



*PROSPERITAS VESTRA FINIS NOSTRA!*

**МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ - ВАРНА**  
**„Проф. д-р Параскев Стоянов”, Факултет „МЕДИЦИНА“**

---

Катедра „Анестезиология, спешна и интензивна медицина“

ДИСЕРТАЦИОНЕН ТРУД  
за присъждане на  
образователна и научна степен „Доктор” на тема:

**ОСОБЕНОСТИ НА ХЕМОДИНАМИЧНИЯ  
КОНТРОЛ ПРИ ПРОВЕЖДАНЕ НА ОБЩА  
АНЕСТЕЗИЯ ЗА ЛАПАРОСКОПСКА  
АДРЕНАЛЕКТОМИЯ**

**д-р Катерина Георгиева Илиева**

Научна специалност  
„Анестезиология и интензивно лечение“ – 03.01.38

Научен ръководител  
доц. д-р Боряна Найденова, д.м.

гр. Варна, 2022 г.

Дисертационният труд съдържа общо 164 страници, онагледен е с 41 фигури и 33 таблици. Книгописът съдържа 310 заглавия, от тях 23 на кирилица, 287 на латиница.

Проучването, прегледите, оперативните интервенции и наблюдението са осъществени в структурите на УМБАЛ „Св. Марина“, гр. Варна.

Докторантът заема длъжност „лекар-асистент“ в Отделението по анестезиология и интензивно лечение на болни с кардиохирургични интервенции към Клиника по анестезиология и интензивно лечение при УМБАЛ „Св. Марина“, Варна и Катедра „Анестезиология, спешна и интензивна медицина“ при Медицински университет - Варна.

Дисертационният труд е обсъден, приет и насочен за защита пред научно жури от Катедрен съвет на КАСИМ при МУ „Проф. д-р Параскев Стоянов“, Варна с протокол №5/13.07.2022г.

Публичната защита на дисертационния труд ще се състои на .....  
от ..... онлайн при научно жури в състав:

Вътрешни членове

*Доц. д-р Боряна Найденова Иванова - Събева, д.м. - Председател*

*Проф. д-р Никола Йорданов Колев, д.м.н - Рецензент*

Резервен вътрешен член

*Проф. д-р Деян Анакиевски, д.м.*

Външни членове

*Доц. д-р Любомир Бакаливанов, д.м.*

*Проф. д-р Камелия Тодорова Цветанова, д.м.н - Рецензент*

*Доц. д-р Теодора Недева Шербанова, д.м.*

Резервен външен член

*доц. д-р Георги Ангелов Павлов, д.м.*

Материалите по защитата са на разположение в Научен отдел и са публикувани в интернет страницата на МУ – Варна.

## Съдържание

Използвани съкращения	6
<b>I. Въведение</b>	7
<b>II. Литературен обзор</b>	9
1. Класификация и епидемиология на заболяванията на надбъбречната жлеза, подлежащи на хирургично лечение.	9
2. Показания за адреналектомия.	11
3. Фактори влияещи върху интраоперативната хемодинамика.	12
3.1. Фактори от страна на пациента.	12
3.1.1. Придружаващи заболявания и общ сърдечно-съдов риск.	12
3.1.2. Специфични особености от страна на тумора.	12
3.1.2.1. Хормонална активност.	12
3.1.2.1.1. Свръхпродукция на минералкортикоиди (алдстерон)	13
3.1.2.1.2. Свръхпродукция на глюкокортикоиди (кортизол).	13
3.1.2.1.3. Свръхпродукция на полови стероиди.	14
3.1.2.1.4. Свръхпродукция на катехоламини.	15
3.1.2.2. Размер на тумора.	17
3.2. Фактори от страна на хирургичната техника.	17
3.2.1. Анатомия и топография на НБЖ.	17
3.2.2. Лапароскопска техника.	18
3.2.3. Достъп до НБЖ.	19
3.3. Фактори от страна на анестезията.	21
3.3.1. Обща венозна анестезия.	21
3.3.2. Обща инхалаторна анестезия.	22
3.3.3. Невроаксиални техники.	22
4. Анестезиологични особености при различните тумори на НБЖ.	22
4.1. Синдром на Кон (хипералдостеронизъм).	22
4.1.1. Преданестезиологична подготовка.	23
4.1.2. Интраоперативни особености.	23
4.1.3. Постоперативни съображения.	24
4.2. Синдром на Кушинг (хиперглюкокортизолизъм).	24
4.2.1. Преданестезиологична подготовка.	25
4.2.2. Интраоперативни особености.	25
4.2.3. Постоперативни съображения.	27
4.3. Феохромоцитом.	27
4.3.1. Преданестезиологична подготовка.	28
4.3.2. Интраоперативни особености.	31
4.3.3. Постоперативни съображения.	33
4.4. Надбъбречен карцином.	33
4.5. Други, хормонално неактивни тумори.	33
5. Интраоперативен мониторинг.	34
5.1. Мониториране дълбочината на анестезията и мускулната релаксация.	34
5.2. Мониториране на изкуствената белодробна вентилация.	34
5.3. Мониториране на хемодинамиката.	35
5.3.1. Класически неинвазивни техники.	35

5.3.2.Инвазивни техники.	36
5.3.3. Нови техники.	38
6. Техники за интраоперативен хемодинамичен контрол.	39
6.1. Поведение при хипертония.	40
6.1.1. Анестетични техники.	41
6.1.2. Антихипертензивни медикаменти.	42
6.1.2.1. Диуретици.	42
6.1.2.2. Инхибитори на ангиотензинконвертиращия ензим (АСЕ инхибитори).	42
6.1.2.3. Калциеви антагонисти (блокери на калциевите канали).	42
6.1.2.4. Алфа-блокери.	43
6.1.2.5. Бета-блокери.	43
6.1.2.6. Алфа2-агонисти.	44
6.1.2.7. Вазодилататори.	44
6.1.3. Специфични медикаменти, повлияващи синтеза и действието на надбъбречните хормони.	45
6.2. Поведение при хипотония.	45
6.2.1. Анестетични техники.	47
6.2.2. Инфузионна терапия	47
6.2.3. Вазопресори.	48
6.2.4. Инотропи.	49
6.2.5. Други медикаменти.	49
6.2.6. Репозициониране.	49
6.3. Поведение при ритъмни и проводни нарушения.	50
7. Усложнения, свързани с интраоперативната хемодинамика в ранния следоперативен период (до 24 часа след операцията).	51
8. Ситуацията в България.	52
9. Критичен анализ на литературата.	53
<b>III. Цел и задачи</b>	55
<b>IV. Материали и методи</b>	56
1. Материали и дизайн на проучването.	56
1.1. Критерии за включване в проучването.	56
1.2. Критерии за изключване от проучването.	56
1.3. Процес на подбор на обектите в проучването.	56
1.4. Използвани дефиниции.	58
2. Методи.	58
2.1. Документален метод.	58
2.2. Клинични методи.	59
2.3. Образни методи.	59
2.4. Лабораторни методи.	59
2.5. Терапевтични методи.	60
2.5.1. Хирургична техника.	60
2.5.2. Анестезиологични техники.	61
2.5.2.1. Предоперативен период.	61
2.5.2.2. Интраоперативен период.	64
2.5.2.2.1. Увод и поддържане на анестезията.	64
2.5.2.2.2. Техники за общ и хемодинамичен мониторинг.	65

2.5.2.2.3. Техники за хемодинамичен контрол.	66
2.5.2.3. Постоперативен период.	67
2.6. Патологоанатомични методи.	67
2.7. Статистически методи.	67
<b>V. Резултати и обсъждане</b>	70
1. Демографски и клинични характеристики.	70
2. Интраоперативна хемодинамична нестабилност.	83
3. Баланс на течностите и инфузионна терапия.	95
4. Опиатна консумация.	100
5. Епидурална аналгезия.	101
6. Антихипертензивна терапия.	103
7. Терапия на интраоперативната хипотония.	106
8. Антиаритмици и други медикаменти.	108
9. Сравнение на методите за хемодинамичен мониторинг и контрол със световната практика.	110
10. Ограничения на проучването.	111
11. Заключение.	112
<b>VI. Изводи</b>	115
<b>VII. Приноси</b>	116
<b>VIII. Приложения</b>	117
<b>IX. Научни публикации във връзка с дисертационния труд</b>	139
<b>X. Книгопис</b>	140
Благодарности	157

## Използвани съкращения

АКТХ – адренокортикотропен хормон  
АТ-блокери – ангиотензин-рецепторни блокери  
АТФ-аза – аденозин трифосфатаза  
ДАН – диастолично артериално налягане  
ДХЕА – дехидроепиандростерон  
ЕЕГ – електроенцефалограма  
ЕКГ – електрокардиография  
ИБС – исхемична болест на сърцето  
КАИЛ – Клиника по анестезиология и интензивно лечение  
КГА – кръвно-газов анализ  
КК – креатин киназа  
КК-МВ – креатин киназа МВ-фракция  
КТ – компютърна томография  
МАО – моноаминооксидаза  
МСБ – мозъчносъдова болест  
НБЖ – надбъбречна жлеза  
ПКК – пълна кръвна картина  
САН – систолично артериално налягане  
СЗО – Световна здравна организация  
СрАН – средно артериално налягане  
СЧ – сърдечна честота  
УО – ударен обем  
ХОББ – хронична обструктивна белодробна болест  
ЦВП – централен венозен път  
ЦВН – централно венозно налягане  
ЦНС – централна нервна система  
ТЕЕ – трансезофагеалната ехокардиография  
ЯМР – ядрено-магнитен резонанс  
АСЕ инхибитори – инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим  
ASA – *American society of anaesthesiologists*, Американско общество на анестезиолозите  
BiS – *bispectral index*, биспектрален индекс  
EtCO<sub>2</sub> – *end-tidal carbon dioxide*, въглероден диоксид в издишания въздух  
MAC – *minimal alveolar concentration*, минимална алвеоларна концентрация  
PCR – *polymerase chain reaction*, полимеразна верижна реакция  
PCV – *pressure control ventilation*, вентилация контролирана по налягане  
PEEP- *positive end expiratory pressure*, положително налягане в края на издишването  
PPV – *pulse pressure variation*, вариация на пулсовото налягане  
SD – *standart diviation*, стандартно отклонение  
SVV – *stroke volume variation*, вариация в ударния обем на сърцето  
TIVA – *total intravenous anesthesia*, тотална интравенозна анестезия

## I. Въведение

Населението на света непрестанно расте като към началото на 2022г. броят на хората на Земята приближава 8 милиарда. В Международната класификация на болестите от 2015г., създадена от Световната здравна организация (СЗО), за да бъдат описани и категоризирани всички болести и състояния, отнасящи се към човешкото здраве, фигурират приблизително 70 000 кода на различни заболявания. Огромната популация и богатото разнообразие от патологични състояния на здравето, създават пред медицинските изследователи предизвикателството да проучат етиологията, патогенезата, рисковите фактори, изявата, диагностиката и лечението на всяко едно от тях. Според доклад на СЗО само в Съединените американски щати за 2019г. са регистрирани близо 140 000 клинични проучвания. За постигането на тази амбициозна цел са необходими човешки и икономически ресурс и време. Основните усилия обаче се насочват към т. нар. обществено значими заболявания, които засягат голям процент от населението и са сред водещите причини за смърт като захарен диабет, хипертония, обструктивна белодробна болест и други. Съответно те са добре проучени и са създадени международни и местни подробни алгоритми за тяхното диагностициране, проследяване и лечение.

Някои заболявания обаче се класифицират като редки тъй като се срещат с честота по-малка от 1: 2 000 (според дефиницията в Европа). В тази категория влизат между 5 000 и 8 000 различни нозологични единици, повечето от които с генетична основа. Тъй като няма официална статистика нито регистър на редките болести, по груби изчисления приблизително половин милиард души в света страдат от рядка болест. Тези заболявания често са тежко протичащи, хронични и водят до инвалидизация и смърт. Голямото им разнообразие и малката честота ги правят непривлекателни за изследователите и финансиращите институции. Това оставя много неизяснени моменти от тяхното протичане, създава затруднения в диагностицирането и най-вече в лечението им. Липсват стандартизирани алгоритми за поведение при такива пациенти. Липсва възможността всеки медицински специалист да натрупа собствен опит и по емпиричен път да подхожда при среща с рядко заболяване в клиничната си практика.

Нашият колектив се насочи към проучване на хемодинамичния контрол при провеждане на обща анестезия за лапароскопска адреналектомия.

Тумори на надбъбречната жлеза се откриват сравнително често при образни изследвания на коремната кухина по друг повод и не представляват хирургичен и анестезиологичен интерес в по-голямата си част. Един малък процент от надбъбречните тумори обаче са хормонално активни, числят се към редките заболявания и създават специфични предизвикателства пред анестезиологичния и хирургичния екип. Именно те са обект на настоящия труд.

Заболяванията на надбъбречната жлеза често са свързани със синтеза и въздействието на хормоните ѝ. Това е основно обект на вътрешната медицина и по-конкретно ендокринологията. Множество редки заболявания и синдроми, които засягат функциите на надбъбречните жлези се проявяват още в детска възраст и се диагностицират и лекуват от педиатри. Когато става въпрос за тумори или хиперплазия, която не може да бъде овладяна медикаментозно, пациентите се насочват към хирургия.

Диагнозата и лечението на пациенти с надбъбречни тумори изисква ясно разбиране на нормалната физиология на надбъбречната медулата и кора; триизмерна концепция за

анатомията на жлезата и прилежащите структури; и познания за различните патологични образувания, които могат да я засегнат.

Надбъбречната жлеза е описана за първи път от *Eustachius* през 1563г. и нейното значение по-късно е признато в резултат от работата на *Thomas Addison* през 1855г. и *Brown-Siquard* през 1856г. (Willenberg and Bornstein, 2000). Първото описание на успешна адреналектомия е докладвано през 1890г. от *Thornton* В следващите години са предложени множество промени в хирургичния достъп и техниката, използвани при първата интервенция, но най-значимата промяна идва през 1992г., когато е извършена първата лапароскопска операция на надбъбречната жлеза. *Gagner* и екипът му са първите, които съобщават за три случая на лапароскопска адреналектомия. Това е революция в хирургията на надбъбрека и лапароскопската адреналектомия става първа линия на терапия на повечето функционални и нефункционални тумори на надбъбречната жлеза. Публикации още от първите години на 90-те предполагат, че отворената процедура трябва да бъде запазена само за случаи на инвазивен надбъбречен карцином и злокачествен феохромоцитом (Paradakis et al., 2016).

Хормоните, произвеждани от НБЖ в норма и патология повлияват функционирането на всички органи и системи, както и на метаболизма. Върху сърдечно-съдовата система хронично повишените плазмени нива въздействат като увреждат съдовата стена и миокарда, водят до тежка хипертония и риск от животозастрашаващи аритмии. Ние разглеждаме проблема за лапароскопската адреналектомия от гледна точка на анестезиолога и по-конкретно на хемодинамичния контрол интраоперативно.



## II. Литературен обзор

### 1. Класификация и епидемиология на заболяванията на надбъбречната жлеза, подлежащи на хирургично лечение.

В по-голямата си част патологията, засягаща надбъбречните жлези, е обект на диагностика и лечение от страна на интернистите и по-конкретно - ендокринолози и педиатри, в случаите на генетични синдроми с ранна проява. На хирургично лечение подлежат най-често туморни формации и по-рядко хиперплазия или лезия в следствие от травма.

Първичните адренални тумори са хетерогенна група редки заболявания, чиято честота не е точно и еднозначно установена. В литературата се срещат значителни разлики в данните, тъй като заболяванията са с много ниска честота, а не се води единен международен регистър. Повечето източници цитират популационни проучвания на определена територия, а също така се различава и методиката на диагностициране (образни, биохимични и клинични критерии, хистологична оценка или аутопсионни изследвания). Категорична обаче е тенденцията за значително покачване на честотата в годините. Десетократно по-високата честота на адреналните тумори в източници от последните години, спрямо тези от края на миналия век се дължи на развитието и разширеното използване на образни методи за диагностика (Bhargava et al., 2019; Ebbehøj et al., 2020; Sherlock et al., 2020). В литературата е въведен дори терминът „инцидентно открити надбъбречни маси“ или „инциденталомии“. Дефинира се като лезия на надбъбречните жлези, открита случайно при образно изследване или хирургична интервенция, несвързани с оценка на адреналната функция (. Захаријева and Ганчев, 2006; Buryakina et al., 2020; Gajraj and Young, 1993). Друга константна тенденция е увеличаване на честотата на надбъбречните инциденталомии с възрастта (Bhargava et al., 2019). По-често се откриват при кавказката раса, в сравнение с африканската, както и при лица със затлъстяване, диабет и хипертония; с лек превес при женския пол (Chatzellis and Kaltsas, 2000). Възможно обяснение е, че жените подлежат по-често на образни изследвания на коремната област във връзка с гинекологични оплаквания и на това се дължи малко по-голямата честота на открити инциденталомии при тях (Audenet et al., 2013).

Диференциалната диагноза на този клиничен феномен включва: синдром на Кушинг, феохромоцитом, първичен алдостеронизъм, първично и метастатично злокачествено заболяване, миелолипом и нехиперсекреторен кортикален аденом. В някои случаи визуализираните туморни маси на надбъбречната жлеза се дължат на инфилтративно заболяване, гъбична или туберкулозна инфекция, кръвоизлив и лезии, които изглеждат надбъбречни, но възникват от съседни органи (напр. бъбреци, панкреас, жлъчен мехур, далак, лимфни възли) (Arnaldi et al., 2000). В Таблица 1 са посочени различните хистологични находки при надбъбречни инциденталомии и тяхната относителна честота.

По литературни данни приблизително 80% от пациентите с инциденталомии имат нефункциониращ аденом, 5% - субклиничен синдром на Кушинг, 5% - феохромоцитом, 1% - тумор, продуциращ алдостерон, по-малко от 5% - адренокортикален карцином и 2,5% - метастатична лезия; останалите инциденталомии са ганглионевроми, миелолиполими, доброкачествени кисти или хематоми (Kolev et al., 2013; Zeiger et al., 2009; Zlatarov et al.,

2022). Трябва да се има предвид, че тези цифри не са абсолютни и варират слабо в различни проучвания и анализи (. Василев, 2010; Arnaldi et al., 2000; Sherlock et al., 2020).

ВИД	Средно, %	Граници, %
<b>Клинични проучвания</b>		
Аденом	80	33-96
Хормонално неактивен	75	71-84
Секретиращ кортизол	12	1,0-29
Секретиращ алдостерон	2,5	1,6-3,3
Феохрооитом	7,0	1,5-14
Карцином	8,0	1,2-11
Метастаза	5,0	0-18
<b>Хирургични проучвания</b>		
Аденом	55	49-69
Хормонално неактивен	69	52-75
Секретиращ кортизол	10	1,0-15
Секретиращ алдостерон	6,0	2,0-7,0
Феохрооитом	10	11-23
Карцином	11	1,2-12
Миелолипом	8,0	7,0-15
Киста	5,0	4,0-22
Ганглионевром	4,0	0-8,0
Метастаза	7,0	0-21

Таблица 1 Честота на различните видове случайно открити надбъбречни тумори, адаптирана по Lee (Lee et al., 2017).

Обновена класификация на туморите на надбъбречната жлеза е публикувана от СЗО през 2017г. В нея те са разделени на тумори на кората и тумори на медулата и извънадреналните параганглии (Lam, 2017):

I. Тумори на надбъбречната кора:

- кортикален карцином;
- кортикален аденом;
- стромални тумори на половата връв;
- аденоматоидни тумори;
- мезенхимни и стромални тумори (миелолипом и шваном);
- хематологични тумори;
- вторични тумори;

II. Тумори на медулата и екстрадреналните параганглии:

- феохромоцитом;
- екстрадренални параганглиоми (параганглиоми на главата и шията и симпатикови параганглиоми);
- невробластни тумори на надбъбречната жлеза;

- комбиниран феохромоцитом;
- комбиниран параганглиом.

