

УДК 616.811

ПРОТОКОЛ УСКОРЕННОГО ВОССТАНОВЛЕНИЯ ПОСЛЕ ОПЕРАЦИИ (ERAS) ПРИ РЕЗЕКЦИИ ТОЛСТОГО КИШЕЧНИКА. ОБЗОР

Е.У. УМБЕТЖАНОВ, Е.Ш. МУСИН, Н.Е. ЕСЕНАЛИН

КФ УМС «Национальный научный центр онкологии и трансплантологии», г. Астана, Республика Казахстан



Умбетжанов Е.У.

В последние годы отмечается существенное изменение тактики ведения пациентов в периоперационный период, связанное с новыми подходами к обезболиванию и внедрением методов, снижающих стрессовый ответ организма на операционную травму. Внедрение таких подходов, особенно при сложных хирургических вмешательствах, снижает количество послеоперационных осложнений, укорачивает время нахождения в стационаре и ускоряет процесс выздоровления пациентов. Так была создана концепция Fast-Track хирургии.

Целью исследования явилось изучение литературных данных в области периоперационной тактики ERAS. В статье описаны возможности использования программы ускоренного восстановления (enhanced recovery after surgery, ERAS) в лечении больных колоректальным раком, оценена ее эффективность и безопасность. Целью протоколов ускоренного восстановления после операций (ERAS) является улучшение хирургических результатов путём уменьшения вариабельности в оптимальной тактике периоперационного ведения.

Материал и методы. Был проведен поиск исследований, опубликованных в базе данных Pubmed, Cochrane library, EMBASE, Web of Science, Google Scholar. Проведен обзор данных исследований, обсуждены спорные моменты внедрения протокола.

Результаты опубликованных исследований демонстрируют различие в подходах к некоторым ключевым моментам в протоколах.

Ключевые слова: ERAS, колоректальная хирургия, послеоперационное ведение.

Для цитирования: Умбетжанов Е.У., Мусин Е.Ш., Есеналин Н.Е. Протокол ускоренного восстановления после операции (ERAS) при резекции толстого кишечника. Обзор // Медицина (Алматы). – 2018. - №4 (190). – С. 131-135

Т Ұ Ж Ы Р Ы М

ТОҚ ІШЕК РЕЗЕКЦИЯСЫ КЕЗІНДЕ ОПЕРАЦИЯДАН КЕЙІНГІ ҮДЕТІЛГЕН ҚАЛПЫНА КЕЛТІРУ (ERAS) ХАТТАМАСЫ. ШОЛУ

Е.У. УМБЕТЖАНОВ, Е.Ш. МУСИН, Н.Е. ЕСЕНАЛИН

«University Medical Center» корпаративтік қоры, «Ұлттық ғылыми онкология және трансплантология орталығы», Астана қ., Қазақстан Республикасы

Соңғы жылдары ағзаның операциялық жаракатқа стрестік жауабын төмендететін әдістерді енгізу мен ауырсынуға жаңа көзқараспен байланысты периоперациялық кезеңде науқастарды жүргізу тактикасының көрнекті өзгерістері белгіленеді. Мұндай тәсілдемелерді енгізу, әсіресе күрделі хирургиялық араласулар кезінде, стационарда болу уақытын қысқартып, пациенттердің сауықтыру барысын үдетеді. Солай Fast-Track хирургиясы концепциясы дүниеге келді.

Зерттеудің мақсаты ERAS периоперациялық тактика аймағындағы әдеби мәліметтерді зерттеп білу болып келеді. Мақалада үдетілген қалпына келу бағдарламасын (enhanced recovery after surgery, ERAS) колоректальды обырмен науқастарды емдеуде қолдану мүмкіндіктері сипатталған, оның тиімділігі мен қауіпсіздігі бағаланған. Операциядан кейінгі үдетілген қалпына келтіру (ERAS) хаттамаларының мақсаты периоперациялық жүргізу тиімді тактикасында нұсқалықты азайту жолымен хирургиялық нәтижелерді жақсарту болып келеді.

Материал және әдістері. Pubmed, Cochrane library, EMBASE, Web of Science, Google Scholar мәліметтер базаларында жарияланған зерттеулерді іздеу жүргізілген. Зерттеу мәліметтерінің шолуы жүргізілген, хаттамалық енгізудің келіспеушілік туғызатын жәйттері талқыланды.

