

# Včasné pooperačné zotavenie (ERAS)

Z diaľky pekné, z blízka nie?

**Enhanced recovery after surgery: good from afar, but far from good?**

Henrik Kehlet

## Súhrn

Koncept včasného pooperačného zotavenia (ERAS) bol vyvinutý pred 20 rokmi na základe lepšieho pochopenia patofyziológie pooperačného zotavenia v rámci integrovaného multi-disciplinárneho prístupu. Výsledky implementácie boli mimoriadne pozitívne, znížil sa počet hospitalizácií a medicínskych komplikácií, bez zvýšenia počtu rehospitalizácií. Koncept ale v súčasnosti stojí pred niekoľkými výzvami, vrátane zlepšenia implementácie existujúcich vedeckých dôkazov, zvýšeného zamerania na problémy so zotavovaním po prepustení z nemocnice a potreby lepšieho návrhu budúcich štúdií o ERAS. Najdôležitejšie výzvy ale spočívajú v lepšom porozumení a kontrole nežiaducich perioperačných patofyziologických reakcií s následným rizikom orgánovej dysfunkcie. Tieto snahy by sa mali zamerať na zápalové a neuro-humorálne chirurgické stresové reakcie; manažment tekutín; manažment bolesti; manažment transfúzií; mechanizmy ortostatickej intolerancie; pooperačnú kognitívnu dysfunkciu; rizikové faktory tromboembolických komplikácií a mechanizmy a prevenciu pooperačného ilea. Napokon, väčšiu pozornosť treba venovať rôznym prekážkam pre funkčné zotavenie po prepustení z nemocnice a na výber (pred a po operácii) rehabilitácie. Toto úsilie musí zohľadniť individuálnosť operácie a konkrétneho pacienta.

Kľúčové slová: ERAS, pooperačné komplikácie, chirurgický stres

## 1 Úvod

Každý rok sa na celom svete vykoná vyše 200 miliónov operácií, pričom je operovaných stále viac starších a komorbidnejších pacientov. Pooperačné komplikácie sú stále významným problémom pre pacientov, poskytovateľov zdravotnej starostlivosti a tvorcov politik. Z mnohých iniciatív na zlepšenie výsledkov pacientov mal najvýznamnejší vplyv koncept „včasného zotavenia po operácii“ (ERAS) alebo „zrýchlený postup po operácii, fast-track surgery“. Je tomu tak preto, lebo ERAS predstavuje multimodálny a multidisciplinárny prístup na kontrolu perioperačnej patofyziológie, čím zmiernuje riziko orgánových dysfunkcií a následne zlepšuje regeneráciu. Predbežné štúdie z roku 1995, ktoré zistili, že po laparoskopickej operácii hrubého čreva u pacientov vo veku > 80 rokov je možné pacienta prepustiť po 2 - 3 dňoch [1], viedli k podrobnejšiemu popisu koncepcie v roku 1997 [2] a neskôr k založeniu Spoločnosti ERAS [3, 4]. Tieto štúdie potvrdili, že implementácia ERASu v klinickej praxi vedie k významnému skráteniu pobytu v nemocnici, k zníženiu komplikácií a nákladov na zdravotnú starostlivosť u viacerých typov operácií. Napriek tomuto globálnemu dopadu ale koncept vyžaduje ďalšiu optimalizáciu, s ktorou je spojených viacero výziev, aby sme sa viac priblížili k ideálu - „bezbolestná a bezriziková operácia“ [2]. Tento príspevok prináša prehľad vybraných nových údajov založených na osobnom nasadení autora v oblasti perioperačnej patofyziológie a zlepšeného zotavenia po operáciách počas ostatných vyše 20 rokov.

## 2 Implementácia ERASu

Napriek tomu, že úspešné výsledky konceptu ERAS boli široko publikované v anestetických a chirurgických časopisoch, v posledných dvoch desaťročiach sa stretli s pomerne pomalou implementáciou [5]. Aj keď je dobre zdokumentované, že implementácia významných vedeckých poznatkov v zdravotníctve môže trvať vyše 1,5 roka, je prekvapujúce, že sa to týka aj ERASu, keďže v zásade ide o pomerne jednoduchý pragmatický prístup. Proces implementácie možno zhrnúť do týchto fáz:

- a) porozumieť literatúre špecifickej pre daný postup
- b) poznať svoje vlastné údaje (audit)
- c) nadviazať multidisciplinárnu spoluprácu
- d) monitorovať dosiahnuté výsledky
- e) zdieľať ekonomické výhody [2, 5].