Други критерии, по-значими от клинична гледна точка, по които могат да бъдат разделени туморните маси на надбъбрека са: доброкачествени и злокачествени; функционално активни (продуциращи хормони) и неактивни; както и според размерите си и дали засягат само едната (едностранни) или и двете жлези (двустранни). От епидемиологична гледна точка могат да бъдат спорадични или фамилно обусловени.

## 2. Показания за адреналектомия.

Не всички тумори на надбъбречната жлеза са от клинично значение и имат индикация за операция. Хирургично лечение се препоръчва при всички симптоматични, хормонално активни, малигнени или потенциално малигнени надбъбречни лезии (. Колев et al., 2014; Cambos and Tabarin, 2020; Sherlock et al., 2020; Zeiger et al., 2009). След внимателна клинична, биохимична и радиологична оценка пациентите се насочват за операция. Оценката се осъществява от екип, включващ опитни ендокринолози, рентгенолози, анестезиолози и хирурзи, в специализирани центрове. Индикациите за работа и хирургичният подход (отворен-лапароскопски) зависят от хормоналната активност, размера на тумора, локализацията (едно-/двустранна) и подозрението за злокачествено заболяване.

Хормонално активни или субклинично автономни тумори трябва да бъдат оперирани, независимо от техния размер. Туморите секретирани хормони, при които е показана адреналектомия, са АКТХ-независим синдром на Кушинг (аденом или хиперплазия); АКТХ-зависим синдром на Кушинг, когато секрецията на АКТХ не може да бъде контролирана; синдром на Кон, причинен от хиперсекреция на алдостерон; доброкачествени и злокачествени феохромоцитомы, които възникват от медулата на надбъбречната жлеза и произвеждат катехоламини; адренокортикален карцином с хормонална продукция (. Живкова, 2011; Alemanno et al., 2017; Lal and Duh, 2003).

Адреналектомия е показана в случай, че има белези на злокачественост на образните изследвания. Възможността за злокачествено заболяване нараства с размера на тумора, така че размерът също е индикация за хирургично лечение. Хормонално неактивните тумори по-големи от 5 cm се нуждаят от цялостно хистологично изследване, тъй като вероятността за малигненост се увеличава драстично при този размер (Alemanno et al., 2017). Тумори с бърз растеж или непреки признаци на злокачествено заболяване (инфилтрация на съседни органи/структури, тумор или тромб в долната празна вена или бъбречната вена) са подходящи за резекция, независимо от техния размер и функция. Проследяват се хормонално неактивни тумори по-малки от 3 cm. При радиологично документиран растеж може да се обмисли операция. Неактивните тумори между 3 и 5 cm представляват относително показание за операция, тъй като малигнизацията е рядка (Lee et al., 2017). Възрастта, съпътстващите заболявания и желанието на пациента влияят върху терапевтичната концепция. Туморите се увеличават по размер при 5% до 20% от пациентите по време на 4-годишно наблюдение. Възможността за злокачествено заболяване се увеличава, ако туморът нарасне повече от 1 cm, така че растежът на тумора над този размер е относителна индикация за хирургична резекция. Хирургично лечение трябва да се обмисли и при наличие на симптоми като болка, руптура на орган или кървене, причинени от други тумори. Освен това адреналектомия може да е показана при

надбъбречни метастази от първични лезии на белия дроб, бъбреците, гърдата, меланома и стомашно-чревния тракт и при избрани пациенти с олигометастатично заболяване (. Борисова, 2019; Alemanno et al., 2017; Lee et al., 2017; Prager et al., 2002).

Синхронната двустранна адреналектомия е една от най-редките операции, извършвани в световен мащаб, тъй като показанията ѝ са ограничени до малкия брой пациенти с двустранни феохромоцитомы и такива с АКТХ-зависим хиперкортизолизъм, най-често след неуспешна операция на хипофизата (Massora et al., 2017).

### 3. Фактори влияещи върху интраоперативната хемодинамика.

Хемодинамичната стабилност е един от основните и може би най-критичния аспект при адреналната хирургия. Множество фактори определят интраоперативното хемодинамично поведение на пациентите.

#### 3.1. Фактори от страна на пациента.

##### 3.1.1. Придружаващи заболявания и общ сърдечно-съдов риск.

Придружаващи заболявания като исхемична болест на сърцето, стент на коронарните съдове, сърдечна недостатъчност, аритмия, заболявания на сърдечните клапи, хипертонична болест, пулмонална хипертония, хронично бъбречно заболяване, захарен диабет и атеросклероза са рисков фактор за развитие на тежки периоперативни усложнения от страна на сърдечно-съдовата система (. Царянски, 2011; Smilowitz and Berger, 2020). Сърдечно-съдовия риск повишават и възраст над 75 години, анемия, данни за задух и диспнея, съдова и спешна хирургия (Dakik et al., 2019). Същите фактори определят и риска от интраоперативна хемодинамична нестабилност, изразяваща се в епизоди на хипо- и хипертония, както и ритъмно-проводни нарушения (Dai et al., 2020). От своя страна интраоперативната хипо- и хипертония са самостоятелни рискови фактори за повишена следоперативна заболеваемост и смъртност (Monk et al., 2015).

##### 3.1.2. Специфични особености от страна на тумора.

###### 3.1.2.1. Хормонална активност.

Надбъбречните жлези са важен компонент на ендокринната система. Те допринасят значително за поддържане на хомеостазата, особено чрез своята роля в регулирането на адаптивния отговор на организма към стрес, в поддържането на водния, натриевия и калиевия баланс в тялото и за контрола на кръвното налягане (. Златанова et al., 2021, 2020a, 2020b). Основните хормони, произвеждани от човешките надбъбречни жлези принадлежат към две различни структурни групи: това са: стероидните хормони, включително глюкокортикоиди, минералокортикоиди и андрогени (от кората); и катехоламините норадреналин, адреналин и допамин (от медулата). Туморите произхождащи от различните анатомични зони на жлезата могат да имат хормонална активност и специфично да повлияват хемодинамиката.

### 3.1.2.1.1. Свръхпродукция на минералкортикоиди (алдостерон).

Основният човешки минералкортикоид е алдостеронът. Освен него се синтезират още кортикостерон и 11- дезоксикортикостерон, които са по-слаби, но могат да имат значителен минералкортикоиден ефект в големи, патологични концентрации (Baranowski et al., 2018).

Минералкортикоидните ефекти се изразяват основно в поддържане на електролитната (натрий и калий) и водна хомеостаза. Физиологичният ефект е задръжка на вода и натрий и загуба на калий. (Arriza et al., 1987). Това се изразява в поддържане на оптимален екстрацелуларен обем и в частност интравазален, подсигурияващ адекватни ударен обем на сърцето и артериално налягане (. Гърчев, 2020; Wagner, 2014).

Излишъкът на алдостерон обуславя повишаване на кръвното налягане. От части хипертензията е индиректна последица от задръжката на натрий, последвана от хиперволемиа и повишаване на минутния обем на сърцето. Класическите тъкани, чувствителни към алдостерон, включват епител с високо електрическо съпротивление, като дисталните части на нефрона, повърхностния епител на дисталното дебело черво и каналите на слюнчените и потните жлези. В последните години бяха идентифицирани и други клетки, които експресират минералкортикоидни рецептори, като епидермални кератиноцити, неврони на централната нервна система, сърдечни миоцити, ендотелни и гладкомускулни клетки на големите съдове (Patricie E. Molina, 2018). Докато точната роля на тези рецептори в посочените клетки все още не е напълно изяснена, свръхстимулацията им може да доведе до увреждане, тъй като потенцират тъканното възпаление, фиброзата и апоптозата. В случая на сърцето това може да доведе до електрическо ремоделиране и хипертрофия. В този контекст хипералдостеронизмът е клинично свързан с повишен риск от камерни аритмии и внезапна сърдечна смърт, независимо от кръвното налягане или серумната концентрация на калий (Rossier, 2021). За известно време се е смятало, че сърцето може да произвежда алдостерон под влиянието на ангиотензин I или при хипернатриемия (Silvestre et al., 1999). Въпреки това, по-скорошни изследвания, използващи по-чувствителни имуноанализи и изследвания с полимеразна верижна реакция (*от англ.: polymerase chain reaction, PCR*) категорично показват, че сърцето не произвежда алдостерон, а му въздейства алдостеронът от плазмата (Gomez-Sanchez et al., 2004). Алдостеронът засилва ефекта на катехоламините, тъй като инхибира обратното захващане на норадреналина. Това предразполага към развитие на миокардна фиброза, което се проявява клинично с аритмии и миокардна исхемия (Funder et al., 2016; Winship et al., 1999; Zannad, 1995).

Доказано е, че алдостеронът в неепителни клетки действа като провокира мозъчно-съдови, бъбречни и сърдечни увреждания. Алдостеронът има остри и дългосрочни ефекти върху съдовата структура и функция. Действието му върху централната нервна система предизвиква хипертония. В заключение, алдостеронът може да потенцира крайната органа вреда на мозъка и бъбреците в допълнение към тази на сърцето (Stier et al., 2005).

### 3.1.2.1.2. Свръхпродукция на глюкокортикоиди (кортизол).

Два основни глюкокортикоида се отделят от средната зона на надбъбречната кора: кортизол и кортикостерон, като при хора в по-голямо количество е кортизолът. Глюкокортикоидите повлияват обмяната на въглехидрати, мазнини и белтъци, както и

регулацията на множество физиологични функции и процеси. Кортизолът, основният глюкокортикоид, има мултисистемни ефекти, тъй като почти всички клетки експресират глюкокортикоидни рецептори. Върху белтъчната и мастната обмяна има катаболен и антианаболен ефект. Хиперкортизолизъмът се изразява в центрипетално затлъстяване, хипергликемия, изтъняване на кожата и стените на капилярите, остеопороза, модулира имунния отговор като потиска клетъчния имунитет, потенцира улцерогенезата. Ускорява развитието на атеросклерозата като предизвиква директната ендотелна увреда и причинява значителни промени в съединителната тъкан на съдовете. Освен това увеличава нивата на холестерола, улеснява синтеза на триглицериди от черния дроб, намалява нивата на холестерола с висока плътност и нарушава глюкозния толеранс (. Стоянов et al., 2009; Magomedova and Cummins, 2016; Nashel, 1986; Patricie E. Molina, 2018).

В миокарда кортизолът обуславя увеличаване броя на  $\beta$ -адренорецепторите и натриево-калиевата АТФ-аза. Глюкокортикоидите повишават чувствителността на адренорецепторите, респективно реактивността на миокарда и съдовите гладки мускули към норадреналин и адреналин. Повишават и съдовата реактивност спрямо ангиотензин II. Кортизолът е от съществено значение за поддържане на кръвното налягане, тъй като потиска освобождаването на вазодилататори като азотен оксид (Burford et al., 2017). Освен това ендогенните глюкокортикоиди активират както глюкокортикоидните, така и минералкортикоидните рецептори и повлияват водноелектролитния баланс (Timmermans et al., 2019). Въпреки огромната база от фундаментални научни изследвания, както и стабилен клиничен опит, механизмът, чрез който стероидите предизвикват хипертония, остава все още неясен. Изглежда, че има множество взаимодействия на глюкокортикоидите и глюкокортикоидните рецептори в множество различни тъкани, които водят до остра индукционна фаза, медирана главно от съдови ефекти, и хронична поддържаща фаза, която изисква активно участие на бъбреците (Goodwin and Geller, 2012).

Глюкокортикоидите са основни хормони на стреса. Те осигуряват енергетичните източници и адаптивните промени на сърдечно-съдовата система (Liu et al., 2019).

### 3.1.2.1.3. Свръхпродукция на полови стероиди.

В *zona reticularis* (от лат.) се произвеждат андрогени, предимно дехидроепиандростерон (ДХЕА). Те изискват периферно превръщане в активни полови стероиди в половите жлези и периферната тъкан, а именно тестостерон, а той от своя страна се превръща в 5-алфа-дихидротестостерон, най-мощният андроген (Baranowski et al., 2018).

Надбъбречните андрогени не играят основна роля при възрастни мъже, тъй като тестисите са основният източник на тестостерон. Въпреки това, надбъбречните андрогени са важни в пубертета както при мъжете, така и при жените и са основният източник на циркулиращ тестостерон при жените. Повишаването на синтеза на андрогени в надбъбречната жлеза е отговорно за адренархето, което предшества гонадархето (Utriainen et al., 2015). Надбъбречните стероиди и техните производни имат: анаболно действие в мускули, кости и кожа; стимулират вкостяването на епифизите; имат отношение към вторичните полови белези и либидото. Освен това се допуска и тяхната определяща роля за нивата на андрогени при застаряващите мъже и жени. Настоящите познания показват, че ниските нива на ДХЕА са свързани със сърдечно-съдови заболявания при мъжете и с повишен риск от рак на гърдата и яйчниците преди менопаузата при жените. Обратно,

високите нива на ДХЕА могат да увеличат риска от рак на гърдата след менопаузата. Специфичните механизми, чрез които ДХЕА упражнява своите действия, не са напълно изяснени (. Стоянов et al., 2009; Patricie E. Molina, 2018). По-високата честота на сърдечно-съдови заболявания при мъжете, отколкото при жени на подобна възраст и свързаното с менопаузата увеличаване на сърдечно-съдовите заболявания при жените довеждат до тезата, че свързаните с пола различия в хормоните може да имат ключова роля в развитието и еволюцията на сърдечно-съдовите заболявания (Kittnar, 2020; Stone and Stachenfeld, 2020). Все още не са ясни точните механизми, по които половите хормони повлияват сърдечно-съдовата система и до каква степен надбъбречните андрогени имат отношение към процеса.

#### 3.1.2.1.4. Свръхпродукция на катехоламини.

Медулата се счита за своеобразен ганглий на симпатиковата нервна система, който в отговор на преганглионна стимулация, освобождаване на ацетилхолин и свързването му с никотинов холинергичен рецептор в хромафинните клетки, стимулира производство и освобождаване на катехоламини. Тя е изключително добре васкуларизирана и се състои от големи хромафинни клетки, наречени феохромоцити, подредени в мрежа. Тези клетки синтезират и секретират катехоламините адреналин (в по-големи количества), норадреналин и в много по-малка степен допамин (Patricie E. Molina, 2018). Освобождаването на катехоламини е директен отговор на симпатиковата стимулация на надбъбречната медула. Полуживотът на циркулиращите катехоламини е кратък (под две минути). Физиологичните ефекти на катехоламините се медиатират чрез свързване към G протеин-свързани адренергични рецептори на клетъчната мембрана, разпространени широко в тялото. Адренергичните рецептори се класифицират като предимно стимулиращи рецептори (алфа,  $\alpha$ ) или предимно инхибиторни рецептори (бета,  $\beta$ ) (Levitzki, 1978; Starke, 2014). Всяка група има подгрупи в зависимост от тъканите, в които се намират и ролята, която изпълняват. Рецепторите имат различен афинитет към катехоламините. Някои от най-важните ефекти се проявяват в сърдечно-съдовата система, където увеличават сърдечната честота (тахикардия), предизвикват периферна вазоконстрикция и повишават съдовата резистентност (Таблица 2 **Error! Reference source not found.**). Катехоламините играят важна роля при реперфузията и исхемичните увреждания на миокарда (Rona, 1985).

Адренергичен рецептор	G протеин	Камерна хипертрофия	Сърдечна честота	Контрактилитет	Скорост на диастолично камерно пълнене	Автоматизъм	Проводимост	Рефрактерен период	Тонус на коронарните съдове
алфа-1	Gq	↑	-	↑	-	-	-	-	↑
алфа-2	Gi	↓	-	-	-	-	-	-	↑
бета-1	Gs	↑↑	↑	↑	↑	↑	↑	↓	↓
бета-2	Gs	↑	↑	↑	↓	↑	-	↑	↓↓

Таблица 2 Физиологични ефекти на адренорецепторите върху сърдечно-съдовата система (Motiejunaite et al., 2021).



	РЕЦЕПТОРИ	Алфа-1	Алфа-2	Бета-1	Бета-2
<b>ХОРМОНИ</b>	Епинефрин (ниска доза)			++	+++
	Епинефрин (висока доза)	+++	+++	++	+++
	Норепинефрин	+++	+++	++	
<b>ПРИЦЕЛНИ И ОРГАНИ</b>	Кръвоносни съдове	Контракция		Релаксация	
	Сърце	повишен контракти литет		повишени контрактилитет и сърдечна честота +	
	Кръвно налягане	↑↑	↓	↑	↓

Таблица 3 Афинитет на катехоламините към адренергичните рецептори и техните физиологични и фармакологични ефекти (Motiejunaite et al., 2021).

Обобщено ефектите им са свързани със стрес-реакцията като повишават енергийните субстрати (триглицериди, кръвна захар, свободни мастни киселини, лактат); преразпределят кръвотока към сърце, скелетни мускули, мозък; увеличават белодробната вентилация и кислородната консумация; активират и повишават възбудимостта на ЦНС.

Двата катехоламина могат да се освобождават от медулата независимо един от друг. При хипогликемия сърцевината реагира с повишена секреция без нарастване на симпатиковия тонус. Въпреки че в сърцевината на надбъбрека се секретира повече адреналин, в покой, нивата на норадреналин в кръвта са по-високи, тъй като той се секретира и от симпатиковите нерви (. Стоянов et al., 2009).

Както вече споменахме, освобождаването на катехоламини и техните ефекти са краткотрайни при нормални физиологични условия. Въпреки това, хроничната стимулация, водеща до продължително повишаване на циркулиращите катехоламини и произтичащото от това стимулиране на адренергичните рецептори, може да доведе до промени в реакцията на тъканите. Подобни промени могат да бъдат предизвикани или от ендогенно произведени агонисти, или от екзогенно приложени фармакологични медикаменти. Постоянното излагане на адренергичен агонист може да доведе до реална загуба на рецептори поради разграждане или десенсibilизация. Описани са няколко механизма: рецепторите се репозиционират под клетъчната повърхност или общият им



брой в плазмената мембрана намалява поради намален синтез т. нар. „down” (от англ.) регулация. Различните подтипове рецептори имат различна чувствителност към тези, провокирани от агонисти събития. Адренергичните рецептори също могат да бъдат подложени на „up” (от англ.) регулация поради повишена транскрипция на гена. Глюкокортикоидите и хормоните на щитовидната жлеза регулират експресията на някои адренергични рецептори чрез посттранскрипционни въздействия. Повишаването на броя рецептори е от решаващо значение при пациенти с хипертиреоидизъм и хиперкортизолизъм, тъй като комбинираните ефекти на тироидните хормони, кортикостероидите и катехоламините могат да влошат сърдечно-съдовия статус и риска от усложнения (Carbone et al., 2019; Patricie E. Molina, 2018).

### 3.1.2.2. Размер на тумора.

Според някои автори по-големият размер на тумора е свързан с повишен брой и продължителност на епизодите на интраоперативна хипертония (Bruynzeel et al., 2010; Kiernan et al., 2014; Scholten et al., 2011), повишена нужда от следоперативни вазопресори (Kiernan et al., 2014) и следоперативни усложнения (Bai et al., 2019; Chen et al., 2018). Размерът при феохромоцитомите е свързан и с нивата на плазмените катехоламини и с възможността при интраоперативната манипулация върху тумора по-голямо количество от тях да се освободи в кръвообращението (Bruynzeel et al., 2010). С увеличаване размера на тумора се увеличава възможността за преминаване към отворена операция и интраоперативна кръвозагуба (Chen et al., 2018; Liu et al., 2018). Становището е, че при пациенти с по-големи тумори вероятността да имат хемодинамични флукуации в периоперативния период е по-голяма (Ma et al., 2020). Повечето проучвания върху факторите за интраоперативна хемодинамична нестабилност са конкретно върху адреналектомии по повод феохромоцитом.