Жарияланған зерттеулердің нәтижелері хаттамалардың кейбір басты сәттеріндегі тәсілдемелердің айырмашылығын көрсетеді.

Негізгі сөздер: ERAS, колоректалды хирургия, операциядан кейінгі жүргізу.

S U M M A R Y

ENHANCED RECOVERY AFTER SURGERY (ERAS) PROTOCOL FOR COLON RESECTION

YU UMBETZHANOV, ESh MUSIN, NYe YESSENALIN

Corporate fund «University Medical Center» National Scientific Center for Oncology and Transplantation, Astana c., Republic of Kazakhstan

In recent years, a fixed change in management tactics in the peri-operative period, associated with new approaches to anesthesia and the introduction of methods that reduce the stressful response of the body to an operating trauma. The introduction of such approaches, especially in complex surgical

Контакты: Умбетжанов Ерлан Урынбаевич, заведующий отделением анестезиологии АО «Национальный центр онкологии и трансплантологии», г. Астана, ул. Керей, Жанибек хандар, 3, индекс 010000. E-mail: u_e75@mail.ru

Contacts: Erian U. Umbetzhanov, Head of the Department of Anesthesiology of the National Center of Oncology and Transplantation JSC, Astana c., Kerey, Zhanibek khandar str., 3, index 010000 e-mail: u_e75@mail.ru

Поступила: 28.02.2018

interventions, the number of cases of postoperative complications, shortens the time expected in the hospital and accelerates the process of recovery of patients. Therefore, the concept of Fast-Track surgery was created.

The aim of the study was to study literature data in the field of perioperative tactics ERAS. The article describes the possibilities of using the program of accelerated recovery (ERAS) in the treatment of patients with colorectal cancer, its effectiveness and safety was assessed. The goal of Enhanced Recovery after surgery (ERAS) protocols is to improve surgical outcomes by reducing variability in the optimal tactics of perioperative management.

Materials and methods. A search was conducted for studies published in the Pubmed database, Cochrane library, EMBASE, Web of Science, Google Scholar. A survey of the research data was conducted, and controversial aspects of the protocol implementation were discussed.

The results of published studies demonstrate a difference in approaches to certain key protocol elements.

Keywords: ERAS, colorectal surgery, postoperative management.

For reference: Umbetzhonov YU, Musin ESh, Yessenalin NYe. Enhanced recovery after surgery (ERAS) protocol for colon resection. *Meditina (Almaty) = Medicine (Almaty)*. 2018;4(190):131-135 (In Russ.)

Что такое ERAS?

Ускоренное восстановление после операции (ERAS), также известное как «улучшенный протокол восстановления» (ERP), является мультимодальным периоперационным лечением, предназначенным для снижения основной заболеваемости [1] и продолжительности пребывания [2] наряду с содействием ускоренному послеоперационному восстановлению и минимизации послеоперационной усталости [3].

Эта стратегия объединяет ряд периоперационных методов, направленных на содействие ранней мобилизации и ослаблению ответа на хирургический стресс. Она включает в себя множество анестезиологических и хирургических вмешательств, различные действия врачей, а также сестринского персонала.

Концепция

Впервые введенный д-ром Хенрихом Келшетом в конце 1990-х годов, ERAS собрал значительную доказательную базу и претерпел значительные изменения за последние 15 лет. Его первоначальная цель заключалась в ослаблении реакции организма на хирургический стресс, обычно характеризующийся увеличением содержания кортизола, катехоламинов, гормонов, задерживающих жидкость, гиперкоагуляции и развитием катаболического состояния. Этот ответ организма считается ненужным в контексте современной периоперационной практики и на самом деле может быть опасным, во многом способствуя увеличению послеоперационной заболеваемости, болезненности, увеличению продолжительности периода выздоровления.

Внедрение протокола ERAS во многих хирургических центрах показало сокращение длительности пребывания в среднем от восьми до четырех дней (при этом без увеличения случаев повторной госпитализации), документированное снижение заболеваемости и экономию затрат (даже при учете увеличения штата и затрат на внедрение протокола). (Guidelines For Implementation Of Enhanced Recovery Protocols, Association of Surgeons of Great Britain and Ireland, 2009 г.).