Spoločnosť ERAS pripravila pre potreby implementácie vyše 16 odporúčaní, založených na súčasných dôkazoch (<http://erassociety.org>). Napriek prekážkam v implementácii ERASu, ako sú nedostatok vodcovských schopností, nedostatok vedomostí, kultúrne rozdiely v praxi, môže realizácia usmernení ERAS sama osebe predstavovať problém s implementáciou, pretože jednotlivé prvky sú považované za trochu komplikované, pričom niektoré postupy si vyžadujú upraviť vyše 30 faktorov, ktoré je potrebné zhodnotiť a implementovať, aby sa dosiahol úspešný program ERAS. Keďže ERAS zahŕňa multidisciplinárnu spoluprácu, k oneskoreniu implementácie môže prispieť množstvo faktorov z dôvodu inherentného rizika interdisciplinárneho nesúhlasu. Mnohé z týchto usmernení navyše obsahujú odporúčania prevzaté z iných postupov a nie sú nevyhnutne relevantné alebo založené na dôkazoch pre príslušný postup [5, 6]. Preto sa navrhuje, aby sa pozornosť viac venovala pochopeniu perioperačnej patofyziológie, špecifickej pre jednotlivé postupy, vrátane neuro-humorálnych zmien, objemovej homeostázy, mechanizmov bolesti a minimálne invazívnej chirurgie [6], pričom treba vynechať menej relevantné odporúčania odvodené z iných postupov [5, 6]. To, čo je teraz potrebné pre ďalší pokrok je ďalší vývoj a prehodnotenie základných komponentov ERASu, špecifických pre daný postup, majúci na pamäti, že ERAS je dynamický proces, založený na vývoji v našom chápaní patofyziológie perioperačného zotavenia.

### **3 Patofyziologické výzvy**

#### **3.1 Chirurgický stres - odpoveď organizmu na traumou**

Primárnym mechanizmom vedúcim k pooperačnej dysfunkcii orgánov je komplexná reakcia na chirurgický stres, ktorá sa skladá z neuro-endokrinných a zápalových imunologických reakcií [7]. Endokrinnno-metabolickú odpoveď, ktorá je spojená s katabolizmom a negatívnou dusíkovou bilanciou, je možné znížiť regionálnymi technikami analgézie [7]. V súčasnosti sa ale pozornosť zameriava viac na komplexné zápalové imunologické zmeny, ktoré sa vyskytujú v reakcii na chirurgickú traumou, ktoré majú významné účinky na klinické zotavenie a vznik komplikácií [8, 9]. Žiaľ, z odporúčaných komponentov ERAS iba minimálne invazívna chirurgia je preukázateľne spojená so znižovaním nežiaducich zápalových zmien [10], únavy a bolesti a zlepšením klinického zotavenia. Potrebujeme preto ďalšie postupy na ovplyvnenie týchto reakcií, napr. predoperačným podaním vysokých dávok steroidov [11, 12], ktoré sa doteraz preukázali ako prospešné pri znižovaní bolesti, včasnej únavy, endotelovej dysfunkcie, pričom dochádza iba k prechodnej zmene homeostázy glukózy [11]. Aj keď sa bezpečnosť peroperačného podávania steroidov pre hojenie rán a pooperačné infekcie potvrdila už skôr [11, 1], potrebujeme ďalšie štúdie, zamerané na stanovenie dávok špecifických pre daný postup. Ďalej je potrebné stanoviť, či je po chirurgických zákrokoch so špecifickými bolesťami a s problémami s funkčným zotavením, ako je napríklad artroplastika kolena, potrebné podanie steroidov opakovať. Sľubnou oblasťou výskumu je predoperačná identifikácia pacientov „silne“ reagujúcich na zápal [13], čo môže viesť k optimalizácii dizajnu štúdií, vrátane „obohatených“ štúdií, zameraných na modifikáciu stresu postupmi, ako je minimálne invazívna operácia, glukokortikoidy, statíny alebo špecifické antagonisty cytokínov.

#### **3.2 Bolesť**

Poskytnutie dostatočnej úľavy od bolesti je nevyhnutným predpokladom na zlepšenie zotavenia [7], ale ideálne analgetické stratégie sú stále diskutované a napriek mnohým prehľadovým prácam a odporúčaniam [14] je potrebné sa im stále venovať. Je ale zrejmé, že analgézia sa musí riadiť multimodálnymi technikami šetriacimi opioidy, zameranými na konkrétne operácie, procedúry. [15]. Budúca optimalizácia liečby pooperačnej bolesti by mala

zahŕňať aj vylepšené koncepty štúdií, ktoré budú nielen špecifické pre konkrétny postup, ale aj pre konkrétneho pacienta, pretože tí, ktorí reagujú na bolesť typu „high“ (katastrofické bolesti, užívatelia opioidov pred operáciou, pacienti citliví na bolesť), potrebujú cielenejšiu pozornosť v rozšírených štúdiách [16]. Je zrejme, že je potrebné urobiť ešte veľa pre zlepšenie liečby akútnej a subakútnej bolesti, aby budúca bezpečná a efektívna analgézia umožnila včasnú mobilizáciu a zabránila orgánovým dysfunkciám indukovaným bolesťou [17].

