurrence risk after surgery," *Nature Reviews Clinical Oncology*, vol. 15, no. 4. 2018.
- [333] A. Amato and M. Pescatori, "Perioperative blood transfusions and recurrence of colorectal cancer," *Cochrane Database of Systematic Reviews*, vol. 2017, no. 12. 2006.
- [334] S. K. Watt *et al.*, "Whole Blood Gene Expression Profiling in patients undergoing colon cancer surgery identifies differential expression of genes involved in immune surveillance, inflammation and carcinogenesis," *Surg. Oncol.*, vol. 27, no. 2, 2018.
- [335] A. Currie *et al.*, "The impact of enhanced recovery protocol compliance on elective colorectal cancer resection: Results from an international registry," *Ann. Surg.*, vol. 261, no. 6, 2015.
- [336] A. H. Chowdhury and D. N. Lobo, "Fluids and gastrointestinal function," *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*, vol. 14, no. 5. 2011.
- [337] K. E. Rollins, N. C. Mathias, and D. N. Lobo, "Meta-analysis of goal-directed fluid therapy using transoesophageal Doppler monitoring in patients undergoing elective colorectal surgery," *BJS open*, vol. 3, no. 5, 2019.
- [338] A. Luckey, E. Livingston, and Y. Tache, "Mechanisms and treatment of postoperative ileus," *Archives of Surgery*, vol. 138, no. 2. 2003.
- [339] J. Neudecker, W. Schwenk, T. Junghans, S. Pietsch, B. Böhm, and J. M. Müller, "Randomized controlled trial to examine the influence of thoracic epidural analgesia on postoperative ileus after laparoscopic sigmoid resection," *Br. J. Surg.*, vol. 86, no. 10, 1999.
- [340] B. R. Swenson *et al.*, "Intravenous lidocaine is as effective as epidural bupivacaine in reducing ileus duration, hospital stay, and pain after open colon resection: A randomized clinical trial," *Reg. Anesth. Pain Med.*, vol. 35, no. 4, 2010.
- [341] W. Schwenk, B. Böhm, O. Haase, T. Junghans, and J. M. Müller, "Laparoscopic versus conventional colorectal resection: A prospective randomised study of postoperative ileus and early postoperative feeding," *Langenbeck's Arch. Surg.*, vol. 383, no. 1, 1998.
- [342] R. Nelson, B. Tse, and S. Edwards, "Systematic review of prophylactic nasogastric decompression after abdominal operations," *British Journal of Surgery*, vol. 92, no. 6. 2005.
- [343] S. J. Lewis, M. Egger, P. A. Sylvester, and S. Thomas, "Early enteral feeding versus 'nil by mouth' after gastrointestinal surgery: Systematic review and meta-analysis of

- controlled trials," *Br. Med. J.*, vol. 323, no. 7316, 2001.
- [344] R. Beier-Holgersen and S. Boesby, "Influence of postoperative enteral nutrition on postsurgical infections," *Gut*, vol. 39, no. 6, 1996.
- [345] C. Le Zhuang, X. Z. Ye, C. J. Zhang, Q. T. Dong, B. C. Chen, and Z. Yu, "Early versus traditional postoperative oral feeding in patients undergoing elective colorectal surgery: A meta-analysis of randomized clinical trials," *Digestive Surgery*, vol. 30, no. 3, 2013.
- [346] Y. Tsuchida *et al.*, "Neuronal stimulation with 5-hydroxytryptamine 4 receptor induces anti-inflammatory actions via  $\alpha 7$ nACh receptors on muscularis macrophages associated with postoperative ileus," *Gut*, vol. 60, no. 5, 2011.
- [347] C. T. Hansen, M. Sørensen, C. Møller, B. Ottesen, and H. Kehlet, "Effect of laxatives on gastrointestinal functional recovery in fast-track hysterectomy: a double-blind, placebo-controlled randomized study," *Am. J. Obstet. Gynecol.*, vol. 196, no. 4, 2007.
- [348] S. Li, Y. Liu, Q. Peng, L. Xie, J. Wang, and X. Qin, "Chewing gum reduces postoperative ileus following abdominal surgery: A meta-analysis of 17 randomized controlled trials," *J. Gastroenterol. Hepatol.*, vol. 28, no. 7, 2013.
- [349] C. Atkinson *et al.*, "Randomized clinical trial of postoperative chewing gum versus standard care after colorectal resection," *Br. J. Surg.*, vol. 103, no. 8, 2016.
- [350] D. C.P. *et al.*, "Phase III trial of alvimopan, a novel, peripherally acting, Mu opioid antagonist, for postoperative ileus after major abdominal surgery," *Diseases of the Colon and Rectum*, vol. 48, no. 6, 2005.