Ответ на хирургический стресс

Хирургический стресс-ответ относится к гормональным и метаболическим изменениям организма, наблюдаемым после воздействия на него травматического события. Они

служат для подготовки организма в «режиме выживания» в период голодания и выздоровления. При этом активируется симпатическая нервная система, высвобождаются гипоталамические гормоны [4], ведущие к развитию гиперметаболического, катаболического состояний. Наряду с повышенным распадом белка и липолиза (главным образом через кортизол) наблюдается гипергликемия (от резистентности к инсулину, глюконеогенеза и гликогенолиз). Из-за высвобождения вазопрессина и активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы усиливается задержка натрия и воды. Также наблюдаются увеличение сердечного выброса, висцеральная вазоконстрикция, иммуносупрессия и проявления гиперкоагуляции.

Другим, менее обсуждаемым результатом реакции на хирургический стресс является развитие послеоперационной астенизации, что ухудшает функциональное выздоровление пациента в течение дней и недель после выписки. Этот аспект послеоперационного состояния, который обычно не видим анестезиологу и, соответственно, не берется во внимание при анализе результатов анестезии, но, тем не менее, на него также влияет протокол ERAS [3].

Ослабление реакции хирургического стресса в основном достигается за счет региональной анестезии, минимально инвазивной хирургии и фармакологического вмешательства (дексаметазон, бета-блокаторы и анаболические агенты), и они занимают соответствующее место в протоколах ERAS. Нейронная блокада с местной анестезией уменьшает эндокринную метаболическую активацию, подавляет симпатическую стимуляцию, но не влияет на воспалительные реакции [5].

Протоколы ERAS

Протоколы ERAS призваны снизить количество заболеваний и осложнений после операции и ускорить реабилитацию путем целого ряда механизмов [6].

Механизмы, используемые для достижения этих целей, включают в себя следующее:

1. Дооперационное обучение пациента.
2. Хирургические и анестезиологические пособия и техники, призванные уменьшить ответ организма на хирургический стресс:
 - а. Эпидуральная анальгезия и анестезия
 - б. Дексаметазон

- c. Контроль температуры
- d. Раннее кормление больного
- e. Внутриоперационный контроль жидкости
- f. Избегать ночного голода / предоперационной углеводной нагрузки
- g. Избегать подготовки кишечника (при левосторонних опеартивных вмешательствах – клизма)
- h. Минимально инвазивные хирургические техники
- 3. Агрессивное постоперационное реабилитационное ведение
 - a. Ранняя мобилизация
 - b. Короткодействующие анестетики
 - i. Избегать премедикацию (мидазолам можно)
 - c. Контроль тошноты, рвоты, запоров (непроходимости)

- i. Противорвотные протоколы
- ii. Минимальное применение опиоидов
- 4. Приверженность принципам периоперационного ведения, основанного на доказательствах
 - a. Избегать дренажей, назогастральных зондов
 - b. Раннее извлечение мочевого катетера