### 3.3 Pooperačná kognitívna funkcia

V novej literatúre [18] sa pooperačnej kognitívnej dysfunkcii venuje značná pozornosť [18]. Intervencie s jednou modalitou tu majú iba obmedzené účinky, ale takmer všetky nedávne randomizované kontrolné štúdie (RCT) nezohľadnili otázku multifaktoriálnej patogenézy pooperačnej kognitívnej dysfunkcie, vrátane bolesti, užívania opioidov, porúch spánku a neuro-zápalovej odpovede [19]. Tieto faktory úzko súvisia s peroperačnou patofyziológiou a môžu potenciálne prispievať k cerebrálnej dysfunkcii u starších pacientov [19-21]. Keďže cieľom plne implementovaných programov ERAS je upraviť práve tieto patogénne faktory [19], je poľutovaniahodné, že k dispozícii sú iba obmedzené údaje, a to napriek sľubným výsledkom po rýchlej artroplastike bedrového a kolenného kĺbu [20] a po rýchlej operácii hrubého čreva (fast-track) [22]. Preto by sa namiesto pokračovania vo výskume monomodality a iba intraoperačných zákrokov mal skúmať kombinovaný prístup s väčším zameraním na pooperačnú multimodálnu analgéziu šetriacu opioidy, podporu spánku [23] a zníženie neuro-zápalovej odpovede [20].

### 3.4 Pooperačný ileus

Pooperačný ileus je nežiaduca stresová reakcia, ku ktorej dochádza hlavne po operáciách v brušnej dutine. Mechanizmy, ktoré boli podrobne analyzované, viedli k intervenciám, ako sú multimodálna analgézia šetriaca opioidy, žuvačka, minimálne invazívny chirurgický zákrok, včasná perorálna výživa, vyhýbanie sa nadbytku tekutín, použitie hrudnej epidurálnej analgézie pri otvorenej brušnej chirurgii, antagonizy periférnych opioidov, vyhýbanie sa žalúdočným sondám a užívanie prehľadných na výrazné zníženie (alebo prevenciu) paralytického ilea [24, 25]. Aj keď sa preukázalo, že mnohé z týchto zásahov zlepšujú včasné zotavenie gastro-intestinálnych funkcií v plne implementovaných kolorektálnych protokoloch ERAS [24], mnoho štúdií ERAS stále ukazuje obmedzenú implementáciu pooperačných intervencií proti ileu [5]. Znova tu treba zdôrazniť potrebu plne multimodálneho peroperačného programu ERAS. Aj tu potrebujeme ďalšie štúdie, ktoré by objektívne zhodnotili zvláštnosti ilea pri hlavných brušných chirurgických zákrokoch, ako je pankreatektómia, komplexná operácia nádoru vaječníkov alebo cystektómia.

### 3.5 Pooperačná tekutinová liečba

Dôležitosť hospodárenia s peroperačnou tekutinou pre uľahčenie skorého zotavenia sa ukázala pred 15 rokmi v niekoľkých malých RCT, skutočný dopad ale zostáva diskutabilný z dôvodu komplexných multifaktoriálnych intervenčných rozdielov, medzi ktoré patrí výber kryštaloиду, použitie koloidov, objemový manažment a cieleňá tekutinová liečba (GDFT). Aj keď je známe, že nadmerné podanie tekutín je škodlivé pre skoré zotavenie, trend sa posunul príliš „reštriktívne“, čo by samo o sebe mohlo brzdiť zotavenie. Našťastie, novšie pokyny sa konečne zhodli na tom, že sa treba snažiť o pozitívnu bilanciu 1 - 1,5 l, čo by malo zabrániť negatívnym následkom dvoch extrémov perioperačného manažmentu tekutín [26].

Najdôležitejšie budúce výzvy spočívajú v cieleňí liečbe, ktorú je v plne implementovanom programe ERAS potrebné vyhodnotiť ohľadom vysoko- a nízkorizikových pacientov. Keďže niekoľko nedávnych štúdií preukázalo, že perioperačná hypotenzia je významným rizikovým faktorom [27], je potrebný ďalší výskum hemodynamického manažmentu, vrátane relatívnej úlohy, alebo kombinovaného účinku, cieleňí manažmentu tekutín, výberu tekutín, použitia vazopresorov, spolu s hodnotením následkov zníženej perfúzie tkanív [27].

### 3.6 Trombembolické komplikácie

Trombóza hlbokých žíl a pľúcna embólia sú klasickými pooperačnými komplikáciami, ktoré viedli k niekoľkým medzinárodným odporúčaniam o potrebe trombembolickej prevencie, pričom takéto odporúčanie je obsiahnuté aj v súčasnom ERASe [28]. Vzhľadom na to, že

imobilizácia je hlavným patogénnym faktorom trombembolizmu, je potrebné zodpovedať otázku, či k tejto komplikácii dochádza aj u plne implementovaného programu ERAS, ktorý zahŕňa včasnú pooperačnú mobilizáciu. Tejto otázke sa, žiaľ, v predchádzajúcich programoch ERAS dostatočne nevenovala pozornosť, s výnimkou rýchlej artroplastiky bedrového a kolenného kĺbu, kde výsledky veľkých prospektívnych štúdií naznačujú, že konvenčná dlhodobá profylaxia nemusí byť nevyhnutná [29, 30]. Tieto sľubné pozorovania, demonštrujúce znížený výskyt trombembólie pri použití systému ERAS a pravdepodobne zníženú potrebu dlhodobej profylaxie, si vyžadujú ďalšiu pozornosť, najmä u zákrokov spojených s vysokým rizikom trombembolických príhod (napr. onkologický chirurgický zákrok) alebo u zákrokov, pri ktorých súčasné smernice odporúčajú prevenciu napriek tomu, že je to ambulantný výkon. Okrem zrejmých prínosov prístupu ERAS pre zníženie rizika pooperačnej trombembólie u operovaných pacientov, majú tieto predbežné výsledky potenciálne významný vplyv na náklady na zdravotnú starostlivosť.