## 3.2. Фактори от страна на хирургичната техника.

### 3.2.1. Анатомия и топография на НБЖ.

Надбъбречната жлеза е чифтен ендокринен орган, който се разполага в ретроперитонеалното пространство, като заляга върху горния полюс на съответния бъбрек. Съставена е от две отделни, функционално различни части, с различен ембриологичен произход: външна кортикална и вътрешна медуларна част (Walczak and Hammer, 2015), но има единно вътреорганно кръвоносно русло. Във вътрешността на жлезата артериалните клончета анастомозират помежду си и се разпадат, като дават широки фенестрирани капиляри. Кръвта от капилярите влиза в тесен контакт със секреторните клетки на жлезата и след това се оттича по система от вътрежлезни вени. Специфично за тези вени е, че имат контрактилни възглавнички (снопчета надлъжна мускулатура), които съкращавайки се, регулират оттичането на кръвта от капилярите, а с това и количеството хормони, които се изливат в общото кръвообращение (Patricie E. Molina, 2018). Предизвикателство е внимателното манипулиране върху жлезата, така че да не се предизвика масивно отделяне на хормони в общата циркулация.

Като цяло надбъбречната хирургия се счита за технически трудна процедура. Изисква се прецизна дисекция в относително ограничено пространство, в близост до

основни съдове и органи, като максимално се щади жлезата от директна манипулация. При класическа отворена адреналектомия се смята, че да се прекъсне надбъбречната вена рано в хода на операцията, особено при феохромоцитом, благоприятства хемодинамичната стабилност и подобрява изхода от лечението. Целта е да се предотврати постъпването на големи количества хормони в системното кръвообращение. Тази теза не се потвърждава при лапароскопските адреналектомии. Смята се, че по-нежната дисекция и намалената манипулация върху жлезата, особено, когато се извършва от опитен лапароскопски хирург, има по-голямо значение за хемодинамичната стабилност (Stefanidis et al., 2013).

### 3.2.2. Лапароскопска техника.

Днес лапароскопската адреналектомия е „златен стандарт“ за хирургично лечение на доброкачествени и някои злокачествени надбъбречни заболявания (Creamer and Matthews, 2013).

Пневмоперитонеумът повлиява хемодинамиката сам по себе си по два механизма: чрез хиперкарбията, която индуцира; и чрез повишаването на интраабдоминалното налягане. Умерената и тежката хиперкапнея предизвикват директна миокардна депресия и вазодилатация. Високите нива на въглероден диоксид също стимулират симпатикусовата активност и предизвикват индиректно покачване на сърдечната честота и системна вазоконстрикция. Симпатомиметичният ефект се изразява в тахикардия, повишени средно артериално, централно венозно, пулмонално налягания, както и в по-висок сърдечен дебит и ударен обем. При повечето пациенти индиректните ефекти са по-значими. До каква степен повишеното интраабдоминално налягане ще повлияе хемодинамиката зависи от: интраваскуларния обем на пациента, нивото на налягането и позицията на тялото интраоперативно. При хиперволемични пациенти се подобрява пълненето на сърцето и се покачва сърдечният дебит, но при хиповолемиа и дори нормоволемиа се наблюдава обратният резултат (. Цветанова et al., 2015; Grabowski and Talamini, 2009). Въпреки тези известни ефекти, няма значима разлика в хемодинамичната стабилност, продължителността на интервенцията, крайния резултат и възникналите усложнения при отворени спрямо лапароскопски операции за феохромоцитом (Fu et al., 2020; Inabnet et al., 2000; Zhu et al., 2019). Отхвърля се схващането, че силно секретиралите феохромоцитом трябва да бъдат оперирани чрез конвенционална отворена техника. Изтъква се предимството на лапароскопията с ниско налягане за общо намаленото освобождаване на катехоламини, по малък хирургичен стрес и по-малко флуктуации в нивата на стрес-хормоните интраоперативно (. Цветанова et al., 2020; Sood et al., 2006).

Лапароскопската адреналектомия е сравнително безопасна и ефективна техника и има предимства като по-малка кръвозагуба, по-малко следоперативна болка, по-ранно възстановяване на чревната перисталтика и възобновяване на пероралния прием, по-кратък болничен престой, по-ранно връщане към ежедневния начин на живот, по-добри естетични резултати и подобни дългосрочни резултати в сравнение с отворената адреналектомия. Когато се изпълнява от опитни и квалифицирани хирурзи в специализирани центрове за ендоскопско хирургично лечение на ендокринни заболявания, лапароскопската адреналектомия предлага всички предимства на минимално инвазивна хирургия (Al-Jalabneh et al., 2021; Bulus et al., 2013).

С въвеждането на роботизираната хирургия изглежда, че може да се преодолеят доказаните недостатъци и ограничения на лапароскопията като двуизмерен изглед, нестабилна камера, липса на добра ергономична настройка и ригидни инструменти. Робот-асистираната техника предлага стереоскопична визуализация, подобро увеличение и по-голям обхват на движение в рамките на ограничено работно пространство. Това дава основание да се смята, че всъщност роботизираната адреналектомия може да се превърне в алтернатива на лапароскопската (Nomine-Criqui et al., 2017; Piccoli et al., 2021).

В крайна сметка, изборът на хирургичен подход се извършва от мултидисциплинарен екип ендокринолози, рентгенолози и патолози, заедно със специализирани хирурзи и анестезиолози, като се взимат предвид индивидуалните особености на всеки случай. Водещ фактор е и опитът на хирурзите, които трябва да избират подхода, с който са най-запознати, за който са обучени и при който имат най-добри собствени резултати (Stefanidis et al., 2013).

### 3.2.3. Достъп до НБЖ.

Използват се множество различни достъпи до надбъбречната жлеза. При лапароскопската адреналектомия са описани страничен и преден трансперитонеален, както и страничен и заден ретроперитонеален достъпи, подобно на тези използвани при отворената хирургия (Таблица 4).

Страничният трансабдоминален подход всъщност е най-широко практикуван. При него пациентът е поставен странично, на контралатералната на тумора страна. Предпочитан е тъй като осигурява добра експозиция на жлезата и околните структури, предлага точен анатомичен ориентир с безопасен контрол на съдовите структури. Освен това позволява да се лекуват и други коремни патологии едновременно (Alemanno et al., 2017; Lal and Duh, 2003; Stefanidis et al., 2013).

Ретроперитонеалните достъпи са най-подходящи за пациенти с малки надбъбречни тумори като предимството е, че позволява директен достъп до надбъбречните жлези с минимална дисекция на околните структури, улеснява хирургичната техника при перитонеални сраствания. (Nemal et al., 2003). По време на дисекцията и осигуряването на работно поле е необходимо внимателно проследяване на кръвното налягане при пациенти с феохромоцитом, тъй като разширяващият се балон може да компресира тумора с освобождаване на катехоламини (Vaughan, 2004a).

Проучвания сравняват хемодинамичната стабилност при трансперитонеалния и ретроперитонеалния достъп. Едни автори смятат, че ретроперитонеалният достъп предоставя по-добър хемодинамичен профил интраоперативно. Като причина изтъкват, че по-лесно се достига и лигира туморната вена без да е необходима директна манипулация върху жлезата. Освен това считат, че по-високото налягане, необходимо да осигури хирургично работно поле ретроперитонеално, води до компресия на туморната вена и намалено оттичане на кръв и съответно хормони към централното кръвообращение. Трябва да се има предвид, обаче, че размерът на туморите, оперирани чрез ретроперитонеален достъп, е по-малък (Van et al., 2020). Друго проучване сочи противоположното, че ретроперитонеалният достъп води до значимо по-голям риск от екстремна хипотония. Но и в това проучване общата сърдечно-съдова заболеваемост остава еднаква при двете групи (Vorselaars et al., 2018).

Хирургична техника	Достъп	Предимства	Недостатъци
Лапароскопска	Преден трансабдоминален	Конвенционален изглед към коремната кухина	По-продължителна операция Повече портове
	Латерален трансабдоминален	Добър достъп до НБЖ Точни анатомични ориентир Добър контрол над съдовете	Затруднена техника при предходни операции
	Заден ретроперитонеален	Безопасно при абдоминални адhezии Не е необходимо репозициониране при двустранна резекция	Ограничено работно поле
			Ограничено приложение при големи тумори Не се препоръчва при затлъстяване
	Страничен ретроперитонеален	Безопасно при абдоминални адhezии	Ограничение от размера на тумора По-продължителна операция Необходимост от повече портове
	Еднопортов	Козметични По-малка следоперативна болка	По-продължителна операция
Робот-асистирана		3D изглед	По-продължителна операция
		Точни движения в ограничено поле	По-висока цена
		Интраоперативен комфорт за хирурга	Повече време и практика за обучение на екипа
Отворена	Преден трансперитонеален	Познат изглед	По-голяма обща заболеваемост
		Възможност за оглед на двете жлези	По-дълго възстановяване
			По-висок риск от инфектиране на раната По-трудна при затлъстяване
	Латерален екстраперитонеален	Добър изглед при затлъстяване Подходящ за големи тумори	Само за едностранна резекция
	Заден екстраперитонеален	По-малка обща заболеваемост Технически по-лесен при пациенти с предишни операции	Ограничено поле При двустранна резекция е необходим втори разрез
Торакоабдоминален (трансплеврален/ трансперитонеален)	Позволява пълна блок-резекция на големи тумори и лимфна дисекция	По-голяма заболеваемост По-дълъг период на възстановяване По-висок риск от ранева инфекция Подходяща за едностранна резекция	

Таблица 4 Предимства и недостатъци на различните хирургични техники и достъпи при адреналектомия (Alemanno et al., 2017; Prager et al., 2002).

И двете техники могат да се прилагат при сравнима безопасност, ефективност и крайни резултати (Chai et al., 2019). Изборът на достъп зависи от хабитуса на пациента,

размера на тумора, основната патология и уменията и опита на опериращия хирург (Alemanno et al., 2017; Prager et al., 2002; Stefanidis et al., 2013).

### 3.3. Фактори от страна на анестезията.

Лапароскопската адреналектомия се извършва под обща анестезия с или без поставяне на епидурален катетър. Дългогодишни предклинични проучвания твърдят, че общите анестетици имат кардиопротективен ефект при миокардна исхемия и намаляват зоната на инфаркта. Все още обаче съществуват противоречия относно практическото приложение на тази теза. Въпреки че някои клинични постановки показват, че интравенозните и летливите анестетици действително са кардиопротективни, други, включително най-големите рандомизирани контролирани проучвания, отхвърлят концепцията (Lin et al., 2021).

#### 3.3.1. Обща венозна анестезия.

Хемодинамичните ефекти на венозните анестетици са добре познати. В общия случай те водят до потискане на тонуса на симпатиковата нервна система, депресия на вазомоторните центрове в централната нервна система, масивна вазодилатация, увеличаване на общия обем на съдовото русло, причинявайки релативна хиповолемия, а също така и директна кардиодепресия. В зависимост от състоянието на пациента (интраваскуларен обем, сърдечна патология, приемана терапия) и в отговор на намаления сърдечен дебит, пониженото кръвно налягане и централния ваголитичен ефект може да се изяви тахикардия. Общият сърдечно-съдов ефект се изразява в спад на кръвното налягане (Butterworth et al., 2020; Miller, 2015; Patel, 2002). *Etomidate* има стабилен хемодинамичен профил, но препоръките за употребата му при адреналектомия са разнопосочни. Дори еднократна доза потиска ендокринната функция на надбъбречната кора и потенцират риска от постоперативна надбъбречна недостатъчност (Absalom et al., 1999; Burton, 1995; Wagner et al., 1984).

*Ketamine* също осигурява хемодинамична стабилност като индиректно повишава кръвното налягане, сърдечния дебит и сърдечната честота чрез централна стимулация на симпатиковата нервна система и инхибиране на обратното захващане на норадреналина в нервните окончания (Butterworth et al., 2020). Въпреки това той също има директен депресивен ефект върху миокарда, който се проявява клинично при високи дози или при недостатъчност на симпатиковата нервна система. Той се счита за медикамент, неподходящ за употреба при пациенти със сърдечна патология и повишен риск от миокардна исхемия (Goddard et al., 2021).

Венозните анестетици най-често се използват за увод в анестезия, а поддържането се осъществява с инхалаторни медикаменти. В литературата се среща становището, че тоталната интравенозна анестезия не е подходяща при адреналектомия за хормонално активни тумори (Darvas et al., 2000; Kakazu and Lippmann, 2016; Kim et al., 2022). Смята се, че се повишава рискът от хипертензивни епизоди, спрямо комбинираната, балансирана анестезия (Kim et al., 2022), а *TCI* (от англ. “*target controlled infusion*”) системите не могат да реагират адекватно на бързите хемодинамични промени (Kakazu and Lippmann, 2016).

Опиоидите имат централна роля в общата анестезия, особено при хормонално активните тумори, тъй като имат стабилен хемодинамичен профил и изявен

симпатиколитичен ефект. Те блокират физиологичния отговор на организма към хирургичния стрес (Miller, 2015). В допълнение, някои проучвания отчитат добър антиаритмичен и кардиопротективен ефект при хронична или остра исхемия (P. Headrick et al., 2012).

### 3.3.2. Обща инхалаторна анестезия.

Инхалаторните анестетици се прилагат за поддържане на анестезията. В съвременната практика се използват халогенни летливи анестетици. *Isoflurane* и *Desflurane* имат минимален кардиодепресивен ефект, основно върху лявата камера. Внезапното покачване на концентрацията им може да доведе до преходно повишаване на сърдечната честота, кръвното налягане и плазмените нива на норепинефрина, като тези ефекти са много по-ясно изразени при *Desflurane*. *Sevoflurane* намалява значително по-малко системното съдово съпротивление и респективно кръвното налягане, в сравнение с *Isoflurane* и *Desflurane* (Butterworth et al., 2020). Смята се, че инхалаторните анестетици имат кардиопротективен ефект, подобен на исхемичното прекондициониране (Hu and Liu, 2009; Weber and Schlack, 2008).

### 3.3.3. Невроаксиални техники.

Епидуралната анестезия е подходяща, както като допълнение към общата анестезия, така и като метод за лечение на следоперативната остра болка. Няколко автори потвърждават ролята на епидуралната анестезия за намаляване на сърдечните, белодробните и тромботичните усложнения периперативно (Meissner et al., 1997; Nygård et al., 2005). Симпатиковата стимулация в отговор на хирургичния стрес може да доведе до инфаркт на миокарда, коронарен спазъм и фатални сърдечни аритмии. Епидуралната анестезия осигурява симпатиколитиза, което може да намали постоперативната сърдечната заболеваемост. Селективно инхибиране на симпатиковата инервация на сърцето може да се постигне чрез торакална епидурална анестезия на ниво *Th5*. Това води до подобрена кислородна доставка към исхемичния миокард без да се повлиява общия мозъчен кръвен поток. Кардиопротективният ефект върху исхемичния миокард се обуславя от намалената сърдечна честота, намаленото пред- и следнатоварване и дилатацията на коронарните съдове (Meissner et al., 1997). Индивидуалният сърдечно-съдов отговор на различни нива на симпатикова блокада варира в широки граници в зависимост от степента на симпатиковия тонус преди блока (Veering and Cousins, 2000). Широко се приема тезата, че епидуралната анестезия подобрява изхода от хирургичното лечение, намалявайки периперативните усложнения (Domi et al., 2014; Moraca et al., 2003). Мета-анализ потвърждава ползите на епидуралната аналгезия в постоперативното обезболяване, но не отчита намалена обща смъртност, въпреки по-ниската честота на сърдечни и белодробни усложнения (Werawatganon and Charuluxanun, 2005).

## 4. Анестезиологични особености при различните тумори на НБЖ.

### 4.1. Синдром на Кон (хипералдостеронизъм).

Първичният хипералдостеронизъм, наречен още синдром на Кон е резултат от неинхибираната секреция на алдостерон от хиперпластични надбъбречни жлези,



минералокортикоид-секретиращи аденоми или рядко надбъбречен кортикален карцином. Клиничните последици са хипокалиемия, хипомагнезиемия, алкалоза, мускулна слабост, парестезии, тетания, полиурия индуцирана от нефропатия и рефрактерна хипертония. Задържането на течности в резултат на абсорбцията на натрий от бъбреците може да доведе до увеличаване на екстрацелуларния обем с до 30% , като по този начин допринася за развитието на застойна сърдечна недостатъчност при тези пациенти. Освен това предизвиканото от алдостерона възпаление и ремоделиране на сърдечната мускулатура също благоприятства развитието на левокамерна хипертрофия. Аритмиите, предизвикани от електролитни нарушения, са допълнителен рисков фактор. Трябва да се има предвид потенциално повишената чувствителност към нервно-мускулна блокада при пациенти с мускулна слабост. Слабостта на дихателната мускулатура може да доведе до намален белодробен резерв и отслабени кашлични рефлексии. Хроничната хипокалиемия сама по себе си може да доведе до кардиомиопатия с фиброза, нефропатия, депресия на барорецепторната активност и антагонистичен ефект върху инсулиновата секреция (. Атанасова and Иванова, 2016; Winship et al., 1999).

#### 4.1.1. Преданестезиологична подготовка.

Целите на предоперативната подготовка са: контрол на хипертонията, оптимизиране на сърдечната функция, възстановяване на интраваскуларния обем и корекция на киселинно-алкалните и електролитните нарушения (Memtsoudis et al., 2005). Необходимо е детайлно да се оцени състоянието на сърдечно-съдовата система. Алдостероновият антагонист *Spironolactone* се препоръчва за контрол на хипертонията и хипокалиемията предоперативно, тъй като се смята, че подобрява хемодинамичната стабилност интраоперативно (Miller, 2015). Като цяло се препоръчва индивидуално определена комбинация от антихипертензивни медикаменти и диуретици за контрол на кръвното налягане. Хипокалиемията трябва да бъде коригирана предоперативно, като трябва да се има предвид, че достигането на напълно нормални стойности може да не е постижимо (Conn and Louis, 1956). Калиевата суплементация може да се извърши с орални препарати или ако е прекалено тежка, с интравенозни, като се съобрази скоростта на инфузията, за да бъде избегната кардиотоксичност. Калиевият дефицит е по-изразен при пациенти с висок прием на натрий. Хипокалиемията често е свързана и с изчерпване на магнезиевия резерв, който също трябва да бъде възстановен (Palmer, 2015). Хиповолемиата от прекомерна употреба на диуретици трябва да бъде коригирана. Оценка на втресъдовия обем преди операцията (наличие на ортостатизъм, повишен сърдечен ритъм, кръвно налягане, повишен хематокрит и др.) може да открие хиповолемиа (Domí et al., 2015).