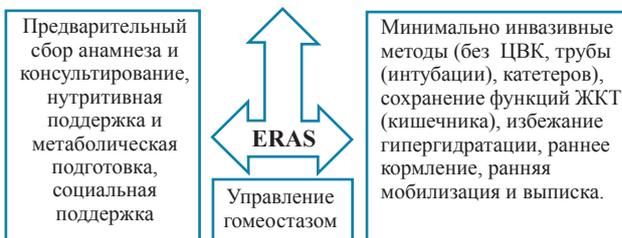


Таблица 1 - Протокол ERAS при резекции толстого кишечника

Период	Мероприятия
Перед госпитализацией	Предоперационная оценка в специально отведенное для этого время проведена Пациенту дана информация, включая конкретные этапы пре- и постоперационного периода Социальные вопросы выявлены и адресованы нужному персоналу Визит в предоперационную палату и ориентация перед операцией проведена
Перед операцией	Предоперационная нагрузка углеводами. Пациенты госпитализируются утром для операции При операции на левой стороне кишечника получают фосфатную клизму по прибытии в больницу Избегать механическое опорожнение кишечника
Во время операции	Эпидуральный катетер установлен, и начата эпидуральная инфузия бупивакаина, ограничение внутривенной инфузии (1-2 л кристаллоиды / коллоиды). При необходимости применение поперечных разрезов для правосторонней открытой операции Профилактические назогастральные трубки не используются. Внутривенные дренажи не используются Тугое бинтование нижних конечностей в конце операции
Палата интенсивной терапии/палата пробуждения	Вазопрессорные агенты предпочтительнее инфузии внутривенных жидкостей для лечения гипотензии, связанной с эпидуральной анестезией Начато внутривенное введение морфина/фентанила с целью пациент-контролируемой аналгезии (РСА)
День операции	Пациент активизирован в пределах постели Начат пероральный прием жидкостей, в день операции - цель более 800 мл перорально Профилактические противорвотные средства (антагонисты 5-HT3 в качестве первой линии), с целью профилактики тромбозов начато подкожное введение низкомолекулярных гепаринов
1 день после операции	Мочевой катетер извлечен Самостоятельное питание твердой пищей Специальная нутритивная поддержка – жидкости (2–3 раза в день вплоть до выписки) Ранняя активизация с помощью сестринского персонала и физиотерапевтических вмешательств
2 день после операции	Эпидуральная инфузия прекращена, эпидуральный катетер извлечен Анальгезия неопиатами
3 день после операции	Выписка производится при соответствии следующим критериям: <ul style="list-style-type: none"> • переносимость полного самостоятельного питания • отхождение газов • адекватное обезболивание пероральными препаратами • самостоятельное передвижение • надлежащий домашний уход и поддержка
После выписки	В течение семи дней после выписки пациент должен быть осмотрен врачом поликлиники по месту жительства

Меры, обеспечивающие релевантность анестезиологического пособия

• Предоперационное голодание и предоперационная нагрузка углеводами

• Избегать ночного голодания, так же как и уменьшить применение подготовки кишечника (увеличивает ответ на стресс и потерю жидкости через анастомоз), минимизировать предоперационную гиповолемию пациента и дисбаланс электролитов. Углеводная нагрузка предупреждает раннее развитие катаболического состояния.

• Премедикация

- Избегать премедикацию / использовать короткодействующие анестетики, способствующие ранней послеоперационной активизации пациента

• Профилактика тромбозов

• Профилактика послеоперационной тошноты и рвоты

- С целью профилактики используется дексаметазон, который одновременно с этим ослабляет реакцию на хирургический стресс. В настоящее время есть доказательства в пользу дозы 8 мг, хотя и более низкие дозы также могут быть эффективны [7, 8].

• Профилактика интраоперационной гипотермии

- Гипотермия может привести к усилению ответной реакции на стресс при последующем согревании, что увеличивает нагрузку на сердечно-сосудистую систему, и потенциальные осложнения у людей, имеющих такой риск, ухудшает коагуляцию и функции лейкоцитов. Было доказано, что сохранение интраоперационной и ранней послеоперационной нормотермии снижает риск инфицирования операционной раны, снижает интраоперационную кровопотерю, послеоперационные сердечно-сосудистые осложнения и общий катаболизм [9].

Спорные моменты

Дренаж мочи

С целью дальнейшей ранней активизации при резекции толстой кишки, мочевого катетер удаляют на первый день после операции, раньше, чем удаляют эпидуральный катетер (2-й день после операции). Несмотря на опасения некоторых специалистов в контексте возможной задержки мочи, в исследовании CMDHB [1] было показано, что не происходит увеличения случаев задержки мочи по сравнению с историческим контролем, а по факту отмечено значительное уменьшение почечных осложнений ввиду снижения риска инфицирования мочевыводящих путей.

Постоперативная аналгезия / Профилактика постоперационного пареза кишечника

У пациентов с ограничением введения жидкости использование эпидуральных препаратов является одной из наиболее спорных областей концепции ERAS из-за опасений по поводу послеоперационной гипотензии. Существующие в настоящее время руководства, основанные на консенсусе ERAS, рекомендуют эпидуральное использование T7-8 в рамках протокола ERAS, с целью смягчения реакции на хирургический стресс и поддержки перистальтики кишечника посредством минимизации использования опиоидов и блокады висцеральной симпатической иннервации [9,10].

Место протокола ERAS в лапароскопической хирургии в настоящее время еще не ясно, было проведено несколько небольших исследований, демонстрирующих лучший ответ на аналгезию, а одно исследование демонстрирует улучшение функции кишечника. Однако недавнее РКИ [11], в котором

участвовал 91 пациент, рандомизированный в три группы PCA (пациент-контролируемая аналгезия), эпидурально или интратекально морфин в рамках программы ERAS, обнаружил, что эпидуральное использование удлиняет время пребывания в стационаре, ухудшает функции кишечника и увеличивает потребление жидкости. Исследования в этой области продолжаются.