### 3.7 Manažment transfúzie

Od raného vývoja systému ERAS [2] sa venovala iba malá pozornosť trom pilierom perioperačného manažmentu krvi:

- a) diagnostike a liečbe predoperačnej anémie
- b) intraoperačnému zníženiu strát krvi (minimálne invazívny chirurgický zákrok a kyselina tranexámová)
- c) pooperačnej anémii a manažmentu transfúzie [7, 31, 32].

V súčasnosti je na základe vysoko kvalitných observačných a RCT štúdií dobre preukázané, že predoperačná anémia je dôležitým rizikovým faktorom pre perioperačné výsledky, a preto by mala byť diagnostikovaná a liečená [31]. Hlavná budúca výzva súvisí s úlohou pooperačnej anémie ako rizikového faktora pre komplikácie a proces rekonvalescencie [32]. Aj keď sa nedávno preukázalo, že neskorá anémia po prepustení môže byť relevantná [33], potrebujeme viac kvalitných štúdií o komplikáciách orgánovo špecifických postupov a funkčnom zotavení v súvislosti s anémiou po prepustení [32, 33]. Posledné údaje z veľkých observačných štúdií s 90-denným sledovaním u operácií bedra a artroplastiky kolena naznačujú, že s anémiou môže byť spojené riziko infarktu myokardu a cievnej mozgovej príhody [34, 35], čo si vyžaduje podrobnejšie intervenčné štúdie [32] v období po prepustení z nemocnice. To by malo zahŕňať vyhodnotenie optimálneho trigera transfúzie u určitých vysoko rizikových pacientov. Napriek týmto výzvam je v súčasnosti už preukázané, že perioperačný manažment krvi by mal byť súčasťou programov ERAS, kedykoľvek je to možné [36].

### 3.8 Psychiatrické choroby a psychofarmakologická liečba

Vo väčšine existujúcich rizikových predanestetických skóre nemalo preexistujúce psychiatrické ochorenie alebo použitie psychofarmakologických látok významnú úlohu. Rozsiahle a vysoko kvalitné údaje u pacientov s operáciou bedrového a kolenného kĺbu ale preukázali, že tieto faktory majú významný nepriaznivý vplyv na klinické výsledky pacientov [37]. Budúce štúdie ERAS by sa mali zapodievať otázkami, či sú tieto nežiaduce výsledky ovplyvnené samotným psychiatrickým ochorením alebo psychofarmakologickou liečbou. Je zaujímavé, že predbežné údaje naznačujú, že užívanie antidepresív môže byť škodlivé pre mnohé známe vedľajšie účinky týchto liekov aj mimo perioperačného scenára [38]. Z dôvodu častého užívania týchto liekov existuje veľká potreba podrobných štúdií o tom, ako manažovať týchto pacientov a ich farmakoterapiu s cieľom ďalej zlepšiť ináč dobre fungujúci program ERAS.

### 3.9 Ortostatická intolerancia

Včasná mobilizácia sa považuje za nevyhnutnú v programe ERAS na zníženie pľúcnych a trombembolických komplikácií, ako aj na zníženie pooperačnej straty svalovej funkcie. Je ale dobre známe, že u niektorých pacientov sa počas skorej pooperačnej mobilizácie môžu vyskytnúť opakované závraty, nevoľnosť alebo dokonca mdloby. Bolo preukázané, že takáto ortostatická intolerancia sa môže vyskytnúť u 40 - 50 % pacientov po väčšom chirurgickom zákroku, ale nemusí byť problémom po menšej alebo dlhšej povrchovej operácii [39]. Patogénne mechanizmy ortostatickej intolerancie boli vyhodnotené iba čiastočne, sú ale prevažne spojené s narušením sympatikovej odpovede na mobilizáciu spolu so zvýšenou para-

sympatickou odpoveďou [39]. Údaje z RCT štúdií, zameraných na manažment tekutín ukázali, že ortostatická intolerancia nemusí byť sama o sebe hypovolemickým problémom, zatiaľ čo úloha ďalších faktorov, ako je užívanie opioidov a zápalová odpoveď, nebola objasnená [39]. Naznačujú to predbežné údaje pri použití relatívne nízkych dávok agonistu alfa-1-adrenoceptora (midodrín), keď sa pozorovali niektoré pozitívne účinky na ortostatickú intoleranciu a dali podnet k budúcim štúdiám zameraným na zisťovanie dávok a špecifických postupov [39]. Ortostatická intolerancia predstavuje špecifickú stresovú reakciu na veľkú chirurgickú traumu a výskum by sa mal viac zamerať na objasnenie mechanizmov a možných preventívnych zásahov z dôvodu dôležitosti včasnej pooperačnej mobilizácie.