#### 4.1.2. Интраоперативни особености.

Най-често се използва стандартна обща интубационна анестезия. Приложението на епидурална анестезия като допълнение е рядко при адреналектомия по повод синдром на Кон. Хиповолемиата трябва да бъде напълно компенсирана, ако се прилага невроаксиална техника, поради опасността от неконтролирана хипотония след симпатиковия блок. При премедикация с бензодиазепини и/или опиоиди трябва да се има предвид, че пациентите са с потенциална мускулна слабост, включително на респираторните мускули. Индукционните агенти се избират според хемодинамичния статус на пациента. Хипертонията и исхемичната болест на сърцето са чести придружаващи заболявания. Интравенозните анестетици и опиоидите трябва да се титрират внимателно. Пациентите

с хипертония предоперативно могат да развият тежка хипотония при увода, ако хиповолемията е неадекватно коригирана. Потиснатата барорецепторна функция, предизвикана от хроничната хипокалиемия, може да допринесе за това (Memtsoudis et al., 2005). *Etomidate* се характеризира с хемодинамична стабилност, но както уточнихме може да потисне функцията на надбъбречната жлеза дори след еднократна доза (Absalom et al., 1999). Въпреки че клиничното значение не е ясно, този факт трябва да се има предвид при пациенти, при които е очакван постоперативен хипокортизолизъм. Хипервентилацията и предизвиканата от това респираторна алкалоза могат да влошат наличната хипокалиемия. Трябва да се предвиди и повишената чувствителност на пациентите със синдром на Кон към мускулни релаксанти. Хипокалиемията и алкалозата потенцират действието на недеполяризиращите релаксанти и могат да доведат до удължаване на ефекта. По тази причина се предпочитат лекарства с по-кратко действие. Апаратното мониториране и оценяване на невромускулната блокада се препоръчва за по-обективно титриране на лекарствата. За поддържане на анестезията могат да бъдат използвани, както венозни, така и инхалаторни анестетици. *Sevoflurane* има потенциална нефротоксичност и е уместно да се избягва при пациенти с нефропатия. Кардиодепресивните ефекти, особено на *Halothane*, трябва да се имат предвид при пациенти с кардиомиопатия. Интраоперативна употреба на епидурален катетър трябва да включва внимателно разглеждане на неговите хемодинамични последици. Оценката на интраваскуларния обем може да стане още по-трудна в условията на изкуствена белодробна вентилация с положително налягане в комбинация с вазодилаторните ефекти на анестетиците и интраоперативната загуба на течности. Манипулирането върху жлезата по време на хирургичното ѝ отстраняване може да предизвика хемодинамична нестабилност, заради внезапното освобождаване на големи количества катехоламини. Този феномен не е толкова изразен, колкото при тумори на медулата, но трябва да се има предвид. Препоръчва се често да се следят нивата на глюкозата и електролитите интраоперативно. В края на анестезията е уместно да се използват специфични или неспецифични антагонисти на мускулните релаксанти, за да се избегнат страничните ефекти на остатъчната релаксация (Butterworth et al., 2020; Davies and Hardman, 2005; Domi et al., 2015; Memtsoudis et al., 2005; Miller, 2015).

#### 4.1.3. Постоперативни съображения.

В постоперативния период трябва да продължи внимателното проследяване на електролитите, тъй като дефицитът на калий може да се наблюдава до една седмица след операцията (Celen et al., 1996). В зависимост от обхвата на резекцията, се следи за клинични и лабораторни данни за хипофункция на надбъбречните жлези и се преценява необходимостта от временна или постоянна минералокортикоидна или глюкокортикоидна терапия. Хипертонията може да персистира в следоперативния период и да наложи фармакологично лечение (Winship et al., 1999).

#### 4.2. Синдром на Кушинг (хиперглюкокортизолизъм).

Синдром на Кушинг е термин, използван за описание на комплекса от симптоми причинени от прекомерно количество циркулиращи глюкокортикоиди. Трябва да се има предвид, че терминът и включва пациенти с хипофизна хиперсекреция на АКТХ (болестта на Кушинг); пациенти с аденоми или карциноми на надбъбречната жлеза; пациенти с



ектопична секреция на АКТХ или кортикотропин-освобождаващ хормон; ятрогенно предизвикан от терапия с кортикостероиди. Пациентите със синдрома на Кушинг имат тежки системни ефекти от хиперглюкокортикоидизма.

Пациентите с тумор, произвеждащ кортизол, обикновено имат хипертония, нарушен глюкозен метаболизъм, централно затлъстяване, хиперлипидемия и хиперкоагулация, които общо се наричат „метаболитен синдром“. Поради затлъстяването и намаления функционален остатъчен капацитет може да се наблюдава рестриктивна дихателна недостатъчност с хиповентилация, ателектази и хипоксия. Тя често е съпътствана и от сънна апнея и белодробна хипертония. Развитието на полицитемия увеличава риска от тромбоемболични усложнения. Сърдечно-съдовите аберации включват: хипертония, дължаща се на задръжка на вода, хипергликемия, метаболитна алкалоза и хипокалиемия; сърдечна недостатъчност в резултат на хронично повишен кръвен обем и сърдечен дебит; исхемична болест на сърцето. Затлъстяването и хронично излагане на високи нива на стероиди и глюкоза уврежда съдовата стена. Хипергликемията се асоциира с повишена смъртност, честота на инфекциите и удължен болничен престой. Синдромът се характеризира още с нарушена чернодробна функция, загубата на мускулна маса и миопатия, остеопороза, нефролитиаза. Аномалиите, засягащи чревния тракт включват повишено интраабдоминално налягане, гастропареза и увеличен остатъчен обем в стомаха, по-чести хиатални хернии. Кортизолът оказва влияние и върху нервната система като се развиват тежки психози, налагащи медикаментозна терапия. Тези пациенти са с потиснат имунитет и са предразположени към инфекциозни усложнения. Кортикостероидите влошават и забавят заздравяването на раните, водят до изтъняване и атрофия на кожата и лигавиците (Domi et al., 2015; Hinojosa-Amaya et al., 2019; Memtsoudis et al., 2005; Nieman et al., 2015).

Адреналектомията при хиперкортицизъм изисква пълното разбиране на анестезиолога за всички аспекти на клиничния комплекс, свързан със синдрома на Кушинг. Хирургията крие много висок риск от периперативна смъртност и има много съображения за анестезията.

#### 4.2.1. Преданестезиологична подготовка.

Възможностите за предоперативно лечение на хиперкортизолизъмът с надбъбречната етиология са ограничени и фокусирани върху оптимизиране на плазменния обем и контрол на хипертонията; поддържане на електролитния баланс и нивата на глюкоза; превенция на тромбоемболичните инциденти. Необходима е детайлна функционална оценка на дихателната и сърдечно-съдовата система. Показано е провеждането на образно изследване с цел установяване на допълнително, обратимо заболяване като пневмония (Schreiner et al., 2019). Препоръчва се пациентите с Кушинг синдром да си направят всички възрастово определени ваксинации предоперативно (Nieman et al., 2015).

При избрани пациенти със значително повишени нива на кортизол могат да се приложат метаболитни блокери като *Ketoconazole*, *Metyrapone*, *Mitotane*, за да се овладеят някои от патологичните промени преди адреналектомията (Ferriere and Tabarin, 2020).

#### 4.2.2. Интраоперативни особености.

При пациенти със синдрома на Кушинг се използва обща интубационна анестезия с или без епидурална аналгезия.

Анатомичните особености при тези пациенти, свързани с подкожната мастна тъкан и потенциалните гръбначни увреждания от остеопорозата могат да затруднят поставянето на епидурален катетър. Изтънената и атрофирала кожа и увредената съдова стена предполагат затруднения при осигуряването на периферен съдов достъп. Периферна канюла с широк лумен и централен венозен катетър са задължителни, за да се подсигури бързо и сигурно приложение на течности и лекарства (Domi et al., 2015).

Премедикацията със седативи и опиати трябва да бъде сведена до минимум, за да се избегне компрометиране на дихателната система и с особено внимание при пациенти със сънна апнея. Ефектите на кортизола върху гастро-интестиналния тракт поставят тази популация пациенти във високорискова категория за белодробна аспирация. Стриктно трябва да е спазена процедурата за предоперативно гладуване и жадуване. Уместно е използването на венозни антиациди и прокинетици преди увода. Може да се приложи комбинация от блокери на H<sub>2</sub>-рецепторите, метоклопрамид и натриев цитрат. Типичната физика на пациентите представлява предпоставка за трудно осигуряване на дихателните пътища. Задълбочена оценка с резервен план за спешен хирургичен достъп до дихателните пътища (трахеостомия) трябва да се разработи, ако конвенционалните начини на интубация се провалят. Протоколът за „бърза интубация“ е предпочитан поради високия аспирационен риск дори при подготвени планови пациенти. Комбинацията от потенциално трудни дихателни пътища и повишена вероятност от белодробна аспирация може да наложи будна фиброоптична интубация. Разчита се на добрата информираност на пациента за безопасността и ползите, лека седация и локална анестезия. Ако се избере назотрахеална техника, трябва да се има предвид риска от кървене поради „чупливост“ на капилярите и атрофия на лигавиците. Предварителната оксигенация е важна поради намаления функционален остатъчен капацитет, който предразполага към по-бързо развитие на хипоксемия. Първоначално приложените дози мускулни релаксанти трябва да бъдат редуцирани и невромускулната блокада да бъде обективно мониторирана поради честата миопатия и хипокалиемия. Индуцираната от стероиди остеопороза изисква повишено внимание по време на позициониране за операция (Butterworth et al., 2020; Memtsoudis et al., 2005; Miller, 2015).

Комбинацията от епидурално приложени локални анестетици с инхалационни анестетици е подходящ метод за поддържане на анестезията. Епидурално приложените медикаменти се използват в доза с 25% по-ниска от стандартно прилаганата. Причината е намаленият обем на епидуралното пространство в резултат на по-високото интраабдоминално налягане и по-големият обем, заеман от силно кръвонапълнените съдове (Memtsoudis et al., 2005).

Трябва да се има предвид, че липоразтворимите лекарства имат по-голям обем на разпределение и акумулират в мастната тъкан приложени многократно или в инфузия. В този контекст, инхалационни анестетици с относително ниска липидна разтворимост като *Desflurane* или *Sevoflurane* са предпочитани пред *Isoflurane* и *Halothane*. Азотният оксид трябва да се избягва при пациенти с белодробна хипертония, тъй като влошава симптомите. Освен това затруднява видимостта при трансперитонеални достъпи като издува допълнително червата. Интравенозни лекарства с кратък полуживот и ниска липидна разтворимост също са възможен избор. Употребата на *Propofol* или барбитурати може да доведе до удължено време за събуждане. Интравенозните лекарства трябва да се дозират според идеалното, а не реалното телесно тегло и да се титрират до ефект (Butterworth et al., 2020; Miller, 2015). *Etomidate* трябва да се избягва заради потискането

на стероидогенезата и увеличаване на риска от постоперативна корова недостатъчност (Phitayakorn and McHenry, 2012; Wagner et al., 1984).

Вентилацията може да се окаже проблемна. Необходимо може да бъде използването на големи дихателни обеми и положително крайно експираторно налягане с прилагане на високо пиково налягане в дихателните пътища. Лапароскопският подход с повишено интраабдоминално налягане е от особено значение и налага пълно сътрудничество между хирурга и анестезиолога. Позицията на обърнат *Trendelenburg*, ако е възможно, може да облекчи вентилацията. Показано е проследяването интраоперативно на общия интраваскуларен обем течности, нивата на плазмената глюкоза и електролитите (Domi, 2011; Nieman et al., 2015).

Интраоперативно може да се наложи заместителна терапия с хидрокортизон и трябва да започне по време на резекцията на тумора. Хронично потискане на контралатералната надбъбречна жлеза или резекция на двете жлези може да доведе до остър хипокортицизъм (Shen et al., 2006).

В края на операцията трябва да се приложат специфични и неспецифични антагонисти на невромускулните блокери и към екстубация да се пристъпи само след като пациентът е добре събуден и има ефективно спонтанно дишане.

#### 4.2.3. Постоперативни съображения.

Удълженото действие на интраоперативно използваните медикаменти, сънната апнея и остатъчната релаксация потенцират изявата на усложнения от страна на дихателната система. Епидурална аналгезия трябва да се използва, когато е възможно по време на следоперативния период, за да се сведат до минимум системно прилаганите опиоиди, които потискат дишането. Това дава възможност за ранни дихателни упражнения и раздвижване и помага за намаляване на вероятността от белодробни и тромбоемболични усложнения. Опиоидите, дори когато се използват невроаксиално, могат да причиняват респираторна депресия при податливи пациенти (Nizamoğlu et al., 2011). Допълнителното обезболяване с нестероидни аналгетици може да бъде от полза. Постоперативна хемодинамична нестабилност може да възникне в резултат на надбъбречна недостатъчност. Необходим е мониторинг на нивата на електролитите и глюкозата до стабилизирането им. Рутинно се използва нискомолекулярен хепарин за профилактика на венозни тромбози (Boscaro et al., 2002). Може да бъде необходима постоперативна антибиотична профилактика (Varlamov et al., 2021).

#### 4.3. Феохромоцитом.

Феохромоцитомът е катехоламин-секретиращ тумор, произлизащ от хромафинните клетки на надбъбречната медула. По литературни данни приблизително 10% от тези тумори са двустранни, приблизително 10% метастазират, 30-40% проявяват фамиленост и са свързани със генетични синдроми. Феохромоцитомите представляват най-голямо предизвикателство пред анестезиолога от всички хормонално активни надбъбречни тумори (Domi et al., 2015).

Катехоламин-секретиращите тумори, дори и доброкачествени, причиняват множество органични увреждания и усложнения като: пароксизмална или перманентна хипертония; тахиаритмии и ектопични електрически феномени; животозастрашаващи

кризи, характеризиращи се с екстремна хипертония, енцефалопатия, неврологични дефицити и тежки артериални спазми, причиняващи безсъзнание, метаболитна ацидемия и смърт (Chen et al., 2010; Livingstone et al., 2015). Около 30% от пациентите с феохромоцитом развиват левокамерна дисфункция в резултат на индуцирана от катехоламините хипертрофична кардиомиопатия или по-рядката, но по-сериозна дилатативна кардиомиопатия (Plouin et al., 2001). Типични са интраваскуларната хиповолемиа, полицитемията и хипергликемията.

Това е заболяване с висока смъртност. Приблизително 50% от смъртните случаи в болница настъпват по време на въвеждане в анестезия или по време на операция, различна от адреналектомия, подчертавайки важната роля, която анестезиологът поема при лечението на това заболяване (Del Pizzo et al., 2005). Високите предоперативни стойности на систолното кръвно налягане и големият размер на тумора са самостоятелни предиктивни фактори за възникването на животозастрашаващи усложнения (Riester et al., 2015). Основна опасност крие внезапното освобождаване на големи количества катехоламини в кръвообращението при увод в анестезия и по време на адреналектомията. Това може да доведе до хипертонична криза, сърдечни аритмии, мозъчно-съдови инциденти, миокарден инфаркт или исхемия, белодробен оток и полиорганна недостатъчност. Въвеждането на медикаментозна предоперативна терапия през 1950г. с алфа-блокери понижава периоперативната смъртност от 45% до под 2% (. Еленкова, 2010; Lenders et al., 2014).

#### 4.3.1. Преданестезиологична подготовка.

Няма подробни и конкретни препоръки какво трябва да включва и обхваща предоперативната оценка на пациенти с феохромоцитом. Кардиологичната консултация е важна поради основно кардио-васкуларното засягане. Наличието и степента на увреда на лявата камера, хипертрофия, бедрен блок и исхемия могат да бъдат открити на стандартно 12-канално ЕКГ. Като цяло кардиомиопатията е обратима и пациентите могат да бъдат оперирани до няколко седмици или месеци след първоначалната диагноза и започване на лечението (Vaughan, 2004b). Някои автори смятат за задължителен скрининг за кардиомиопатия и коронарна болест (Mannelli, 2006). Други предлагат индивидуален подход в зависимост от рисковата констелация (Pacak, 2007). Приемлива е предоперативната ехокардиография при симптоматични пациенти и при пациенти с продължителна артериална хипертония за оценка степента на левокамерна дисфункция и откриване на косвени доказателства за коронарна болест на сърцето (Schreiner et al., 2019).

Предоперативната ехокардиография е от съществено значение за оценка на глобалната систолна и клапна функция, както и за тежестта на диастолната дисфункция. Рутинните находки в предоперативните ехокардиографии включват умерена до тежка левокамерна хипертрофия във връзка с различна степен на диастолна дисфункция, които корелират с тежестта, продължителността и степента на контрол на кръвното налягане. Друга важна индикация за предоперативна ехокардиография при тези пациенти е да се изключи първичен сърдечен параганглиом (Osranek et al., 2003; Ramakrishna, 2015).

## Алфа-адренорецепторни блокери

В текущата клинична практика предоперативно лечение с блокери на алфа-адренергичните рецептори се препоръчва при всички пациенти с функционално активен феохромоцитом. Целта е да се нормализират кръвното налягане и сърдечната честота. Прилагането на алфа-блокада предоперативно намалява сърдечно-съдовите усложнения периперативно (Goldstein et al., 1999) като по-високите дози корелират с по-голяма хемодинамична стабилност (Livingstone et al., 2015).

В литературата има известни противоречия относно дали трябва блокадата да се използва при пациенти с атипична презентация - нормално или дори ниско кръвно налягане въпреки биохимичните доказателства за функционално активен феохромоцитом и/или преобладаващ допамин-секретиращ профил. При тях може да се увеличи рискът от постоперативна хипотония. Въпреки това, ако не се лекуват, тези пациенти имат същите прояви на внезапно катехоламиново освобождаване при увод в анестезия и хирургична манипулация върху тумора, както и хипертензивните пациенти (Song et al., 2011; Sunil Kumar et al., 2012). Следователно рискът от странични ефекти и ползата от предоперативната алфа-блокада трябва да се преценят добре. Срещат се и проучвания, които не откриват значима разлика между премедикирани и непремедикирани пациенти относно хемодинамичната стабилност (Lafont et al., 2015). Препоръките са за употреба на алфа-блокери при всички пациенти с доказана биохимично хиперсекреция на катехоламини като се смята, че ползите превишават рисковете (Lenders et al., 2014). Трябва обаче да се отбележи, че страничните ефекти на лекарствата могат да бъдат по-изразени при нормотензивни пациенти, което предполага внимателно титриране на дозата според стойностите на кръвното налягане (Lafont et al., 2015). Кратко действащи алфа1-блокери могат да бъдат прилагани и рано сутринта в деня на интервенцията, но дълго действащите най-често се спират 12-24 часа предоперативно (Subramaniam, 2011).

Авторите не са единодушни и по отношение на последната предоперативна доза от алфа-блокера. Някои препоръчват в деня на операцията сутрешната доза да се отмени, за да се сведе до минимум постоперативната хипотония (Schreiner et al., 2019).

Липсват контролирани рандомизирани проучвания, които директно да сравняват ефективността за предоперативна подготовка на наличните алфа-блокери и да дават предимство на един спрямо останалите. *Phenoxybenzamine* се използва най-често, тъй като е дълго действащ, неселективен и необратим инхибитор на алфа1- и алфа2-адренорецепторите. Потенциално може да доведе до хипотония след резекция на тумора поради дълготрайния ефект (van der Horst-Schrivers et al., 2006). Дозата се определя според ефекта. Целта е да се постигнат нормални хемодинамични параметри (кръвно налягане и пулс) с поносими странични ефекти (запушване на носа, ортостатична хипотония, диария, световъртеж и рефлексорна тахикардия).

Селективните конкурентни алфа1-адренорецепторни блокери като *Prazosin*, *Terazosin* и *Doxazosin* се характеризират с по-кратък полуживот. Някои ретроспективни проучвания съобщават за по-малко странични ефекти, особено рефлексорна тахикардия и постоперативна хипотония, със селективни алфа1-адренорецепторни блокери (Pacak et al., 2007; Prys-Roberts and Farndon, 2002). Въпреки това, има автори, които не намират съществена разлика в хемодинамичните параметри интра- и следоперативно между лекуваните с *Phenoxybenzamine*, *Doxazosin* и *Prazosin* (Kocak et al., 2002).