Интраоперационное введение жидкостей (растворов)

Данные первичных исследований по введению растворов в колоректальной хирургии были сосредоточены на ограничении введения кристаллоидов в целях скорейшего послеоперационного восстановления функции кишечника. Эти данные были основаны на ранней работе в Мекри в 1937 году в исследованиях на животных [12]. Lobo [13], Brandstrup [14] и Nisanevich [15] в своих исследованиях показали улучшенный результат с «ограниченным» интраоперационным введением растворов. Была принята концепция «ограничения жидкости», хотя в последующем обзоре в последующие годы в литературе эти исследования трактуются как «нейтральный баланс жидкости» по сравнению со «свободной» жидкостью.

Исторически сложилось, что большие объемы кристаллоидов были введены для компенсации предоперационного голодания, механической подготовки кишечника, эпидуральной предварительной нагрузки, перспирационных потерь и перехода жидкости в «третье пространство». Стало ясно, что эти замещающие жидкости не требуются в современной практике ERAS, а в некоторых случаях были основаны на строго ограниченном научном обосновании. У пациентов ERAS ограниченное предоперационное голодание, отказ от подготовки кишечника, и они обеспечиваются предоперационными углеводными жидкостями. В результате они не испытывают дефицита жидкости перед операцией. Потребность в компенсации перспирационных потерь кристаллоидами или свободной водой была преувеличена ранее и незначительна [16, 17]. Мнение о «третьем пространстве», описанном Ширесом, изменилось. Транслокация жидкости в перитонеальное и плевральное пространство может происходить, но величина третьего пространства, обнаруженного и описанного, не может быть достоверно воспроизведена и, вероятно, представляет собой ошибку измерения [16].

Таким образом, проведенный обзор данных исследований свидетельствует о том, что внедрение протоколов ERAS при оперативных вмешательствах на толстом кишечнике способствует уменьшению реакции организма в ответ на операционный стресс, сокращает время, необходимое для реабилитации пациента. Ряд вопросов, таких как контроль жидкости, раннее извлечение мочевого катетера, выбор метода послеоперационной аналгезии еще нуждается в более весомых доказательствах, однако на данный момент концепция ERAS в целом считается эффективной и внедрена в передовых хирургических центрах.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Zargar-Shoshtari K. et al. Fast-track surgery may reduce complications following major colonic surgery // *Dis Colon Rectum*. – 2008. – Vol. 51(11). – P. 1633-1640
- 2 Kehlet H. Multimodal approach to control postoperative pathophysiology and rehabilitation // *British Journal of Anaesthesia*. – 1997. – Vol. 78. – P. 606-617
- 3 Zargar-Shoshtari K. et al. A Prospective Study on the Influence of a Fast-Track Program on Postoperative Fatigue and Functional Recovery After Major Colonic Surgery // *J Surg Res*. – 2009. – Vol. 154(2). – P. 330-335
- 4 Desborough J.P. The stress response to trauma and surgery // *BJA*. – 2000. – Vol. 85(1). – P. 109-117
- 5 Holte K., Kehlet H. Epidural anaesthesia and analgesia: effects on surgical stress response and implications for postoperative nutrition // *Clin Nitr*. – 2002. – Vol. 21. – P. 199
- 6 Varadhan K.K. et al. Enhanced Recovery After Surgery: The Future of Improving Surgical Care // *Critical Care Clinics*. – 2010. – Vol. 26(3). – P. 527-547
- 7 Kehlet H., Wilmore D.W. Evidence-Based Surgical Care and the Evolution of Fast-Track Surgery // *Ann Surg*. – 2008. – Vol. 248(2). – P. 189-198
- 8 Zargar-Shoshtari K. et al. Randomized clinical trial of the effect of glucocorticoids on peritoneal inflammation and postoperative recovery after colectomy // *BJS*. – 2009. – Vol. 96(11). – P. 1253-1261
- 9 Lassen K., Soop M. et al. Consensus Review of Optimal Perioperative Care in Colorectal Surgery, ERAS group recommendations // *Arch Surg*. – 2009. – Vol. 144(10). – P. 961-962
- 10 Freise H. et al. Risks and benefits of thoracic epidural anaesthesia // *BJA*. – 2011. – Vol. 107(6). – P. 859-868
- 11 Levy B.F. et al. Randomized clinical trial of epidural, spinal or patient-controlled analgesia for patients undergoing laparoscopic colorectal surgery // *BJS*. – 2011. – Vol. 98(8). – P. 1068-1078
- 12 Charlton S.C. et al. Perioperative transversus abdominis plane (TAP) blocks for analgesia after abdominal surgery // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. – 2010. – Vol. 12:CD007705
- 13 Lobo D.N., Bostock K.A., Neal K.R. et al. Effect of salt and water balance on recovery of gastrointestinal function after elective colonic resection: a randomised controlled trial // *Lancet*. – 2002. – Vol. 359. – P. 1812-1818
- 14 Brandstrup B. et al. Effects of intravenous fluid restriction on postoperative complications: comparison of two perioperative fluid regimens: a randomized assessor-blinded multicenter trial // *Annals of Surgery*. – 2003. – Vol. 238. – P. 641-648
- 15 Nisanevich V. et al. Effect of intraoperative fluid management on outcome after intraabdominal surgery // *Anesthesiology*. – 2005. – Vol. 103. – P. 25-32
- 16 Brandstrup B. Fluid therapy for the surgical patient // *Best Prac Res Clin Anaesth*. – 2006. – Vol. 20(2). – P. 265-83
- 17 Chappell D. A Rational Approach to Perioperative Fluid Management // *Anesthesiology*. – 2008. – Vol. 109. – P. 723-740