#### 4 ERAS: ako rýchlo?

Vzhľadom na dobre zdokumentované výhody postupov ERAS u rôznych typov operácií, ako je skrátenie dĺžky pobytu a zníženie pooperačných komplikácií bez zvýšenia počtu opakovane prijatých [3], v posledných rokoch sa ukazuje tendencia rozšíriť spektrum väčších operácií v dennej chirurgii. Predbežné observačné štúdie preukázali uskutočniteľnosť laparoskopickej nefrektómie, laparoskopickej kolektómie a artroplastiky bedrového a kolenného kĺbu ambulantne [40-42]. Aj keď je to sľubné, treba zdôrazniť, že hoci veľký ambulantný chirurgický zákrok v rámci konceptu ERAS je realizovateľný u niektorých pacientov, samotná koncepcia je založená na postupe „najskôr lepšie, až potom rýchlejšie“, so zameraním na bezpečnosť [42]. Z toho vyplýva, že by sme pravdepodobne mali niektorých pacientov so špecifickými komorbiditami ponechať v nemocnici o niečo dlhšie, a to aj napriek splneniu bežných kritérií prepustenia [42]. Napokon, je potrebné vyhodnotiť, či sa odoslanie pacienta domov o 20,00 hodine z hľadiska bezpečnosti a nákladov opláti viac, ako prepustenie na nasledujúce ráno [42].

#### 5 Funkčné zotavenie po prepustení

Väčšina predchádzajúcich štúdií ERAS definovala úspešné zotavenie na základe parametrov, ako je dĺžka hospitalizácie, morbidita a opätovné prijatia, ktoré ale nevyhnutne nedefinujú „zotavenie“ z pohľadu pacienta. Keďže proces obnovy je multifaktoriálny s vplyvom pred-, intra- a pooperačných faktorov, ďalším racionálnym prístupom bola **funkčná optimalizácia pred** operáciou (prehabilitácia) [43]. Aj keď predbežné pozorovania sú pri niektorých výkonoch pozitívne, celkový efekt u krehkých chirurgických pacientov nebol doteraz presvedčivý [44] a vyžaduje si intenzívnejšie intervenčné postupy. To isté platí pre rehabilitačné stratégie po prepustení, keď na rôzne typy fyzioterapie idú značné výdaje na zdravotnú starostlivosť, ale opäť s obmedzenými vedeckými dôkazmi o optimálnom prístupe, prinajmenšom po výmene veľkého kĺbu [45].

Budúce výzvy pre pred- a pooperačnú rehabilitáciu môžu preto zahŕňať odlišný prístup tak, že sa bude viac orientovať na pacienta. Napr. u niektorých pacientov (hráči tenisu alebo golfu) môže k pooperačnému zotaveniu dôjsť jednoducho na základe rád, čo majú robiť a čo nie. Naopak, **u krehkých pacientov** by sa rehabilitačná stratégia mala pravdepodobne ešte viac zintenzívniť, prípadne aj s podporou anabolických látok. Treba poznamenať, že veľká skupina „stred“, ktorá využíva konvenčné rehabilitačné prístupy, ale s obmedzenými účinkami, môže stratiť očakávané výhody cvičenia v dôsledku nečinnosti mimo tréningových období [45].

Pooperačné funkčné výsledky možno rozdeliť na konvenčné dobre zavedené výsledky a) hlásené pacientom (PROMs) vz. b) objektívne hodnotenie funkčného zotavenia. Niekoľko štúdií ukázalo, že táto otázka je kontroverzná v tom, že výsledky hlásené pacientmi sa môžu zlepšiť, zatiaľ čo objektívne hodnotenie funkcie a aktivity zostáva nezmenené alebo zhoršené [46, 47]. Dôležité je, že príčiny zníženia fyzickej aktivity po prepustení u tejto skupiny pacientov treba ešte len vyhodnotiť, ale medzi patogénne faktory môžu patriť bolesť, únava a zápalová odpoveď [46], ako aj psychosociálne faktory. Všetky tieto prvky slúžia ako dôležité ciele pre budúce intervenčné štúdie zamerané na zlepšenie funkčného zotavenia po prepustení z nemocnice, so zameraním na konkrétnu operáciu a pacienta.

## 6 Ako skúmať ERAS

Je zrejmé, že pred ďalším zlepšením systému ERAS stojí niekoľko výziev, napr. ako zlepšiť návrhy klinických štúdií. Randomizované kontrolované štúdie boli zlatým štandardom v klinickom výskume, najmä pokiaľ ide o lineárne, mechanické a úzko prepojené vzťahy. **Perioperačná** medicína je ale komplexný proces s potrebou viaczožkových intervencií, a preto môže byť potenciálne vhodnejšia nerandomizovaná dobre navrhnutá observačná stratégia [48], aj keď sa o tom veľa diskutuje [49]. Ale z dôvodu multifaktoriálnej patofyziológie pooperačných výsledkov sa požadovalo, aby boli vykonané veľké pragmatické klinické RCT, pretože je málo pravdepodobné, že by ktorýkoľvek konkrétny zásah mal väčšiu ako miernu veľkosť účinku [50].