Препоръките за терапията с блокери на алфа-адренергичните рецептори са да продължи 7 до 14 дни предоперативно като за това време трябва да се достигнат терапевтичните цели, а именно: нива на кръвно налягане под  $130/80\text{ mmHg}$  в седнало положение и систолно кръвно налягане под  $90\text{ mmHg}$  при изправен стоеж; оптимален пулс 60-70 удара/минута в седнало положение и между 70-80 удара/минута в изправено. Богатата на сол диета и достатъчен прием на течности се препоръчват преди операцията, за да се неутрализира индуцираното от катехоламините редуциране на кръвния обем (Lenders et al., 2014). Широко в практиката се използват и до днес предложените от Roizen през 1982г. критерии за добра предоперативна блокада: стойности на кръвното налягане под  $160/90\text{ mmHg}$  през последните 24 часа; без ортостатична хипотония (кръвно налягане не по-ниско от  $80/45\text{ mmHg}$ ); без промени в *ST-T* сегмента на ЕКГ; не повече от едно преждевременно камерно съкращение за 5 минути (Domi et al., 2015; Miller, 2015; Ramakrishna, 2015; Roizen et al., 1982).

След започване на лечението с алфа-блокери, пациентите трябва да бъдат инструктирани да повишат приема на натрий и течности с храната. Така може да се повлияе благоприятно на интраоперативната хемодинамична нестабилност и постоперативната хипотония (Lenders et al., 2014). Повишаването на плазмения обем, обаче, трябва да се извършва с повишено внимание при пациенти с бъбречна или застойна сърдечна недостатъчност. Дори при тежка хиповолемия, хематокритът може да бъде нормален поради анемия (Butterworth et al., 2020).

### Бета-адренорецепторни блокери

Бета-блокери се прилагат като допълнително лечение за борба с рефлекторната тахикардия при част от пациентите. Важно е да се отбележи, че бета-адреноблокери са показани само след като лечението с алфа-адренорецепторни блокери вече е установено и има ефективна алфа-блокада. Самостоятелно бета-блокери могат да доведат до хипертонична криза, дължаща се на липсата на противодействие на активирани от катехоламините алфа-рецепторни ефекти и последващата вазоконстрикция (Lenders et al., 2014). Авторите не са единодушни по отношение на това дали трябва да се използват кардиоселективни или неселективни бета-блокери. Съществува, обаче, консенсус за избягване приложението на комбиниран алфа- и бета-блокер (*Labetalol*) поради риск от парадоксална хипертония или хипертонични кризи. Причината е фиксираното по-слабо алфа-антагонистично действие спрямо бета-антагонистичното (Lenders et al., 2014; Расак, 2007). Прилагането на бета-блокери трябва да се извършва внимателно при болни с бронхиална астма и със застойна сърдечна недостатъчност. При катехоламинова кардиомиопатия бета-блокери могат да предизвикат остър белодробен оток (Захариева, 2012; Phitayakorn and McHenry, 2012).

### Други медикаменти

Ако алфа-блокадата не е достатъчна, за да се постигнат таргетните стойности на кръвното налягане, терапията може да се разшири с блокери на калциевите канали (Lenders et al., 2014; Расак, 2007). Това са лекарства, които блокират калциевия транспорт, медиран от норадреналина, в гладкомускулните влакна на съдовете. Някои авторите дори предлагат монотерапия с калциеви антагонисти (Takahashi et al., 1989). Преимуществото



им спрямо *Phenoxybenzamine* е в по-краткия полуживот и съответно по-малък риск от постоперативна хипотензия. Други препоръчват приложението им да се ограничи до нормотензивни пациенти, такива с лека хипертония или страдащи от тежка форма на постурална хипотония при лечение с алфа-адренорецепторни блокери (Kinney et al., 2000; Schreiner et al., 2019). Дихидропиридиновите калциеви антагонисти могат да редуцират асоциирания с катехоламините коронарен артериален спазъм и са приложими при пациенти с исхемична болест от спазъм и миокардит (. Еленкова, 2010).

Друг терапевтичен подход за предоперативна подготовка включва приложението на лекарството *Metirosine*, инхибитор на синтеза на катехоламини. Има проучвания, според които прилагането му в комбинация с алфа-адренергичен блокер определя по-голяма интраоперативна хемодинамична стабилност и намаляване на усложненията от страна на сърдечно-съдовата система (Perry et al., 1990; Steinsapir et al., 1997; Wachtel et al., 2015). Въпреки това, ограничената наличност на препарата, трудно толерираните странични ефекти (седация, депресия, галакторея и екстрапирамидни симптоми), причинени от централното и периферното инхибиране на синтеза на катехоламини ограничава по-широката му употреба (Pacak, 2007).

Ако възникне екстремна хипертонична криза, която въпреки предоперативното перорално лечение не може да бъде овладяна, се прибегва до парентерално приложение на: *Sodium nitroprusside*, *Nitroglycerine*, *Phentolamine* или *Urapidil* (Schreiner et al., 2019). Тези медикаменти се прилагат под постоянно медицинско наблюдение. Някои лекарства като: D<sub>2</sub>-рецепторните антагонисти (като *Metoclopramide*, *Verapride*), опиоидни аналгетици, инхибитори на обратното захващане на норепинефрин, инхибитори на обратното захващане на серотонина, инхибитори на моноаминооксидазата, кортикостероиди, пептиди, невромускулни блокери и бета-блокери без предварителна алфа-блокада могат да потенцират хипертонична криза при пациенти с феохромоцитом. Съответно тези лекарства трябва да се избягват или да се прилагат с повишено внимание (Lenders et al., 2014).

Допълнителната предоперативна оценка, която е задължителна при пациенти с феохромоцитом, е консултация с анестезиолог, който трябва да познава добре пациента и да планира стратегия за управление на анестезията и в частност хемодинамиката периперативно.

#### 4.3.2. Интраоперативни особености.

Най-често използваната анестетична техника за резекция на феохромоцитом е общата интубационна анестезия с или без невроаксиална блокада чрез епидурален катетър (Prys-Roberts, 2000). Основната цел на управлението на анестезията е да се предвиди и лекува внезапната масивна катехоламинова секреция и симпатикова активация. Въпреки предоперативната адренергична блокада, нестабилната интраоперативна хемодинамика е често срещана (Kinney et al., 2000). Интубацията, позиционирането, пневмоперитонеумът, разрезът и хирургичната манипулация върху тумора са само няколко точки по време на процедурата, които изискват повишена бдителност (Bogdonoff, 2002; Ramakrishna, 2015).

Премедикацията с цел анксиолиза по време на подготовката за увод в анестезия се съобразява с хемодинамичните показатели. Бензодиазепините като *Midazolam* са чест избор понеже нямат значително влияние върху хемодинамиката. Ако се използват опиоиди, синтетични производни като *Fentanyl* и *Sufentanyl* трябва да се предпочитат пред

*Morphine*, който може да освободи хистамин и да стимулира освобождаването на катехоламини (Memtsoudis et al., 2005). По предварителна преценка могат да се поставят артериална линия, централен венозен катетър, епидурален катетър, катетър в белодробната артерия и трансезофагеална проба за интраоперативна ехокардиография като тези интервенции трябва да се извършват от опитен специалист, за да бъдат максимално безопасни (Bogdonoff, 2002; Kinney et al., 2000; Ramakrishna, 2015). Някои автори препоръчват интравенозно обемно заместване деня преди операцията или непосредствено преди увода с кристалоиден разтвор за да се избегне екстремна хипотензия (Pacak, 2007; Phitayakorn and McHenry, 2012).

Индукцията на анестезията най-често се постига чрез интравенозно приложение на анестетик в комбинация със синтетични опиоиди. *Ketamine* трябва да се избягва поради способността му да стимулира симпатиковата нервна система и да причинява хипертония и тахикардия. *Etomidate* има преимуществото да дава хемодинамична стабилност, особено при хиповолемични пациенти. Докато почти всички инхалационни анестетици са били успешно използвани за поддържане на анестезията в миналото, *Halothane* и *Desflurane* трябва да бъдат прилагани с повишено внимание. *Halothane* има потенциала да сенсibiliзира миокарда за ефекта на катехоламините и увеличава риска от аритмии. *Desflurane*, макар и бързо титруем, може да стимулира симпатиковата нервна система, особено когато концентрациите се повишават бързо (Butterworth et al., 2020; Miller, 2015). Друг съвременен подход е използването на тотална интравенозна анестезия (*Propofol* и *Remifentanyl* в продължителна инфузия) или *Dexmedetomidine* за поддържане на анестезия с добре блокиран симпатиков отговор (Bryskin and Weldon, 2010; Domi et al., 2015).

Мускулна релаксация се постига с недеполяризиращи блокери на невромускулното предаване. *Pancuronium*, който има симпатолитични свойства (Jones and Hill, 1981) и *Atracurium* и *Mivacurim*, които са свързани с освобождаването на хистамин, трябва да се използват разумно. Макар че вероятно не е клинично значим, изборът на *Succinylcholine* за увода и ендотрахеалната интубация може теоретично да доведе до хипертония поради компресия на тумора от контракцията на коремната мускулатура или освобождаване на хистамин (Stoner and Urbach, 1968). В тази ситуация *Rocuronium* трябва да се разглежда като алтернатива. (Memtsoudis et al., 2005).

Към поставяне на ендотрахеалната тръба може да се пристъпи само при адекватни нива на анестезията. Използването на интравенозни болуси от *Esmolol*, *Lidocaine* или допълнителни опиоиди непосредствено преди интубацията може да помогне за притъпяване на рефлексорната симпатикова активация при ларингоскопия (Butterworth et al., 2020).

Ако е поставен епидурален катетър, той може да бъде използван за прилагане на локални анестетици, опиоиди или комбинация, с цел симпатиколитиза и по-ефективно обезболяване с по-малко системно приложение на медикаменти. Трябва да се има предвид потенциално тежката хипотензия след лигиране на адреналната вена при симпатектомия чрез невроксиални локални анестетици.

Хипертонични епизоди по време на процедурата трябва да се очакват и да има готовност да се третира с комбинация от: промени в дълбочината на анестезията и прилагане на интравенозни лекарства с бързо начало и кратък полуживот. Обикновено *Sodium nitroprusside*, *Phentolamine*, *Trimethaphan*, *Nitroglycerine* или *Nicardipine*, като изборът зависи от наличността и предпочитанията на анесезиолога (. Одисеева et al., 2011; Bogdonoff, 2002). Инфузии на *Magnesium sulfate* също се използват успешно (. Цанева and



Тодоров, 2012, 2011; Prys-Roberts, 2000). При невъзможност за контролиране на хемодинамиката с медикаменти трябва да се поиска от хирурга да спре манипулацията докато се стабилизируют показателите.

След прекъсване на венозния поток от тумора, често проблемът става хипотензия от недооценената хиповолемия, продължителната адренергична блокада и създадения толеранс към високи плазмени нива на катехоламини, които рязко спадат (Butterworth et al., 2020). Хипотонията се овладява с обемно заместване на първо място, но често се налага и приложение на вазопресори и инотропни медикаменти като *Noradrenaline*, *Phenylephrine*, *Dopamine*, *Dobutamine*, *Adrenaline*, *Milrinone* (Ramakrishna, 2015). Важно е да се изключи кървене винаги, когато се наблюдава продължителна хипотензия (Phitayakorn and McHenry, 2012).

В допълнение към хемодинамичното наблюдение, трябва да има и електролитен и глюкозен мониторинг. Хипергликемията предоперативно може да бъде последвана от хипогликемия след отстраняване на тумора (Levin and Heifetz, 1990). Възможността за лечение на която и да е аномалия трябва да е лесно достъпна.

Ако няма тежки усложнения и резистентна на терапия хемодинамична нестабилност, пациентите се събуждат и екстубират на операционната маса непосредствено след адреналектомията.

#### 4.3.3. Постоперативни съображения.

Потенциалните постоперативни усложнения включват животозастрашаващи аритмии, нараняване на спланхникови органи, бъбречна недостатъчност, хипогликемия, продължителна хипотония (Phitayakorn and McHenry, 2012). По тази причина пациентите са показани за 12-48 часа постоперативно интензивно наблюдение (Еленкова, 2010). Проследяването на електролитите и глюкозата трябва да продължи, докато стойностите се стабилизируют. Специално внимание трябва да се обърне на водния баланс и инфузионната политика. Персистираща хипотония може да се дължи на хирургично кървене, неадекватна реанимация с течности или вазодилатация, предизвикана от остатъчна анестезия. При пациенти, които имат персистираща следоперативна хипертония, претоварване с течности, връщане на автономни рефлексии, неволно лигиране на бъбречната артерия или наличието на остатъчен тумор трябва да се имат предвид в диференциалната диагноза (Ramakrishna, 2015).

#### 4.4. Надбъбречен карцином.

Надбъбречният карцином е рядко заболяване с лоша прогноза. Честотата се оценява като 1 случай на 1,7 милиона, което представлява само 0,02% от раковите заболявания (Vaughan, 2004b). Анестезиологичните съображения зависят от хормоналната активност на тумора. Размерът и степента на инвазия в околните структури могат да удължат операцията и да я направят технически по-трудна за хирургичния екип.

#### 4.5. Други, хормонално неактивни тумори.

От анестезиологична гледна точка туморите, които не продуцират хормони, не представляват специфична трудност. Прилаганите техники за анестезия и мониторинг не

се различават от стандартните при всяка лапароскопска операция, но анестезиологът винаги трябва да следи стриктно параметрите на хемодинамиката и да има готовност да реагира в случай на повишено отделяне на катехоламини от нормалната жлезна тъкан при механичното манипулиране върху нея (Cambos and Tabarin, 2020; Erbil et al., 2009).

## 5. Интраоперативен мониторинг.

Мониторирането по време на анестезия е специфичен диагностичен процес на интензивно наблюдение, проследяване и обективизиране на основните жизнени функции на пациента (циркулация, дишане, температурна хомеостаза и др.) и контрол върху дълбочината на анестезията.

### 5.1. Мониториране дълбочината на анестезията и мускулната релаксация.

Анестетичните техники оказват самостоятелно влияние върху интраоперативната хемодинамика. Недостатъчно дълбоката анестезия не може да потисне отговора на хирургичния стрес, но прекаленото задълбочаване агравира хемодинамичните ефекти на медикаментите и води до нестабилност (Tian et al., 2014). По тази причина в клиничната практика се използват различни техники за количествена и качествена оценка и мониториране на анестезията като: минимална алвеоларна концентрация на инхалаторните анестетици (от англ. *minimal alveolar concentration, MAC*), биспектрален индекс (от англ. *bispectral index, BiS*), анализ на електроенцефалограмата (ЕЕГ) и електромиограмата (ЕМГ), евокирани потенциали и други (Rani and Harsoor, 2012; Schneider et al., 2014; Wang et al., 2020).

Мускулната релаксация също оказват влияние върху нивото на интраоперативен стрес, оперативното поле и индиректно върху продължителността на операцията, както и върху хемодинамиката, особено при лапароскопска хирургия (Wu et al., 2021). За наблюдение и контрол на невромускулната блокада се използват клинични тестове, периферни нервни стимулатори, електромиография, механомиография, акселеромиография и други (Duțu et al., 2018).

Няма единно становище кой е най-добрият метод или какъв трябва да бъде мониторинга на дълбочината на анестезията и нивото на невромускулна блокада при високорискови хирургични интервенции като лапароскопската адреналектомия и по-конкретно при активна хормонална продукция.

### 5.2. Мониториране на изкуствената белодробна вентилация.

Дихателните пътища при лапароскопска адреналектомия се осигуряват чрез ендотрахеална интубация, а вентилацията се извършва с позитивно налягане.

Изкуствената белодробна вентилация с положително налягане повлиява сърдечния дебит и може да промени разпределението на кръвния обем. Описаните хемодинамични явления се предизвикват от намалено венозно връщане, повишено белодробното артериално налягане, нарушена взаимовръзка между двете камери и повишено следнатоварване на лява камера. Тези взаимодействия се увеличават, когато интраторакалното налягане се повиши или при състояния, свързани с намален ефективен обем на циркулиращата кръв или потиснат сърдечен контрактилитет (Pinsky, 2005, 1990).

Основна роля на вентилацията е да осигури адекватна кислородна доставка и елиминация на въглеродния диоксид. Острата хипоксия причинява спад в средното артериално налягане поради преобладаване на хипоксичната вазодилатация над индуцираната от химиорецепторите вазоконстрикция в експериментални модели (Marcus et al., 2009). Ефектите на хиперкапнеята, която е често срещана при лапароскопска хирургия, върху сърдечно-съдовата система вече са описани по-горе (т. 3.2.2.). Освен това измерването на количеството въглероден диоксид в края на издишването (от англ. *end-tidal carbon dioxide, EtCO<sub>2</sub>*) се използва в операционната зала, за да се проследи индиректно хемодинамиката. Промяната в *EtCO<sub>2</sub>* без съответна промяна в минутната вентилация предполага промяна в доставянето на въглероден диоксид към белите дробове, обикновено от съдов произход. Всяка причина за намален сърдечен дебит ще намали доставката на въглероден диоксид към белите дробове, което води до по-нисък *EtCO<sub>2</sub>*. Следователно намаляването на *EtCO<sub>2</sub>*, което не се обяснява с увеличаване на минутната вентилация, трябва да предизвика пълна оценка на хемодинамичния статус (Cove and Pinsky, 2012). На този принцип се разработват нови технологии за неинвазивен мониторинг на сърдечния дебит (Peyton et al., 2019).

Следователно стриктното мониториране на параметрите на вентилацията, а именно наляганя на обдишване, фракция на кислород, въглероден диоксид и анестетик във вдишаната и издишаната газова смес, комплайънс, съпротивление, режим на вентилацията, обем и честота на дихателните движения и други, е неизменна част от проследяването и контрола на хемодинамиката интраоперативно (Rackley, 2020).

### 5.3. Мониториране на хемодинамиката.

Хемодинамичният мониторинг представлява измерване в реално време на променливи, отнасящи се до сърдечносъдовата система. По време на анестезията целта на това наблюдение е да се осигури адекватна тъканна перфузия и доставка на кислород; да се предвиди и предотврати нестабилност; да се насочи лечението при вече възникнала такава. Изборът на подходяща терапия изисква точна диференциация на развиващата се нестабилност, произтичаща най-общо от сърдечен, дистрибутивен, хиповолемичен или обструктивен проблем. Анестезиологът използва хемодинамични променливи, за да определи дали сърдечният дебит е адекватен. Определя дали състоянието ще се подобри при прилагане на инфузионни разтвори или са необходими вазоактивни и инотропни средства. Освен това, простите хемодинамични измервания улесняват оценката на дълбочината на анестезията и адекватността на контрола на болката. След започване на терапията, хемодинамичният мониторинг служи за контрол на отговора. Тази комбинация от ранно откриване, превенция и оценка на отговора от интервенциите се нарича функционален или динамичен мониторинг (Pinsky and Payen, 2005). Нито едно устройство за наблюдение не предоставя пълна оценка на хемодинамичния статус на пациента. По тази причина в практиката се предлагат множество устройства, всяко със своите предимства и ограничения.

#### 5.3.1. Класически неинвазивни техники

Най-често в анестезиологичната практика хемодинамиката се оценява чрез неинвазивно отчитане на артериалното кръвно налягане, пулса и електрокардиограмата.

Автоматизирано, неинвазивно измерване на кръвното налягане с помощта на осцилометричната техника с поставяне на брахиален маншет е стандартно използваната методика. Тя открива максимални колебания на налягането, когато маншетът се изпуска. Налягането при което се отчита, съответства на средното артериално налягане. Математически алгоритми се използват за изчисляване на систолната и диастолната стойности, а съвременните устройства корелират добре със старите живачни апарати (Ogedegbe and Pickering, 2010). Осцилометричните техники са по-малко ефективни при пациенти с аритмии и при наличие на външни вибрации. Освен това неточностите се увеличават при неправилно подбран и поставен маншет (Amoore, 2012). Друг недостатък на техниката е интервалното отчитане на стойностите.

Гръдни електроди, осцилометрични методи или пулсова оксиметрия могат да определят сърдечната честота, като често и трите се използват заедно.

Електрическата активност на сърцето, ритъма, характеристиката на комплексите и белезите на исхемия на миокарда се следят чрез мониторна електрокардиография, която се осъществява чрез гръдни електроди. Съвременните апарати имат възможност за автоматичен анализ на *ST*-сегмента.