- [351] J. W. Alexander, J. S. Solomkin, and M. J. Edwards, "Updated recommendations for control of surgical site infections," *Annals of Surgery*, vol. 253, no. 6, 2011.
- [352] W. S. Lai and D. Assimos, "Factors Associated With Postoperative Infection After Percutaneous Nephrolithotomy.," *Rev. Urol.*, vol. 20, no. 1, 2018.
- [353] D. W. Bratzler *et al.*, "Clinical practice guidelines for antimicrobial prophylaxis in surgery," *Am. J. Heal. Pharm.*, vol. 70, no. 3, 2013.
- [354] M. H. Thornhill, M. Dayer, P. B. Lockhart, and B. Prendergast, "Antibiotic Prophylaxis of Infective Endocarditis," *Current Infectious Disease Reports*, vol. 19, no. 2, 2017.
- [355] A. Kumar, "Optimizing Antimicrobial Therapy in Sepsis and Septic Shock," *Critical Care Clinics*, vol. 25, no. 4, 2009.
- [356] G. E. Raskob *et al.*, "Thrombosis: A Major Contributor to Global Disease Burden," *Semin. Thromb. Hemost.*, vol. 40, no. 7, 2014.
- [357] J. A. Heit, "The epidemiology of venous thromboembolism in the community," *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, vol. 28, no. 3, 2008.
- [358] W. H. Geerts *et al.*, "Prevention of venous thromboembolism: The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy," in *Chest*, 2004, vol. 126,

- no. 3 SUPPL.
- [359] N. A. Zakai, J. Wright, and M. Cushman, "Risk factors for venous thrombosis in medical inpatients: Validation of a thrombosis risk score," *J. Thromb. Haemost.*, vol. 2, no. 12, 2004.
- [360] A. A. Khorana *et al.*, "Cancer-associated venous thromboembolism," *Nature Reviews Disease Primers*, vol. 8, no. 1. 2022.
- [361] V. S. Shen and E. W. Pollak, "Fatal pulmonary embolism in cancer patients: Is heparin prophylaxis justified?," *South. Med. J.*, vol. 73, no. 7, 1980.
- [362] P. D. Stein, A. Beemath, and R. E. Olson, "Obesity as a risk factor in venous thromboembolism," *Am. J. Med.*, vol. 118, no. 9, 2005.
- [363] M. Abdollahi, M. Cushman, and F. R. Rosendaal, "Obesity: Risk of venous thrombosis and the interaction with coagulation factor levels and oral contraceptive use," *Thromb. Haemost.*, vol. 89, no. 3, 2003.
- [364] M. Cushman *et al.*, "Estrogen plus progestin and risk of venous thrombosis," *JAMA*, vol. 292, no. 13, 2004.
- [365] NICE, "Venous thromboembolism in over 16s: reducing the risk of hospital-acquired deep vein thrombosis or pulmonary embolism," *NICE Guid.*, no. March, 2018.
- [366] L. N. Roberts *et al.*, "Comprehensive VTE prevention program incorporating mandatory risk assessment reduces the incidence of hospital-associated thrombosis," *Chest*, vol. 144, no. 4, 2013.
- [367] G. Lippi, E. J. Favaloro, and G. Cervellin, "Prevention of venous thromboembolism: Focus on mechanical prophylaxis," *Semin. Thromb. Hemost.*, vol. 37, no. 3, 2011.
- [368] G. Karthikeyan, J. W. Eikelboom, A. G. G. Turpie, and J. Hirsh, "Does acetyl salicylic acid (ASA) have a role in the prevention of venous thromboembolism?," *British Journal of Haematology*, vol. 146, no. 2. 2009.
- [369] J. V. Llau, P. Kamphuisen, and P. Albaladejo, "European guidelines on perioperative venous thromboembolism prophylaxis Chronic treatment with antiplatelet agents," *Eur. J. Anaesthesiol.*, vol. 35, no. 2, 2018.
- [370] R. W. Day *et al.*, "Patient-Reported Outcomes Accurately Measure the Value of an Enhanced Recovery Program in Liver Surgery," *J. Am. Coll. Surg.*, vol. 221, no. 6, 2015.
- [371] L. Lee, T. Tran, N. E. Mayo, F. Carli, and L. S. Feldman, "What does it really mean to 'recover' from an operation?," *Surgery (United States)*, vol. 155, no. 2. 2014.
- [372] L. S. Feldman, L. Lee, and J. Fiore, "What outcomes are important in the assessment of Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) pathways?," *Can. J. Anesth.*, vol. 62, no. 2, 2015.