V poslednej dekáde boli naozaj vynaložené nemalé prostriedky na vykonané takýchto štúdií, žiaľ často s negatívnymi výsledkami [48]. Tieto neuspokojivé výsledky nemusia byť nevyhnutne vysvetlené neúčinnými intervenciami, ale skôr neočakávanými odchýlkami v klinickej praxi v týchto veľkých multicentrických a dlhotrvajúcich štúdiách, bez konkrétnych podrobností o implementácii ERAS [48]. V tejto diskusii je potrebné pripomenúť, že koncepcia ERAS bola na začiatku založená na multimodálnych zásahoch, ktoré vychádzali iba z observačných štúdií [1,2], pričom neskôr boli potvrdené niekoľkými RCT [3].

Návrh klinických štúdií v systéme ERAS je teda komplexný a môže závisieť od typu príslušnej intervencie. Nemáme ale dobré argumenty pre štúdie, v ktorých nedôjde k implementácii všetkých evidence based komponentov programu ERAS špecifických pre dané postupy. Preto by budúce perioperačné štúdie, zamerané na klinické výsledky, mali začať hypotézou odvodenou z podrobných kohortových štúdií, ktoré by poslúžili ako základ pre dobre navrhnuté multicentrické kohortové štúdie alebo veľké RCT, ale vrátane podrobných informácií o použití princípov starostlivosti založenej na dôkazoch. Ak to zhrnieme, sotva potrebujeme ďalšie „veľké“ pragmatické RCT štúdie, ktoré majú nízku adhérenciu k programu ERAS [48].

## 7 ERAS: čo bude ďalej?

Koncept ERAS zahŕňa multifaktoriálne intervencie, pričom je to dynamický proces založený na našom lepšom porozumení a kontrole perioperačnej patofyziológie a orgánovej dysfunkcie (obr. 1). Okrem individuálnych patofyziologických výziev, špecifických pre konkrétny postup a pacienta, pre ďalšie zlepšovanie systému ERAS existujú aj konkrétnejšie prekážky.

Týka sa to pobytu v zotavovacej miestnosti, kde už desaťročia platia bežné kritériá prepúšťania, ale kde nebol vykonaný podrobnejší výskum zameraný na optimalizáciu a zníženie potreby pobytu v zotavovacej miestnosti. Prechod zo zotavovacej miestnosti na pooperačné oddelenie a koncepcia „failure to rescue“ (nedostatočná reakcia na zhoršovanie vitálnych funkcií), sú v centre pozornosti už mnoho rokov, ale väčšiu pozornosť treba venovať automatickému vyhodnocovaniu prvkov ERAS s automatickým nepretržitým monitorovaním na príslušnom oddelení (alebo po prepustení) a monitorovaním funkcie orgánov s využitím nových technológií [51]. Týka sa to najmä komplexnej problematiky perioperačnej hemodynamiky [27].

Ďalšie možnosti rozvoja sa týkajú celého rámca programov ERAS, hlavne tam, kde by mohli byť prínosom. „analýzy časového priebehu“ rôznych komplikácií. Napr. ak na včasnú priamu „chirurgickú“ komplikáciu (dehiscencia rany, veľké krvácanie, atď.) bude nadväzovať „internistická“ komplikácia (zápal pľúc, trombóza), vzniká otázka, či bol optimálny chirurgický postup. Ak ale chirurgická komplikácia vznikne v dôsledku včasnej „internistickej“ komplikácie, treba sa multidisciplinárne zamyslieť nad implementáciou a zlepšovaním samotných programov ERAS [52].

Navyše, budúce zlepšené a plne implementované programy ERAS môžu spochybniť relatívnu úlohu konvenčných predoperačných rizikových faktorov, pretože použitie programu ERAS môže znížiť stresom vyvolaný vplyv perioperačného priebehu na funkciu orgánov, a tým aj riziko komplikácií [47, 52]. Plne implementované programy ERAS môžu mať navyše

dlhodobý účinok, pretože umožňujú skorší začiatok plánovanej adjuvantnej rádioterapie a chemoterapie pri chirurgickom zákroku pre malignitu. Na vyhodnotenie skutočného vplyvu ERAS v tomto prostredí sú však potrebné veľké, dobre navrhnuté štúdie s podrobnými informáciami o štádiu ochorenia a type adjuvantnej liečby.

Napokon, väčšina štúdií preukázala výhody systému ERAS v prípade plánovaného chirurgického zákroku, potrebujeme ale viac údajov v prípade vysoko rizikových urgentných operácií, ako sú brušná chirurgia a trauma. Doterajšie výsledky u týchto výkonov sú trochu sklamaním, s výnimkou zjavného skrátenia dĺžky pobytu po urgentnej kolorektálnej chirurgii [53]. V najnovšej RCT v urgentnej brušnej chirurgii, do ktorej bolo zahrnutých 37 prvkov starostlivosti ERAS, sa nepreukázal žiadny prínos čo do úmrtnosti alebo iných výsledkov [54]. Ale väčšina intervenčných prvkov bola aplikovaná pred a počas operácie, iba málo boli zastúpené pooperačné a „nešpecifické“ prvky [54]. Toto je obmedzenie štúdie, pretože skúsenosti s voliteľnými postupmi ERAS ukázali, že pooperačné prvky sú pravdepodobne najdôležitejšími intervenciami [5], takže ďalšie štúdie pre urgentné chirurgické výkony by mali zahŕňať kombinovaný pred-, intra- a pooperačný intervenčný prístup.