Описаните методи са лесни за изпълнение, но измерените стойности отразяват реалната хемодинамичната ситуация на пациента в различна степен. Въпреки че изключително ниските измерени стойности на кръвното налягане са почти винаги тревожни, то нормалното налягане не е задължително да показва хемодинамична стабилност. Тахикардията е неспецифична и може да бъде притъпена от лекарства. Развитието на хипотония представлява неуспех на автономната нервна система за компенсиране на намаления сърдечен дебит и влошаване на кислородната доставка. Точката, в която се развива хипотонията, варира в зависимост от възрастта, физическата годност, дълбочината на анестезията, сърдечно-съдовите странични ефекти на използвания анестетик, степента на контрол на болката и съпътстващите заболявания. При нормални обстоятелства барорецепторите в каротидното тяло и на аортната дъга реагират на намаления сърдечен дебит чрез повишаване на симпатиковия тонус; причинявайки увеличаване на сърдечната честота и съдов тонус за възстановяване на средното артериално налягане. По този начин пациентът може да има непосредствена хемодинамична нестабилност и все по-неадекватен сърдечен дебит преди да развие хипотония (Parks et al., 2006). При неинвазивното осцилометрично измерване с брахиален маншет се наблюдава тенденция да се надценяват стойностите на кръвното налягане по време на хипотония и да се подценяват при хипертония, със значително отклонение и разсейване (Naylor et al., 2020).

Докато кръвното налягане е късен маркер за хемодинамична нестабилност, то в комбинация със сърдечната честота осигурява полезна индикация, макар и късно, за хемодинамичния статус. При неусложнени случаи с минимална кръвозагуба и нормоволемия, сърдечната честота и неинвазивното кръвно налягане могат да бъдат достатъчни за добър хемодинамичен мониторинг и контрол (Cove and Pinsky, 2012).

### 5.3.2.Инвазивни техники.

От инвазивните техники рутинно се използват централен венозен катетър, артериална канюла, а в миналото и катетър в пулмоналната артерия.

Централният венозен катетър, освен като сигурен път за прилагане на медикаменти и течности, служи и за измерване на централното венозно налягане. То се възприема като достатъчно точен маркер за преднатоварването на сърцето и много клиницисти използват стойностите му, за да определят инфузионната си политика при отворената хирургия (Smyrniotis et al., 2004). Пневмоперитонеумът обаче и вариациите в позиционирането на масата интраоперативно значително намаляват точността на измерването и възможността за правилна интерпретация на този показател (Ratti et al., 2016).

Поставянето на артериална канюла за измерване на инвазивно артериално кръвно налягане е златен стандарт в хемодинамичния мониторинг при високорискови хирургични интервенции (Roach and Thiele, 2019). Преимущество е постоянното измерване на стойностите с всеки удар на сърцето. Изследване извършено от Naylor и колектив открива почти два пъти повече епизоди на хемодинамична нестабилност с използването на този метод, спрямо неинвазивните техники (Naylor et al., 2020). Артериалната канюла предоставя и лесен и бърз достъп до кръв за кръвно-газов анализ и обективна оценка на вентилацията и перфузията.

За най-инвазивен метод се счита използването на катетър в пулмоналната артерия (*Swan-Ganz* катетър) като той предоставя повече информация за хемодинамиката от всеки друг способ самостоятелно. Използването му е сведено до минимум през последните години. До голяма степен това се дължи на проучванията, които не са показали клинична полза от поставянето му, но е важно да се отбележи, че все пак прилагането не е увеличило смъртността (Harvey et al., 2005; Shah et al., 2005). Обикновено се използва за наблюдение и насочване на терапията при високорискови хирургични пациенти с тежък коморбидитет или при високорискови процедури, с очаквана хемодинамична нестабилност (Senoner et al., 2022). Катетъризацията на пулмоналната артерия остава златен стандарт в съвременния хемодинамичен мониторинг, осигурявайки директно непрекъснато наблюдение на сърдечния дебит, на насищането с кислород на смесената венозна кръв ( $SvO_2$ ) и на налягането в интраторакалните съдове (Cove and Pinsky, 2012).

Въпреки че чрез *Swan-Ganz* катетър може да се определи дали сърдечният дебит е адекватен за метаболитните нужди и да се измерят параметри, които позволяват класификация на развиващата се нестабилност, с него не може да се предвижда ефективно реакцията на обемно заместване. Най-точният метод за прогнозиране на ефекта от прилагането на водно-солеви разтвори при пациенти на изкуствена белодробна вентилация е вариацията на ударния обем (от англ. *stroke volume variation, SVV*), дефинирана като съотношението на разликата в максималния ударен обем спрямо последователни удари при няколко вдишвания и средния ударен обем за същия интервал (Cove and Pinsky, 2012). Тъй като артериалното пулсово налягане (диастолно към систолно артериално налягане) варира от удар до удар само чрез промени в ударния обем, вариацията на артериалното пулсово налягане (от англ. *pulse pressure variation PPV*) е съпоставима с тази на ударния обем. Тези вариации не могат да се определят количествено чрез пулмоартериален катетър, тъй като сърдечният дебит се измерва чрез термодилуция за период от 15 секунди. Въпреки това два алтернативни метода, добре проучени в операционната зала, са в състояние да предоставят тази информация: анализ на контура на артериалната крива и езофагеален доплер.

За извършване на анализ на контура на артериалната крива е необходимо поставянето на стандартна артериална канюла и съответната специфична апаратура. Едва наскоро компютърните технологии позволиха на функционални устройства, използващи

сложни алгоритми, да анализират вълната на пулсовото налягане и да изчислят ударния обем (Benes et al., 2010; Ratti et al., 2016).

Езофагеалният доплер е алтернативна техника, способна да осигури оценка на вариациите в ударния обем и сърдечния дебит. Доплеровият ултразвук се използва за измерване на скоростта на кръвта в низходящата аорта, която може да се преобразува в обем, при условие че диаметърът на аортата е известен (Wuellner and Sutton, 2016).

Друга нова технология за детайлен хемодинамичен мониторинг, която използва ултразвук, е трансезофагеалната ехокардиография (ТЕЕ). Тя е ценен инструмент за интраоперативно наблюдение като позволява прецизна оценка на сърдечната анатомия заедно с динамично и количествено определяне на миокардната ефективност и потока през сърдечните кухини. Предимство е и високият профил на безопасност и малкото абсолютни противопоказания. ТЕЕ комбинира оценка на потока и камерната функция със структурна анатомия, което би било от полза при всяка голяма хирургия (Meineri, 2016).

Поставянето на уретрален катетър и проследяването на часовата диуреза като белег на адекватна тъканна перфузия на бъбреците е също част от хемодинамичния мониторинг. Проследяването на диурезата е задължително условие и за изчисляването на водния баланс.

Няма единни и конкретни препоръки коя технология има най-големи преимущества и е задължителна част от хемодинамичния мониторинг при лапароскопска адреналектомия. Всяка институция самостоятелно преценява обхвата на прилагани техники в зависимост от наличните в звеното, опита на анестезиолога и съобразено с рисковете и хормоналната активност на тумора.

### 5.3.3. Нови техники.

В последните години разработките са насочени в създаването на неинвазивни устройства за подробен хемодинамичен мониторинг, включително за измерване на ударния обем и сърдечния дебит. Те се базират на електроимпедансната кардиография и биореактивността (Cove and Pinsky, 2012). Предложени са няколко метода за оценка на тъканната перфузия и микроциркулацията като близката инфрачервена спектроскопия (от англ. *near infrared spectroscopy*, *NIRS*) за оценка на оксигенацията на мозъка и техники за видеомикроскопия за количествено определяне на сублингвалната микроциркулация (Michard et al., 2019).

Вече са налични визуални системи за подпомагане взимането на решения, които да насочват клиницистите, следвайки предварително зададени хемодинамични протоколи. Хемодинамичните променливи и цели могат да бъдат избрани от анестезиолога, който трябва да ги адаптира към специфичната клинична ситуация и конкретния пациент. Тези инструменти за подпомагане вземането на решения са полезни за намаляване на времето за реакция, за подобряване на придържането към протокола и улесняване работата на екипа (Joosten et al., 2019b).

В практиката са въведени и програми, които чрез статистически методи, анализиращи текущи и минали данни, правят прогноза за бъдещи хемодинамични събития. Те са създадени да откриват специфични модели или признаци на клинично влошаване, преди то да стане видимо за анестезиологичния екип (Kendale et al., 2018).

Проучват се още автоматизирани системи за инфузионна терапия и титриране на вазоактивни медикаменти (Joosten et al., 2019a; Lilot et al., 2018).



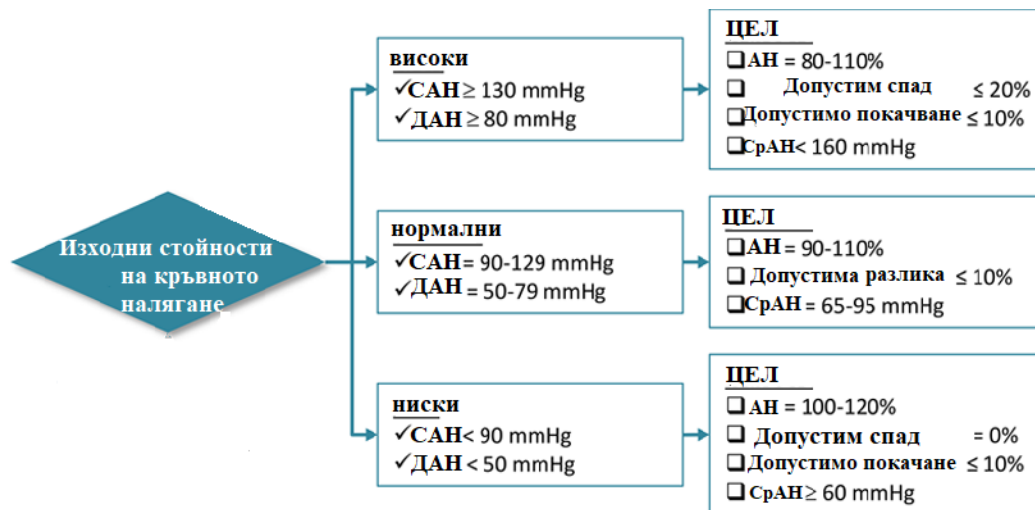
В някои западни центрове вече е възможно бързо да се провери на място в хирургичното отделение или амбулаторния кабинет неинвазивно сърдечния дебит в деня преди операцията. За тази цел са разработени техники с консумативи за многократна употреба като ехокардиография, супрастернална доплер-ехография, апарати за анализ на контура на артериалния импулс на пръста и биоимпедансни колани (Michard et al., 2019).

Тази апаратура и техники за мониториране не са навлезли повсеместно в клиничната практика, още са обект на практическо валидиране и не са достъпни в българските лечебни заведения.

## 6. Техники за интраоперативен хемодинамичен контрол.

Задължително условие по време на на анестезия, както вече споменахме, е поддържането на адекватна тъканна перфузия. Това трудно може да се обективизира интраоперативно. Измерването на сърдечния дебит, оклузионното налягане в пулмоналната артерия и сатурацията на смесената венозна кръв са възможни ориентир за анестезиолога, но в практиката най-често като показатели за хемодинамиката се използват кръвното налягане и сърдечната честота. При интраоперативния хемодинамичен контрол все още недоизяснени в научните среди остават някои въпроси като: кои стойности на кръвното налягане трябва да са цел за анестезиолога; каква трябва да бъде инфузионната политика; могат ли прилаганите в интензивното лечение подходи да се използват и в операционната зала; в кои случаи трябва да се използва инвазивен мониторинг; кога трябва да се прибегва до вазоактивни медикаменти (Fellahi et al., 2021). Липсват дори единни дефиниции за интраоперативна хипо- и хипертония (Fellahi et al., 2021; Lonjaret et al., 2014). Потенциалните причини за това са многобройни. Първо, популацията от пациенти и вида на операциите, включени в предишни проучвания, са хетерогенни. Различните пациенти и операции предполагат различни проблеми и приоритети по време на определянето на целевите стойности на кръвното налягане. Второ, различните и често сложни методи за анализи на кръвното налягане, включително систолично, средно, диастолично, абсолютни стойности, относителна промяна, различни прагове, площ под прага, средна стойност, средна стойност според времето, минимум, продължителност на минимума и т.н. В допълнение към изброените причини и различните терапевтични целеви стойности на кръвното налягане, използвани в проучванията, превръщат обобщаването на данните в трудна задача (Meng et al., 2018). На Фигура 1 е предложен вариант за определяне на целевите стойности на кръвното налягане според стратегията за индивидуализиран подход като е важно да се отбележи, че те не са общопризнати.

Основна цел на хемодинамичния контрол е да се предотврати появата на периоперативни усложнения в резултат от интраоперативната хемодинамика. Твърде високите стойности увеличават риска от кървене, мозъчно-съдови инциденти и миокарден инфаркт, а твърде ниските от хипоперфузия и органна исхемия (Meng et al., 2018).



Фигура 1 Определяне на интраоперативните целеви стойности на кръвното налягане според изходните показатели, адаптирана по Meng (Meng et al., 2018)

### 6.1. Поведение при хипертония.

Както вече споменахме, единно становище за критериите за интраоперативна хипертония няма. Обикновено при определяне на границите се взимат предвид особеностите на пациента (възраст, сърдечно-съдов статус, постоянна антихипертензивна терапия) и на хирургичната интервенция (вид операция, вид анестезия, позициониране на операционната маса) (Lonjaret et al., 2014). Конкретно за лапароскопската адреналектомия авторите се спират на различни критерии. Някои възприемат конкретни стойности (АН ≥ 140/90 mmHg (Livingstone et al., 2015); САН ≥ 150 mmHg (Gaujoux et al., 2016); САН ≥ 200 mmHg (Thompson et al., 2019)), а други – процент от изходното кръвно налягане (така например покачване с 30% (Shao et al., 2011; Sprung et al., 2000); с 20% (Varon and Marik, 2008)). Трябва да се отбележи, че повечето проучвания, които дефинират конкретни критерии, са върху феохромоцитомии. Важно е също така да се има предвид, че много пациенти с хронична хипертония имат повишен праг на авторегулацията и са необходими по-високи налягания за адекватна тъканна перфузия (Yancey, 2018a). Риск от мозъчна хипоперфузия и дори исхемия може да възникне, ако перфузионното церебрално налягане се понижи. При тези обстоятелства дори кръвно налягане по-ниско от 120/80 mmHg може да е недостатъчно за перфузия на критични органи като бъбреци и главен мозък (Yancey, 2018a).

Периоперативната хипертония често се проявява във връзка с едно от следните събития:

- по време на въвеждане в анестезия, ларингоскопия и интубация;
- интраоперативно, свързана с остра индуцирана от болка симпатикова стимулация, водеща до вазоконстрикция;
- в ранния период след анестезия, отново свързана с лош контрол на болката, хипоксия или хиперволемиа от прекомерна инфузионна терапия;
- в рамките на 24 до 48 часа след операцията, тъй като течността се мобилизира от екстравакуларното пространство.



В допълнение, в ранния следоперативен период може да настъпи повишаване на кръвното налягане в резултат на прекратяване на дългосрочното антихипертензивно лечение (Varon and Marik, 2008). При пациентите подложени на адреналектомия специфичен рисков фактор за развитието на хипертонични епизоди е директната манипулация върху жлезата и внезапното освобождаване на голямо количество хормони на стреса (катехоламини, кортикостероиди) (Nizamoğlu et al., 2011).

Интраоперативната хипертония възниква поради повишено системно съдово съпротивление или повишен сърдечен дебит, когато ударният обем, сърдечната честота или и двете се увеличават. Определянето дали основната причина е повишено системно съдово съпротивление, сърдечен дебит или комбинация от тези фактори може да бъде трудно, ако са налични само неинвазивни техники за наблюдение. Като цяло, повишаването на системното съдово съпротивление е по-често при по-възрастни пациенти и тези с хронична хипертония, докато тахикардията, водеща до повишен сърдечен дебит е по-често свързана с хипертония при по-млади пациенти.

Хипертонията в периоперативния период, както вече споменахме, повишава риска от кръвозагуба, миокардна исхемия, мозъчно-съдови инциденти, а при пациенти с коронарна болест покачва смъртността 3,8 пъти (Lonjaret et al., 2014). Следователно епизодите на екстремна хипертония трябва да бъдат незабавно лекувани като анестезиолозите имат голям избор от техники за понижаване на кръвното налягане. Подходът при лечението на острата интраоперативна хипертония е различен от този при хроничната (Levy, 1993). От съществено значение е ролята на превенцията, особено при планова хирургия. Тя се осъществява чрез детайлна оценка на сърдечно-съдовия статус на пациента предоперативно, оптимизация на антихипертензивната терапия с цел поддържане на нормотензия и при необходимост включване на специфични медикаменти (инхибитори на хормоналната продукция, алфа – блокери, хормонални анатагонисти).

При внезапно настъпила хипертония, цел на лечението е спад с около 25% (Chobanian et al., 2003). Други автори посочват като цел намаляване на диастолното налягане с 10-15% или до *110 mmHg* (Varon and Marik, 2008). Целта е да се избегне прекомерна корекция и причиняване на органна хипоперфузия.

### 6.1.1. Анестетични техники.

Изборът на анестетични средства и техники, както и корекция на дозировката, могат да бъдат използвани за предотвратяване или лечение на епизоди на хипертония. Неадекватната дълбочина на анестезия за даден интраоперативен стимул е често срещана причина за внезапно покачване на кръвното налягане. Хипертонията, дължаща се на симпатикова стимулация, често се свързва с тахикардия. Временното увеличаване на дозите на интравенозни и инхалаторни анестетици за задълбочаване на анестезията е първо средство на избор. Прилагането на допълнителна доза аналгетик, най-често опиат, е друга анестетична техника за потискане на симпатиковите ефекти върху хемодинамиката. Също така възможността за интратекално или епидурално приложение на анестетик и/или опиат може да понижи кръвното налягане (Cividjian et al., 2017; Gill and Goldstein, 2022). Ако анестетичните техники не дадат задоволителен резултат се прибягва към употребата на антихипертензивни медикаменти.

## 6.1.2. Антихипертензивни медикаменти.

Изборът на антихипертензивен медикамент зависи от специфичната клинична ситуация. Идеалният препарат трябва да има незабавно начало на действието, кратък ефект, предвидим и лесен за титриране, безопасен и достъпен. В момента са достъпни множество групи медикаменти, всяка със своите предимства и недостатъци.

### 6.1.2.1. Диуретици.

Диуретиците са медикамент на избор при хиперволемия. По-често се използват при контрол на хроничната хипертония и самите те могат да потенцират хемодинамична нестабилност интраоперативно като предизвикват хиповолемия и електролитни нарушения (Yancey, 2018b). Бримковите диуретици (*Furosemide*) се използват при интраоперативна олигурия за превенция на остра бъбречна увреда (Kikura et al., 2019). Осмотичните диуретици като *Mannitol* намират приложение в анестезиологичната практика и интензивното лечение като противоедемна терапия. Специфичният анатагонист на алдостерона *Spironolactone* намира приложение в предоперативната подготовка на пациентите с първичен хипералдостеронизъм (Phitayakorn and McHenry, 2012).

Фармакологичният ефект на диуретиците не предполага тяхната рутинна употреба при интраоперативна хипертонична криза.