REFERENCES

- 1 Zargar-Shoshtari K, et al. Fast-track surgery may reduce complications following major colonic surgery. *Dis Colon Rectum*. 2008;51(11):1633-40
- 2 Kehlet H. Multimodal approach to control postoperative pathophysiology and rehabilitation. *British Journal of Anaesthesia*. 1997;78:606-17
- 3 Zargar-Shoshtari K, et al. A Prospective Study on the Influence of a Fast-Track Program on Postoperative Fatigue and Functional Recovery After Major Colonic Surgery. *J Surg Res*. 2009;154(2):330-5
- 4 Desborough JP. The stress response to trauma and surgery. *BJA*. 2000;85(1):109-17
- 5 Holte K, Kehlet H. Epidural anaesthesia and analgesia: effects on surgical stress response and implications for postoperative nutrition. *Clin Nitr*. 2002;21:199
- 6 Varadhan KK. et al. Enhanced Recovery After Surgery: The Future of Improving Surgical Care. *Critical Care Clinics*. 2010;26(3):527-47
- 7 Kehlet H, Wilmore DW. Evidence-Based Surgical Care and the Evolution of Fast-Track Surgery. *Ann Surg*. 2008;248(2):189-98
- 8 Zargar-Shoshtari K, et al. Randomized clinical trial of the effect of glucocorticoids on peritoneal inflammation and postoperative recovery after colectomy. *BJS*. 2009;96(11):1253-61
- 9 Lassen K, Soop M, et al. Consensus Review of Optimal Perioperative Care in Colorectal Surgery, ERAS group recommendations. *Arch Surg*. 2009;144(10):961-2
- 10 Freise H, et al. Risks and benefits of thoracic epidural anaesthesia. *BJA*. 2011;107(6):859-68
- 11 Levy BF, et al. Randomized clinical trial of epidural, spinal or patient-controlled analgesia for patients undergoing laparoscopic colorectal surgery. *BJS*. 2011;98(8):1068-78
- 12 Charlton SC, et al. Perioperative transversus abdominis plane (TAP) blocks for analgesia after abdominal surgery. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2010;12:CD007705
- 13 Lobo DN, Bostock KA, Neal KR, et al. Effect of salt and water balance on recovery of gastrointestinal function after elective colonic resection: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2002;359:1812-8
- 14 Brandstrup B, et al. Effects of intravenous fluid restriction on postoperative complications: comparison of two perioperative fluid regimens: a randomized assessor-blinded multicenter trial. *Annals of Surgery*. 2003;238:641-8
- 15 Nisanevich V, et al. Effect of intraoperative fluid management on outcome after intraabdominal surgery. *Anesthesiology*. 2005;103:25-32
- 16 Brandstrup B. Fluid therapy for the surgical patient. *Best Prac Res Clin Anaesth*. 2006;20(2):265-83
- 17 Chappell D. A Rational Approach to Perioperative Fluid Management. *Anesthesiology*. 2008;109:723-40