Na záver možno povedať, že napriek globálnemu úspechu postupov ERAS je pred nami ešte veľa výziev. Patria sem výzvy pri implementácii existujúcich vedeckých dôkazov, zlepšenie implementácie ERAS na základe vývoja v našom chápaní peroperačnej patofyziológie a orgánovej dysfunkcie [55, 56] a väčšie zameranie na funkčné zotavenie po prepustení.

Tabuľka 1 Patofyziologické faktory, ktoré je potrebné vziať do úvahy pre budúce zlepšenie pooperačného zotavenia

### ERAS – patofyziologické výzvy

#### 1. Stresová odpoveď

- Zápalová/neuro-humorálna odpoveď
- Regionálna anestézia
- Minimálne invazívna chirurgia

#### 2. Tekutiny

- Cielená infúzna liečba (GDFM)
- Vazopresory
- Perfúzia tkanív
- Voľba roztoku

#### 3. Bolesť

- Multimodálny prístup, obmedziť opioidy
- Špecificky podľa procedúry
- Špecificky pre pacienta

#### 4. Transfúzia

- Predoperačná optimalizácia anémie
- Zníženie intraoperačného krvácania
- Optimálny individuálny prah pre transfúziu

#### 5. Kognitívne funkcie

- Multimodálna analgézia, minimálne opioidy
- Podpora spánku
- Zmenšenie neuro-zápalovej odpovede

#### 6. Intolerancie ortostázy

- Mechanizmus
- Prevencia

#### 7. Trombembolizmus

- Zníženie potreby dlhodobej prevencie včasnou mobilizáciou

#### 8. Ileus

- Objektívne zhodnotenie priebehu v špecifickej populácii pacientov, plná implementácia ERASu

#### 9. Psychiatria

- Špecifická úloha choroby verzus farmakoterapia

**Literatúra**

1. Bardram L, Funch-Jensen P, Jensen P, Crawford ME, Kehlet H. Recovery after laparoscopic colonic surgery with epidural analgesia, and early oral nutrition and mobilisation. *Lancet* 1995; 345:763-4.
2. Kehlet H. Multimodal approach to control postoperative pathophysiology and rehabilitation. *British Journal of Anaesthesia* 1997;78:606-17.
3. Ljungqvist O, Scott M, Fearon KC. Enhanced recovery after surgery:a review. *Journal of the American Medical Association Surgery* 2017;152:292-8.
4. Fearon KC, Ljungqvist O, Von Meyenfeldt M, et al. Enhanced recovery after surgery:a consensus review of clinical care for patients undergoing colonic resection. *Clinical Nutrition* 2005; 24:466-77.
5. Kehlet H. ERAS implementation-time to move forward. *Annals of Surgery* 2018;267:998-9.
6. Memtsoudis SG, Poeran J, Kehlet H. Enhanced recovery after surgery in the United States:from evidence-based practice to uncertain science? *Journal of the American Medical Association* 2019;321:1049-50.
7. Kehlet H, Dahl JB. Anaesthesia, surgery, and challenges in postoperative recovery. *Lancet* 2003;362:1921-8.
8. Gaudilliere B, Fragiadakis GK, Bruggner RV, et al. Clinical recovery from surgery correlates with single-cell immune signatures. *Science Translation Medicine* 2014;6:255ra131.
9. Alazawi W, Pirmadjid N, Lahiri R, Bhattacharya S. Inflammatory and immune responses to surgery and their clinical impact. *Annals of Surgery* 2016;264:73-80.
10. Watt DG, McSorley ST, Horgan PG, McMillan DC. Enhanced recovery after surgery:which components, if any, impact on the systemic inflammatory response following colorectal surgery? A systematic review. *Medicine* 2015;94:e1286.
11. Kehlet H, Lindberg-Larsen V. High-dose glucocorticoid before hip and knee arthroplasty:to use or not to use-that's the question. *Acta Orthopaedica* 2018;89:477-9.
12. Toner AJ, Ganeshanathan V, Chan MT, Ho KM, Corcoran TB. Safety of perioperative glucocorticoids in elective noncardiac surgery:a systematic review and meta-analysis. *Anesthesiology* 2017;126:234-48.
13. Fragiadakis GK, Gaudilliere B, Ganio EA, et al. Patient-specific immune states before surgery are strong correlates of surgical recovery. *Anesthesiology* 2015;123:1241-55.
14. Joshi GP, Kehlet H. Guidelines for perioperative pain management:need for re-evaluation. *British Journal of Anaesthesia* 2017;119:703-6.
15. Joshi GP, Van de Velde M, Kehlet H. Development of evidencebased recommendations for procedure-specific pain management:PROSPECT methodology. *Anaesthesia* 2019; 74:1298-304.
16. Gilron I, Carr DB, Desjardins PJ, Kehlet H. Current methods and challenges for acute pain clinical trials. *Pain Reports* 2019;4: e647.
17. Kehlet H. Postoperative pain, analgesia, and recoverybedfellows that cannot be ignored. *Pain* 2018;159(Suppl 1): S11-s6.
18. Vlisides P, Avidan M. Recent advances in preventing and managing postoperative delirium. *F1000Research* 2019;8.
19. Krenk L, Rasmussen LS, Kehlet H. New insights into the pathophysiology of postoperative cognitive dysfunction. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 2010;54:951-6.
20. Subramanian S, Terrando N. Neuroinflammation and perioperative neurocognitive disorders. *Anesthesia and Analgesia* 2019;128:781-8.
21. Petersen PB, Jorgensen CC, Kehlet H. Delirium after fast-track hip and knee arthroplasty - a cohort study of 6331 elderly patients. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 2017;61:767-72.
22. Kurbegovic S, Andersen J, Krenk L, Kehlet H. Delirium in fast-track colonic surgery. *Langenbeck's Archives of Surgery* 2015;400: 513-16.
23. Bjurstrom MF, Irwin MR. Perioperative pharmacological sleep promotion and pain control:a systematic review. *Pain Practice* 2019;19:552-69.
24. Kehlet H. Postoperative ileus - an update on preventive techniques. *Nature Clinical Practice. Gastroenterology and Hepatology* 2008;5:552-8.
25. Hedrick TL, McEvoy MD, Mythen MMG, et al. American Society for Enhanced Recovery and perioperative quality initiative joint consensus statement on postoperative gastrointestinal dysfunction within an enhanced recovery pathway for elective colorectal surgery. *Anesthesia and Analgesia* 2018;126:1896- 907.