### 6.1.2.2. Инхибитори на ангиотензинконвертиращия ензим (АСЕ инхибитори).

АСЕ-инхибитор за венозно приложение е *Enalaprilat*. Положителни характеристики са възможността за прилагане в болусни дози, липсата на рефлекторна тахикардия и факта, че не повлиява интракраниалното налягане. Относително бавното начало на действие (приблизително 15 минути) и дългата продължителност на ефекта (около 6 часа) го правят неподходящ за интраоперативна хипертония. Освен това АСЕ-инхибиторите имат потенциала да причиняват остра бъбречна увреда и хиперкалемия при пациенти с циркулаторна недостатъчност и/или ниско средно артериално налягане, което не осигурява добра бъбречна перфузия (Varon and Marik, 2008).

### 6.1.2.3. Калциеви антагонисти (блокери на калциевите канали).

Калциевите анатагонисти имат вазодилатативен ефект върху периферните артерии, а някои от тях намаляват и контрактилитета, сърдечната честота и скоростта на предаване на електрическите импулси през миокарда. Така те намаляват както системното съдово съпротивление (следнатоварването), така и кислородните нужди на сърдечния мускул. Някои автори предлагат използването на блокери на калциевите канали при специфичната предоперативна подготовка на пациентите с феохромоцитом (Brunaud et al., 2014; Jaiswal et al., 2021).

В клиничната практика за венозно приложение са достъпни *Clevidipine* и *Nicardipine*, които имат бързо начало и кратко действие и биха могли да заменят *Sodium nitroprusside* в интраоперативното лечение на хипертонията (Luis-García et al., 2018; Yancey, 2018a). *Clevidipine* има ултракратко действие (полуживот около 2 минути),

селективно дилатира артериолите като намалява следнатоварването без да повлиява пълнежните налягания на сърцето и да причинява тахикардия. Освен това метаболизмът му не зависи от бъбречната и чернодробната функция (Varon and Marik, 2008). Въпреки че не е рутинно използван има потенциал да бъде първи избор при интраоперативна хипертония.

В България медикаменти с форма за венозно приложение са *Nimodipine*, който се използва при спазъм на церебралните артерии и *Verapamil*, който се прилага основно като антиаритмик.

#### 6.1.2.4. Алфа-блокери.

Алфа-блокери рутинно се приемат за предоперативна подготовка от пациенти с катехоламинава хиперпродукция или подозирана такава (Kosak et al., 2002), въпреки, че все по-често излизат проучвания, които не доказват ползата им за интраоперативната хемодинамична стабилност (Isaacs and Lee, 2017; Santos et al., 2019; Shao et al., 2011).

Медикаментите *Phentolamine* и *Prazosin* обратимо се свързват с алфа-адренорецепторите и компетитивно блокират действието на циркулиращите катехоламини. *Phentolamine* се използва интраоперативно при хипертония, свързана с феохромоцитом в комбинация с бета-блокери, за да се избегне тахикардията (Yancey, 2018a). Някои автори дори предлагат профилактичното му прилагане без покачване на кръвното налягане (Yu et al., 2018). Друга група представя непосредствено предоперативно и интраоперативно венозно приложение на *Urapidil* за предотвратяване на екстремна хипертония отново при пациенти с феохромоцитом (Tauzin-Fin et al., 2020).

В България няма регистрирана венозна форма на алфа-адренергични антагонисти.

#### 6.1.2.5. Бета-блокери.

Бета-блокери се използват за копиране на персистираща тахикардия или хипертония. Тяхното прилагане, както вече споменахме, трябва да бъде с внимание при пациенти с високи плазмени нива на катехоламините, особено, ако те не са получавали предоперативно алфа-блокери. Блокирането на бета-рецепторите без адекватна блокада на алфа може да доведе до засилен алфа ефект и екстремна хипертония, остра сърдечна недостатъчност поради лекарствено индуцирана миокардна депресия при повишено следнатоварване, както и белодробен оток (Memtsoudis et al., 2005; Phitayakorn and McHenry, 2012; Ramakrishna, 2015).

*Esmolol* е кратко действащ кардиоселективен бета-блокери с бързо начало на ефекта. Страничен ефект е индукцията на хипотония, която може да се предотврати с начална ниска болус доза и последваща продължителна инфузия (Lonjaret et al., 2014; Yancey, 2018a). Той е подходящ, когато честотата, сърдечният дебит и кръвното налягане са повишени. Няма директен вазодилатативен ефект, а намалява дебита, потискайки контрактилитета и честотата (Varon and Marik, 2008).

*Labetalol* е комбиниран алфа1- и неселективен бета-блокери със сравнително бързо начало и кратка продължителност на действие. При венозно приложение съотношението алфа/бета блокада е 1:7 (Yancey, 2018a). Предимство е, че намалява системното съдово съпротивление без да нарушава перфузията на бъбреците, главния мозък и сърцето, минимално понижава сърдечната честота и запазва сърдечния дебит. Вариабилността в

началото и продължителността на действие го правят труден за титриране (Varon and Marik, 2008).

Използването на неселективни бета-блокери крие риск от бронхоспазъм, особено при пациенти с ХОББ и астма, както и от прекомерна хипертония и рефлекторна брадикардия, индуцирани от ендогенен или екзогенен *Epinephrine* (Yancey, 2018a).

В България във форма за венозно приложение се предлага *Metoprolol*, който е кардиоселективен бета-блокатор с относително бързо начало, но продължително действие.

#### 6.1.2.6. Алфа2-агонисти.

Алфа2-адренергичните агонисти *Clonidine* и *Dexmedetomidine* се използват в анестезиологичната практика като седативи и адюванти към аналгетичната терапия (Giovannitti et al., 2015). *Clonidine* има приложение при лечението на хронична хипертонична болест и хипертонични кризи, но в анестезиологичната практика и особено при адреналектомия, където се очаква внезапен спад в катехоламините и респективно кръвното налягане след клампажа на туморната вена, може да потенцират рефрактерна хипотония и брадикардия (Nguyen et al., 2017).

#### 6.1.2.7. Вазодилатори.

Често използвани в клиничната практика са *Nitroglycerin*, *Hydralazine* и *Sodium nitroprusside*.

*Nitroglycerin* действа предимно на венозните съдове и провокира рефлекторна тахикардия, докато *Sodium nitroprusside* е предимно артериален дилататор без инотропен и хронотропен ефект (Lonjaret et al., 2014; Varon and Marik, 2008). Намаленото преднатоварване и сърдечен дебит от *Nitroglycerin* са нежелани ефекти при нарушена церебрална и ренална перфузия. *Sodium nitroprusside* има мигновено начало на действието и ултракратък полуживот. Недостатък е, че изисква специални системи, тъй като молекулата му е фоточувствителна, а освен това към него бързо се развива тахифилаксия. Допустимата доза е ограничена от повишения риск от акумулиране на цианид и тиоцианид и развитието на токсичност. При пациенти с исхемична болест на сърцето може да настъпи значимо намаляване на коронарната перфузия, а нежелана вазодилатация в други органи (белодробен шънт). Този феномен също може да ограничи приложението му (Varon and Marik, 2008). *Nitroglycerin* и *Sodium nitroprusside* са част от повечето протоколи за интраоперативен контрол на хипертонията при пациенти с надбъбречни тумори и по-конкретно феохромоцитом (Domi et al., 2015; Memtsoudis et al., 2005; Phitayakorn and McHenry, 2012; Shao et al., 2011).

*Hydralazine* е директен артериален вазодилататор, който се използва най-често като първа линия на лечение при критична, индуцирана от бременността хипертония. Предизвиква рязък спад предимно в диастолното налягане. Има сравнително бързо начало, но много продължителен ефект. Спадът в системното съдово съпротивление може да доведе до рефлекторна тахикардия и да покачи сърдечния дебит. Избягва се интраоперативното приложение, тъй като има продължителен, непредсказуем хипотензивен ефект и трудно се титрира (Varon and Marik, 2008; Yancey, 2018a).

*Fenoldopam* е периферен допамин1-рецепторен агонист, който се прилага венозно за лечение на тежка хипертония като води до периферна вазодилатация. Има релативно

бърз и кратък ефект, но води до непредсказуем спад в кръвното налягане и рефлекторна тахикардия. Покачва риска от миокардна исхемия и пропорционално на дозата покачва интраокуларното и интракраниалното налягане (Murphy et al., 2001; Varon and Marik, 2008).

### 6.1.3. Специфични медикаменти, повлияващи синтеза и действието на надбъбречните хормони.

Хиперсекрецията на надбъбречните корови и медуларни хормони, както и клиничната изява могат да бъдат повлияни медикаментозно в различна степен. Основно значение тези медикаменти имат в предоперативната подготовка. *Spironolacton* и *Eplarenon* са антагонисти на минералкортикоидните рецептори, използвани за поддържане на хомеостазата периперативно при пациенти със синдром на Кон (Funder et al., 2016; Magill, 2014). При хиперглюкокортизолизъм се използват инхибитори на стероидогенезата като *Ketoconazol*, *Metirapon*, *Mitotan* и антагонисти на глюкостероидния рецептор като *Miphepriston*. Ако пациентът отговаря на критериите за тежък или животозастрашаващ хиперкортизолизъм, *Etomidate* е единственият наличен, венозен лекарствен продукт с бързо начало на действие, а при неговата липса, възможни алтернативи са *Ketoconazol* и *Metirapon*, които също са бързодействащи (Hinojosa-Amaya et al., 2019).

*Metyrosine* е специфичен инхибитор на катехоламинната синтеза, който обаче няма парентерална форма (Gruber et al., 2021; Tanabe and Naruse, 2020) и не е регистриран в България.

*Magnesium sulfate* също намира приложение в протоколите за хемодинамичен контрол на пациенти с надбъбречни тумори. Първоначална болус доза преди въвеждането в анестезия, последвана от продължителна инфузия, се препоръчва с цел инхибиране на катехоламинната продукция, повишена вазодилатация, блокиране на катехоламинните рецептори, стабилизиране на миокарда и превенция на аритмии (Minami et al., 2002).

### 6.2. Поведение при хипотония.

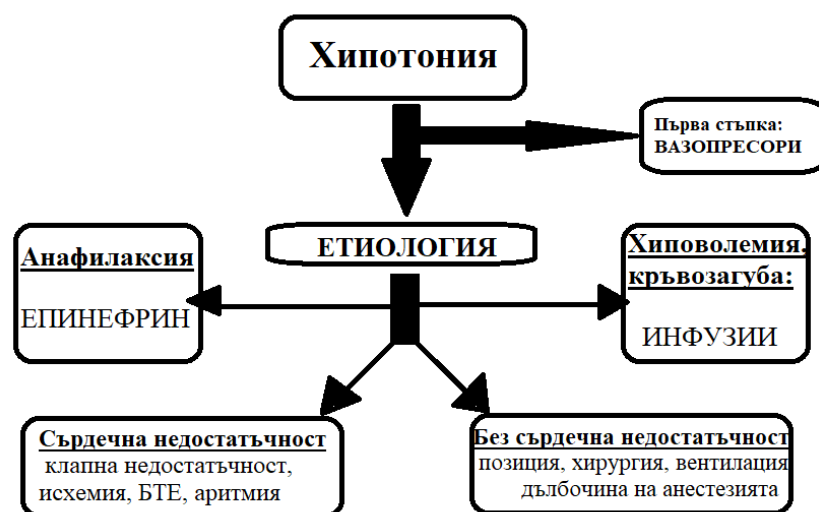
Както за хипертонията, така и за интраоперативната хипотония няма общоприета дефиниция и граници. Обикновено се определя с помощта на абсолютни или относителни прагове за различни компоненти на кръвното налягане и може да включва продължителност на експозиция. Ретроспективно проучване идентифицира 140 различни определения за интраоперативна хипотония, като съобщената честота на изява варира силно между различните дефиниции (Vijker et al., 2007). Най-често се срещат относителната граница от 20% спад на систолното налягане спрямо изходното или абсолютната стойност на средното артериално налягане по-ниско от  $65 \text{ mmHg}$  (Vijker et al., 2007). Вредите от хипотонията изглежда се натрупват по-скоро от кратки периоди при критично ниско налягане, отколкото при продължително излагане на умерено ниски стойности (Saugel and Sessler, 2021). Периперативна хипотония може да се дефинира въз основа на една стойност на кръвното налягане (напр. средно артериално налягане по-малко от  $65 \text{ mmHg}$  поне веднъж). Друг възможен критерий за определяне е кумулативно или последователно време с кръвно налягане под определен праг (например средно артериално налягане под  $65 \text{ mmHg}$  за поне 5 последователни или общо за цялото интраоперативно време минути). Натрупаните доказателства предполагат, че на

популационно ново интраоперативно средно артериално налягане по-ниско от 60-70 mmHg и систолно налягане под 90-100 mmHg се свързва с миокардна травма, остра бъбречна увреда, повишена смъртност след некардиохирургични операции (Saugel and Sessler, 2021; Sessler et al., 2019). Въпреки многото проучвания по темата, доказателствата не са категорични дали връзката между интраоперативната хипотония и постоперативните усложнения е причинна или податлива на интервенции (Saugel and Sessler, 2021).

Определяне на праговете за интервенция е предизвикателство, тъй като регулирането на кръвното налягане зависи от сложни авторегулаторни механизми и нормотензията варира значително при отделните индивиди (Saugel et al., 2019). При пациенти с хронична артериална хипертония, кривите на авторегулация са изместени към по-високо кръвно налягане. Следователно, пациентите с хронична артериална хипертония вероятно понесат по-малко хипотония в сравнение с нормотензивните пациенти и може да се наложи поддържането на по-високи налягания (Stapelfeldt et al., 2017).

Тъй като периоперативната хипотония има множество причини, лечението трябва да се съсредоточи върху основните причинно-следствени механизми, доколкото те могат да бъдат идентифицирани. Терапевтичните подходи включват намаляване на дозата на анестетиците като вазодилатиращи медикаменти, включване на вазопресори, увеличаване на притока на кръв с инотропи, увеличаване на сърдечната честота или коригиране на интраваскуларна хиповолемия с кристалоиди, колоиди, или кръвни продукти. На този етап остава неясно кои вазопресори и кой вид течности най-добре лекуват периоперативната хипотония. Изборът на терапевтични интервенции остава предмет на текущ дебат, тъй като остава неясно кой (ако има такъв) антихипотензивен похват подобрява постоперативните резултати и как терапевтичните интервенции влияят на авторегулаторния механизъм и микроциркулаторната функция (Sessler et al., 2019).

Както вече уточнихме, интраоперативно хипотонията трябва да се лекува според причината, така че е от съществено значение да се определи патофизиологичният механизъм като: ефект на анестетичните средства и техники, позиция на тялото или хирургична причина, сърдечна недостатъчност, механичната вентилация или анафилаксия. На Фигура 2 е представен опростен модел на лечение на хипотонията.



Фигура 2 Поведение при периоперативна хипотония, адаптирана по Lonjaret (Lonjaret et al., 2014).



Обобщено и опростено лечението на хипотензията е комбинация от прилагане на инфузионни разтвори (основно оптимизиране на преднатоварването), вазопресори (повлияващи следнатоварването) или инотропи (подобряващи контрактилитета и сърдечния дебит), в допълнение на дозата на анестетиците и компенсирани хирургичните нарушения. Значение за това, колко точно ще бъде насочена терапията към причината за хипотонията, има и начинът, по който се мониторира хемодинамиката. Колкото по-детайлен е мониторингът и повече параметри отчита, толкова по-конкретно е лечението.

### 6.2.1. Анестетични техники.

Както инхалационните, така и интравенозните анестетици се титрират и дозата им се коригира, ако е необходимо по време на хирургическата процедура, за да се поддържа адекватно ниво на анестезия и стабилна хемодинамика. Както беше описано по-горе (т. 3.3.) общата и епидуралната анестезия в допълнение, водят до понижено системно съдово съпротивление, спад в кръвното налягане и кардиодепресия, като тези ефекти са доза-зависими (Lonjaret et al., 2014; Scheeren and Ramsay, 2019). Промените в хирургичния стимул и активността на симпатиковата нервна система в хода на операцията изискват динамично наблюдение и преоценка на дълбочината на анестезията с цел избягване на будност (Butterworth et al., 2020; Miller, 2015).

### 6.2.2. Инфузионна терапия.

Целта на интраоперативната инфузионна терапия е да поддържа еуволемия без да предизвиква соли или воден излишък, тъй като хипо- и хиперволемията са нежелани (Kendrick et al., 2019). С инфузионни разтвори се оптимизира недостатъчност в преднатоварването на сърцето, най-често дължаща се на абсолютна или релативна хиповолемия. Прилагането на венозен болус течности увеличава ударния обем и сърдечния дебит, с последващо повишаване на кръвното налягане при пациенти, чувствителни на обемно заместване. Обикновено се избира балансиран електролитен кристалоиден разтвор. Колоиден разтвор или кръвни продукти се прилагат при специфични обстоятелства (Van Regenmortel et al., 2014). Препоръчва се оптимизирането на волемичния статус преди въвеждането в обща анестезия, но това не винаги предотвратява хемодинамичната нестабилност при пациенти със съществуващ дефицит на течности (Khan et al., 2020; Myrberg et al., 2019). Настоящата препоръка е да се осигурят  $3-5\text{ ml/kg/h}$  кристалоидни разтвори интраоперативно, а когато кръвозагубата е значителна да се увеличи количеството и да се прибавят колоиди и да се обмисли хемотрансфузия. Симулация на кинетиката на кристалоиден разтвор, прилаган в този диапазон показва, че обемът на плазмата може да се увеличи с между  $50$  и  $170\text{ ml}$  след 3 часа операция (Hahn, 2017).

Инфузионната терапия е жизненоважен, но сложен компонент от периоперативното лечение на пациенти с надбъбречни тумори, особено при тези с катехоламинава продукция. Докато недостатъчната хидратация може да доведе до тежка хипотония след резекция на тумора, свръххидратацията може да доведе до белодробен



оток и застойна сърдечна недостатъчност при вече компрометирано сърце (García et al., 2019).

### 6.2.3. Вазопресори.

Вазопресори могат да се прилагат както в болус дози, така и в непрекъсната инфузия за лечение на хипотония, която не се овладява незабавно от намаляване на дълбочината на анестезията и/или прилагане на инфузионни разтвори. Вазоконстрикторите повишават артериалното налягане чрез повишаване на системното съдово съпротивление (Overgaard and Dzavík, 2008). Те могат да променят преднатоварването чрез въздействие върху спланхниковия кръвен поток и венозното връщане към сърцето. Лекарствата, които повишават честотата и сърдечния дебит, както и кръвното налягане (напр. *Ephedrine*, *Epinephrine*) могат да влошат състоянието при пациенти с исхемична болест на сърцето или обструкция на изхода на лява камера. По тази причина, въпреки че са необходими за адекватно лечение на хипотония, потенциално поправими причини трябва да бъдат идентифицирани и лекувани, за да се сведе до минимум продължителността на вазопресорната инфузия (Hiltebrand et al., 2011).

*Ephedrine* е медикамент на избор, когато хипотонията е придружена от брадикардия, тъй като той стимулира алфа-, бета1- и бета2-рецепторите. Ефектите му в по-голямата си част са индиректни чрез освобождаване на ендогенен норадреналин от пресинаптичните нервни окончания и допълнително от постсинаптичните, както и блокира обратното всмукване (London, 2022). Предимство е по-продължителното действие, спрямо епинефрина в болусни дози и по-доброто съхраняване на мозъчното кръвообращение и оксигенация (Koch et al., 2020). Недостатък на медикамента е тахифилаксията при пациенти с изчерпани запаси от ендогенни катехоламини или при повторно прилагане. Това ограничава и възможността за продължителна инфузия с *Ephedrine* (Futier et al., 2017).

*Phenylephrine* се използва в лечението на хипотония, ако сърдечната честота е нормална или по-висока, тъй като стимулира само алфа1-рецепторите и причинява барорецептор-медирана брадикардия. Предпочитан медикамент е при пациенти с исхемична болест на сърцето (Goertz et al., 1994). Отговорът на *Phenylephrine* е индивидуален. Освен това често нежелано е намаляването на сърдечния дебит, което се избягва с други вазоконстриктори (като *Ephedrine* и *Norepinephrine*) поради допълнителния им положителен инотропен ефект. Въпреки това, влиянието върху сърдечния дебит зависи от предоперативния втресъдов обем и податливостта на инфузионна терапия (Rebet et al., 2016; Vallée et al., 2017).