- [373] A. Bowyer, J. Jakobsson, O. Ljungqvist, and C. Royse, "A review of the scope and

- measurement of postoperative quality of recovery,” *Anaesthesia*, vol. 69, no. 11. 2014.
- [374] C. McMullen *et al.*, “Designing for impact: identifying stakeholder-driven interventions to support recovery after major cancer surgery,” *Support. Care Cancer*, vol. 26, no. 12, 2018.
- [375] S. V. *et al.*, “A Multimedia Self-management Intervention to Prepare Cancer Patients and Family Caregivers for Lung Surgery and Postoperative Recovery,” *Clin. Lung Cancer*, vol. 18, no. 3, 2017.
- [376] H. Kehlet, “Fast-track colorectal surgery,” *The Lancet*, vol. 371, no. 9615. 2008.
- [377] H. Kehlet, “ERAS Implementation - Time to Move Forward,” *Annals of Surgery*, vol. 267, no. 6. 2018.
- [378] F. Gillissen *et al.*, “Sustainability of an Enhanced Recovery after Surgery Program (ERAS) in Colonic Surgery,” *World J. Surg.*, vol. 39, no. 2, 2015.
- [379] N. K. Francis *et al.*, “Consensus on Training and Implementation of Enhanced Recovery After Surgery: A Delphi Study,” *World J. Surg.*, vol. 42, no. 7, 2018.
- [380] D. Martin, D. Roulin, V. Addor, C. Blanc, N. Demartines, and M. Hübner, “Enhanced recovery implementation in colorectal surgery—temporary or persistent improvement?,” *Langenbeck’s Arch. Surg.*, vol. 401, no. 8, 2016.
- [381] G. R. Joliat, O. Ljungqvist, T. Wasylak, O. Peters, and N. Demartines, “Beyond surgery: Clinical and economic impact of Enhanced Recovery after Surgery programs,” *BMC Health Serv. Res.*, vol. 18, no. 1, 2018.
- [382] G. Nelson *et al.*, “Guidelines for pre- and intra-operative care in gynecologic/oncology surgery: Enhanced Recovery after Surgery (ERAS®) Society recommendations - Part i,” *Gynecol. Oncol.*, vol. 140, no. 2, 2016.
- [383] G. P. Bhandoria *et al.*, “Enhanced Recovery after Surgery (ERAS) in gynecologic oncology: An international survey of peri-operative practice,” *International Journal of Gynecological Cancer*, vol. 30, no. 10. 2020.
- [384] S. P. Bisch *et al.*, “Outcomes of enhanced recovery after surgery (ERAS) in gynecologic oncology – A systematic review and meta-analysis.,” *Gynecologic Oncology*, vol. 161, no. 1. 2021.
- [385] P. A. Clavien *et al.*, “The clavien-dindo classification of surgical complications: Five-year experience,” *Ann. Surg.*, vol. 250, no. 2, pp. 187–196, 2009.
- [386] G. D. Aletti, S. C. Dowdy, K. C. Podratz, and W. A. Cliby, “Relationship among surgical complexity, short-term morbidity, and overall survival in primary surgery for advanced ovarian cancer,” *Am. J. Obstet. Gynecol.*, vol. 197, no. 6, 2007.
- [387] J. E. Bergstrom *et al.*, “Narcotics reduction, quality and safety in gynecologic oncology surgery in the first year of enhanced recovery after surgery protocol implementation,”

- Gynecol. Oncol.*, vol. 149, no. 3, 2018.
- [388] I. Smith *et al.*, "Perioperative fasting in adults and children: Guidelines from the european society of anaesthesiology," *Eur. J. Anaesthesiol.*, vol. 28, no. 8, 2011.
- [389] S. Sinclair, S. James, and M. Singer, "Intraoperative intravascular volume optimisation and length of hospital stay after repair of proximal femoral fracture: Randomised controlled trial," *Br. Med. J.*, vol. 315, no. 7113, 1997.
- [390] D. Lu, X. Wang, and G. Shi, "Perioperative enhanced recovery programmes for gynaecological cancer patients," *Cochrane Database of Systematic Reviews*, vol. 2015, no. 3. 2015.
- [391] N. Thomakos, A. Pandraklakis, S. P. Bisch, A. Rodolakis, and G. Nelson, "ERAS protocols in gynecologic oncology during COVID-19 pandemic," *International Journal of Gynecological Cancer*, vol. 30, no. 6. 2020.
- [392] A. Pandraklakis *et al.*, "Enhanced Recovery After Surgery Protocols in Obese Gynecological Oncology Patients: A Single-Center Experience," *Cureus*, vol. 15, no. 6, p. e40453, 2023.