26. Miller TE, Myles PS. Perioperative fluid therapy for major surgery. *Anesthesiology* 2019;130:825-32.
27. Foss NB, Kehlet H. Perioperative haemodynamics and vasoconstriction: time for reconsideration? *British Journal of Anaesthesia* 2019;123:100-3.
28. ERAS guidelines. <http://erassociety.org/guidelines/list-ofguidelines/> (accessed 19/08/ 2019).
29. Petersen PB, Kehlet H, Jorgensen CC. Safety of in-hospital only thromboprophylaxis after fast-track total hip and Knee arthroplasty: a prospective follow-up study in 17,582 procedures. *Thrombosis and Haemostasis* 2018;118:2152-61.
30. Samama CM. Fast-track procedures in major orthopaedic surgery: is venous thromboembolism prophylaxis still mandatory? *Thrombosis and Haemostasis* 2019;119:3-5.
31. Munoz M, Acheson AG, Auerbach M, et al. International consensus statement on the peri-operative management of anaemia and iron deficiency. *Anaesthesia* 2017;72:233-47.
32. Munoz M, Acheson AG, Bisbe E, et al. An international consensus statement on the management of postoperative anaemia after major surgical procedures. *Anaesthesia* 2018; 73:1418-31.
33. Roubinian NH, Murphy EL, Mark DG, et al. Long-term outcomes among patients discharged from the hospital with moderate anemia: a retrospective cohort study. *Annals of Internal Medicine* 2019;170:81-9.
34. Petersen PB, Kehlet H, Jorgensen CC. Incidence and risk factors for stroke in fast-track hip and Knee arthroplasty - a clinical registry study of 24,862 procedures. *Journal of Arthroplasty* 2019;34(743-9):e2.
35. Petersen PB, Kehlet H, Jorgensen CC. Myocardial infarction following fast-track total hip and knee arthroplasty-incidence, time course, and risk factors: a prospective cohort study of 24,862 procedures. *Acta Orthopaedica* 2018;89:603-9.
36. Althoff FC, Neb H, Herrmann E, et al. Multimodal patient blood management program based on a three-pillar strategy: a systematic review and meta-analysis. *Annals of Surgery* 2019; 269:794-804.
37. Gylvin SH, Jorgensen CC, Fink-Jensen A, Kehlet H. Psychiatric disease as a risk factor in fast-track hip and knee replacement. *Acta Orthopaedica* 2016;87:439-43.
38. Gylvin SH, Jorgensen CC, Fink-Jensen A, Gislason GH, Kehlet H. The role of psychiatric diagnoses for outcome after hip and knee arthroplasty. *Journal of Arthroplasty* 2017;32:3611-15.
39. Kehlet H. Enhanced postoperative recovery: good from afar, but far from good? *Anaesthesia* 2020, 75 (Suppl. 1), e54–e61.
39. Jans O, Kehlet H. Postoperative orthostatic intolerance: a common perioperative problem with few available solutions. *Canadian Journal of Anesthesia* 2017;64:10-15.
40. Azawi NH, Christensen T, Dahl C, Lund L. Laparoscopic nephrectomy as outpatient surgery. *Journal of Urology* 2016; 195:167-6.
41. Gignoux B, Gosgnach M, Lanz T, et al. Short-term outcomes of ambulatory colectomy for 157 consecutive patients. *Annals of Surgery* 2018;270:317-21.
42. Vehmeijer SBW, Husted H, Kehlet H. Outpatient total hip and knee arthroplasty. *Acta Orthopaedica* 2018;89:14-4.
43. Levy N, Grocott MPW, Carli F. Patient optimisation before surgery: a clear and present challenge in peri-operative