*Norepinephrine* е ендогенен катехоламин, който може да се прилага както в болусни дози, така и в продължителна инфузия. Директен алфа1-агонист е с кратка продължителност на действието. Най-често се използва в сърдечната хирургия, но приложението му при други оперативни интервенции расте (Aykanat et al., 2022; Mets, 2016). Повишаването на кръвното налягане се осъществява благодарение на положителния инотропен ефект и артериалната вазоконстрикция при запазен сърдечен дебит. Обичайно се препоръчва прилагането му през централен венозен катетър, заради опасността от екстравазация, но последни проучвания посочват, че силно разредените разтвори могат да се прилагат и в периферна вена през канюла с широк лумен (French et al., 2021).

*Epinephrine* е също ендогенен катехоламин с алфа- и бета-агонистичен ефект, който е първи избор при лечението на анафилаксия интраоперативно и сърдечен арест. Може да се прилага в продължителна инфузия като дозата определя доминиращия ефект (London, 2022).

*Vasopressin* е ендогенен хормон, отговорен за плазмения осмоларитет и вазоконстриктор, който не осъществява ефектите си чрез адренергичните рецептори. Използва се в лечението на интраоперативната хипотония, рефрактерна на катехоламини и симпатомиметици (Treschan and Peters, 2006).

*Terlipressin* е дълго-действащ синтетичен аналог на *Vasopressin*, който ефективно се използва при рефрактерна хипотония при пациенти на хронична терапия с анатагонисти на ренин-ангиотензиновата система без да влошава функцията на лявата камера (Voccaro et al., 2003).

#### 6.2.4. Инотропи.

Инотропните средства обикновено повишават сърдечния дебит чрез подобряване на контрактилитета и повишаване на сърдечната честота (положителен хронотропен ефект). Интраоперативно анестезиологът не може да прецени сърдечния дебит и необходимостта от инотропна терапия само по артериалното кръвно налягане и фреквенцията. Необходима е специфична апаратура, за да се наблюдава директно сърдечния дебит по време на хирургичната процедура, която не винаги е налична. Най-често инотропната поддръжка е започната предоперативно и продължена по време на операцията, но тази група медикаменти не е първи избор при лечението на новопоявила се хипотония интраоперативно (London, 2022). Медикаменти с инотропен ефект са *Dopamine*, *Dobutamine* и *Milrinone*.

#### 6.2.5. Други медикаменти.

Хипотония, дължаща се на рефрактерна на терапия с високи дози *Norepinephrine* и *Vasopressin* вазоплегия се лекува с алтернативни медикаменти с предполагаем вазоконстриктивен ефект. Такива са *Methylene blue*, *Angiotrnsine II*, *Vitamine C* и *Hydroxycobalamine*, но никое от тях все още не се използва рутинно в клиничната практика (Chow et al., 2020; Feih et al., 2019; Khanna et al., 2017; Ortoleva and Cobey, 2019; Wieruszewski et al., 2018).

При адреналектомия специфична причина за рефрактерна хипотония може да бъде острата надбъбречна недостатъчност, при което прилагането на висока доза кортикостероид има благоприятен ефект върху хемодинамиката (Annane, 2008; Wang et al., 2021).

#### 6.2.6. Репозициониране.

При някои пациенти, податливи на инфузионна терапия, поставянето в позиция *Trendelenburg* (главата по-ниско от ходилата) може да бъде лесен, но временен похват за покачване на кръвното налягане. Използва се най-често веднага след увод в анестезия, докато се инфузира допълнителен обем водно-солеви разтвор, но рядко може да се приложи по време на операцията без да наруши хирургичната работа. Освен това тази

позиция не може да се поддържа дълго време поради рисковете от оток на горната част на тялото, повишаване на вътреочното и вътречерепното налягане и други нежелани ефекти (Geerts et al., 2012).

### 6.3. Поведение при ритъмни и проводни нарушения.

Цел на анестезиолога интраоперативно е да поддържа сърдечната честота в нормални граници. Тахикардията е нежелана при пациенти с исхемична болест на сърцето, тъй като понижава доставката, но повишава консумацията на кислород в миокарда. От друга страна брадикардията намалява сърдечния дебит и може да доведе до недостатъчна перфузия на миокарда и останалите тъкани (London, 2022). Аритмията е едно от най-честите сърдечно-съдови усложнения по време на анестезия. Съобщава се за поява при 70% от пациентите, подложени на обща анестезия за различни хирургични процедури (Kwon and Kim, 2017). Аритмията не се нуждае от незабавно лечение, ако не е придружена от хемодинамична нестабилност, но появата и е белег за наличието на увреждащ за сърдечно-съдовата система фактор. Цели на лечението са: предотвратяване образуването на кръвни съсиреци за намаляване риска от инсулт; контрол на сърдечната честота в относително нормални граници; възстановяване на нормалния ритъм, ако е възможно; коригиране на състоянието, което е причинило аритмията; и ограничаване на другите рискови фактори за сърдечни заболявания и инсулт (Kwon and Kim, 2017). В Таблица 5 са представени класическите антиаритмични медикаменти.

КЛАС	Механизъм	Медикаменти	Показание
I	Блокери на натриевите канали		
IA	Умерени	<i>Quinidine,</i> <i>Procaineamide</i>	Камерни аритмии; предсърдно мъждене/
IB	Слаби	<i>Lidocaine</i>	Камерни аритмии
IC	Силни	<i>Propafenon</i>	Пароксизмално
			предсърдно мъждене/трептене
II	Бета-блокери	<i>Atenolol, Bisoprolol,</i> <i>Esmolol, Metoprolol,</i> <i>Labetalol</i>	
III	Блокери на калиевите канали	<i>Amiodaron</i>	Камерни аритмии; предсърдно мъждене/ трептене
IV	Блокери на калциевите	<i>Verapamil, Diltiazem,</i> <i>Amlodipine,</i>	
	Канали	<i>Nicardipine</i>	

Таблица 5 Класификация на Vaughan Williams на антиаритмичните медикаменти, адаптирана по Kwon (Kwon and Kim, 2017).

В клиничната практика се използват и други медикаменти с ефект върху сърдечния ритъм и честота като *Adenosine*, *Magnesium sulfat*, *Potassium chloride*, *Atropine*, *Ivabradine*, *Digitalis*, *Isoprenaline*, които повлияват предаването на импулсите в миокарда по други механизми (Fu, 2015; Grace, 2008; Kwon and Kim, 2017; Tangvoraphonkchai and Davenport, 2018).

## 7. Усложнения, свързани с интраоперативната хемодинамика в ранния следоперативен период (до 24 часа след операцията).

Интраоперативната хемодинамична нестабилност се изразява в периоди на хипо- и хипертония, тахи- и брадикардии, ритъмни и проводни нарушения, както и в следствие от това – миокардна исхемия и промяна в мониторното ЕКГ. Най-тежката форма на хемодинамичен срив е сърдечният арест по време на анестезията. Взаимовръзката между контрола на хемодинамиката интраоперативно и постоперативно е обект на множество изследвания.

В литературата се среща становището, че периоперативните сърдечно-съдови усложнения се свързват в по-голяма степен с хемодинамичната нестабилност, отколкото с острите епизоди на хипертония сами по себе си (Lonjaret et al., 2014). В друго проучване се твърди, че има убедителни доказателства, че прекомерната интраоперативна хипотония (САН < 70 mmHg, СрАН < 50 mmHg и ДАН < 30 mmHg), но не хипертонията сама по себе си е свързана с повишена смъртност (Monk et al., 2015). Това предполага, че когато е трудно да се поддържа нормотензия по време на интраоперативния период, е възможно да е по-безопасно за пациента кръвното налягане да остане по-високо, отколкото да се развие хипотензия (Yancey, 2018a). Други рискови фактори като възраст, придружаващи заболявания, минали сърдечно-съдови инциденти, хроничната терапия са също силно свързани с периоперативната заболеваемост и смъртност, дори в по-висока степен от интраоперативните вариации в хемодинамиката, но хипотонията е потенциално предотвратима и поправима, което определя големия научен интерес към нея (Mathis et al., 2020; Saugel and Sessler, 2021).

Острата бъбречна увреда, миокардната исхемия, мозъчно-съдовите инциденти и постоперативната смъртност са значителни усложнения, свързани с интраоперативната хипотония (Gregory et al., 2021; A. Gregory et al., 2021; Hallqvist et al., 2021; Mascha et al., 2015; Monk et al., 2015; Ruetzler et al., 2020; Sessler and Khanna, 2018; Stapelfeldt et al., 2017). Интраоперативната хипотония е един от най-често срещаните фактори за смърт, свързана с анестезията (Lienhart et al., 2006). Хипертонията по време на анестезия също увеличава риска от развитие на сърдечно-съдови, неврологични усложнения, делир, кървене от местата на оперативна намеса (Hori et al., 2014; Zhou et al., 2021).

Въпреки многото проучвания подкрепящи тезата за връзката на интраоперативната хемодинамика с конкретни постоперативни усложнения, има и автори, които не потвърждават това становище (Kluger et al., 2022; Langer et al., 2019; Wongtangman et al., 2021). Различията в резултатите могат да се обяснят със зависимостта от критериите за хипо-и хипертония, които са заложили, от подбора на пациенти, дефинирането на нарушенията, вида хирургия и анестезия.

Пациентите с хормонално активни адренални тумори имат допълнителни специфични рискови фактори за развитието на усложнения свързани с хемодинамиката периоперативно. Хиперкортизолизмът води до резистентна хипертония и значително

увеличава риска от тромбоемболични инциденти, миокарден инфаркт, мозъчен инсулт и новопоявило се предсърдно мъждене (Di Dalmazi, 2019; Di Dalmazi et al., 2020). При пациентите с хипералдостеронова секреция, поради промени в бъбречния паренхим, често се наблюдава увеличаване на азотните продукти в първия постоперативен ден (Reinke et al., 2009). При феохромицитомите постоперативно могат да се наблюдават както тежка хипотония, така и персистираща хипертония (Kinney et al., 2000; Schreiner et al., 2019). Дори и при едностранни адреналектомии трябва да се следи за надбъбречна недостатъчност, представена с резистентна хипотония (Hochberg et al., 2003; Lenders et al., 2014).

Постоперативните усложнения не са основна цел на настоящото проучване и няма да бъдат разгледани подробно.

## 8. Ситуацията в България.

Основен проблем при създаването на международни и национални препоръки за диагностика и лечение на редки болести е малкият брой болни, включени в рандомизираните и обсервационните проучвания, както и недостатъчно продължителното наблюдение на тези пациенти. По тази причина не всички ръководства имат възприетите нива на доказателственост, като част от тях нямат задължителен характер. В много случаи наблюдението на пациентите се базира само на клиничния опит на екипите. В този контекст е уместно лечението на възрастни пациенти с редки болести да се осъществява в експертни центрове и/или във високоспециализирани клиники от специалисти с достатъчен опит. Трябва да се насърчава създаването на регистри, чрез които пациентите да се мониторира за по-продължителен период от време и по този начин да се създаде основа за повишаване степента на доказателственост на препоръките в дългосрочен план (. Борисова, 2019). В България няма национални протоколи и препоръки за поведени при подготовката и хирургичното лечение на пациенти с хормонално активни тумори на надбъбречната жлеза, не се води единен регистър, нито един специализиран център, към който да се насочват всички пациенти. Всяко лечебно заведение, в което се извършва адреналектомия, може да има собствени правила, които не са задължителни, нито контролирани. Стъпка напред са издадените през 2019 година „Препоръки за добра клинична практика при пациенти със заболявания на надбъбречната жлеза“ (. Борисова, 2019). В тях обаче слабо е застъпена спецификата на периперативните грижи.

Според сега действащият медицински стандарт по анестезиология и интензивно лечение (МЗ, 2010) на всеки пациент, обект на анестезия, задължително се прилагат: пряк непрекъснат клиничен контрол (визуален контрол, аускултация, палпация и др.) от страна на анестезиологичния екип, постоянна мониторна ЕКГ и пулсова честота, мониториране на системни артериални налягания, мониториране на дихателна честота, а при наличието на индикации задължително се мониторира: централно венозно налягане, обем диуреза, телесна температура, инвазивно артериално налягане, налягане в пулмоналната артерия, вклинено пулмо-капилярно налягане и минутен сърдечен обем. Достъпността обаче до такъв детайлен мониторинг е ограничена. Няма тясно специализирани анестезиолози, които да са в достатъчна степен запознати със спецификите на хормоналната активност, етапите на лапароскопската адреналектомия, пълния хемодинамичен мониторинг и цялостната периперативна грижа за тези болни. Центровете, които извършват такива процедури нямат достатъчен брой пациенти, за да може да се натрупа рутинна в работата и

емпиричен опит (Kolev et al., 2016). Проблем е и обезпечеността с медикаменти. В аптечната мрежа и българските лечебни заведения често не са налични или не са изобщо разрешени за употреба лекарствените препарати, включени в чуждестранните протоколи и препоръки (. Изпълнителна агенция по лекарствата, 2022). Разликите в обема и системите за мониториране, както и в използваните медикаменти възпрепятстват директното прилагане на чуждестранни практики от българските специалисти. Друго фактор, който не е за подценяване е високият коморбидитет и често ниската здравна култура на пациентите (. Национален статистически институт, 2021) в сравнение с тези в Западна Европа и САЩ (CDC, 2022; Eurostat, 2022).

Всичко изложено до тук определя необходимостта от локални проучвания в сферата с цел изготвяне на препоръки за периоперативна грижа и по-конкретно интраоперативен хемодинамичен контрол при пациенти подложени на лапароскопска адреналектомия под обща анестезия, съобразени с националните особености на здравната система и пациентите.

## 9. Критичен анализ на литературата.

Откриването на тумори на надбъбречната жлеза зачестява с развитието и достъпността на образната диагностика. Лечебно-диагностичният процес при пациенти с такава находка се осъществява от мултидисциплинарен екип, включващ хирурзи, рентгенолози, интернисти, патолози и анестезиолози. Всеки един от тях трябва да бъде детайлно запознат със спецификите на патологията. Затруднение се създава от факта, че се касае за хетерогенна група заболявания, често числящи се към редките болести, с различни патофизиологични и клинични изяви. Малкият брой пациенти от всяка подгрупа ограничава възможностите за натрупване на богат емпиричен опит от медицинските специалисти, както и провеждането на големи рандомизирани, контролирани проучвания и създаването на ясни алгоритми за поведение с висока научна и доказателствена стойност.

При показание за хирургично лечение, от съществено значение е да се определи хормоналната активност на тумора. Надбъбречната жлеза е чифтен орган с ендокринна функция. Анатомично и функционално се разделя на кора и медула като всяка от двете части продуцира различни хормони, влияещи върху метаболизма, хомеостазата и контрола на жизнените функции. Все още са обект на изследвания всички аспекти от действието на надбъбречните хормони. Доказано е обаче тяхното влияние върху сърдечно-съдовата система, а в случаите на хиперпродукция от туморната формация и увреждащ ефект.

Днес лапароскопската методика на извършване на адреналектомията се е превърнала в златен стандарт. Практиката е доказала, че въпреки специфичните особености на техниката, тя има по-добри резултати от отворената хирургия. Усъвършенстват се достъпите до жлезата и се правят опити за органосъхраняващи операции. Навлизането на роботизираната хирургия в ежедневната практика и повишената достъпност до апаратурата предполагат в бъдеще тя да измести лапароскопията като основен метод за извършване на адреналектомия.

Роботизирана или лапароскопска, адреналектомията се извършва под обща анестезия. Този тип хирургия е предизвикателство за анестезиологичните екипи, тъй като трябва да се вземат предвид всички метаболитни и патофизиологични рискове от хиперпродукцията на надбъбречни хормони. Най-голям диагностично-терапевтичен

проблем представлява поддържането на стабилна хемодинамика периперативно. Това е основна задача на анестезиолога при всяка анестезия, но в случаите с хормонално активни надбъбречни тумори има допълнителни съображения. Съвременните технологии предоставят широк набор от системи за наблюдение на хемодинамичните показатели. За ефективното им използване е необходимо да се познава методиката на изследване, възможните грешки и ограничения. Натрупването на клиничен опит от страна на медицинския персонал определя правилното интерпретиране на получените резултати. В световен мащаб продължават изследванията върху хемодинамичния мониторинг в търсене на съвършената техника, която да дава най-много, най-точна и достоверна информация при най-малка инвазивност и допълнителен риск за болния. Икономическата страна също е значим фактор, тъй като новите мониторинжни системи и консумативите към тях са скъпи, което ограничава тяхната широка приложимост. Резултатите от проучвания, базирани на нови технологии, трудно могат да бъдат директно имплементирани в ежедневната клинична практика.

Друга дискутабилна тема е дефинирането на хемодинамичната нестабилност, изразяваща се с хипо- и хипертония. В литературата не се откриват еднозначни определения за тези състояния, което затруднява сравняването и обобщаването на резултати от различните проучвания. Липсва единодушие и по въпроса за целевите стойности на хемодинамичните параметри, както и за техниките за постигането им. Използват се множество фармакологични средства с разнообразен механизъм на действие като никой не е утвърден като стандарт в интраоперативния хемодинамичен контрол, още по-малко при адреналектомия. Не е уточнена и взаимовръзката между хемодинамиката интраоперативно и постоперативните усложнения и изходът от лечението. Малко са авторите, които сравняват хемодинамиката при различните подгрупи тумори на НБЖ.

Както вече споменахме, на местно, както и на световно ниво, няма общоприети протоколи и препоръки за контрол на хемодинамиката по време на адреналектомия под обща анестезия. Липсват алгоритми и унифицирани стандарти при избора на мониторинжни системи и фармакологични средства, в които да са взети предвид специфичните характеристики на хормоналната хиперпродукция на туморите с надбъбречен произход. Малко са публикациите на български автори по темата за пациенти с тумори на НБЖ и оперативното им лечение. Публикуваните разработки върху анестезиологичните техники при лапароскопска адреналектомия са базирани на единични клинични случаи. Екипът ни не откри нито проспективни, рандомизирани, контролирани проучвания, нито ретроспективни, обсервационни такива във връзка с хемодинамичния контрол при тези операции от български автори. Това ни дава основание да смятаме, че темата е актуална и дисертационният труд е уникален по своята същност.



### III. Цел и задачи

Цел на нашето ретроспективно проучване е да установим разликите в хемодинамиката и използваните техники за контрол по време на обща анестезия за лапароскопска адреналектомия при различните тумори на надбъбречната жлеза.

За да осъществим посочената цел, си поставихме следните задачи:

1. Да идентифицираме и групираме извършените лапароскопски адреналектомии в УМБАЛ „Света Марина“ ЕАД, Варна, за периода от 01.01.2009г. до 31.12.2019г.
2. Да сравним демографските и клинични характеристики на пациентите в сформираните групи.
3. Да сравним хемодинамичните показатели в различните етапи от анестезията и хирургичната интервенция и хемодинамичната стабилност на пациентите между сформираните групи.
4. Да установим вида и сравним честотата на употреба на различните медикаменти и техники за хемодинамичен контрол, приложени на пациентите в сформираните групи.
5. Да сравним световната практика с нашия клиничен опит.

## IV. Материали и методи

### 1. Материали и дизайн на проучването.

Описаното проучване е ретроспективно, обсервационно, моноцентрично по своята същност. Извършено е от екип от Клиниката по анестезиология и интензивно лечение при УМБАЛ „Света Марина“ ЕАД, гр. Варна с главен изследовател - дисертанта. Проведено е в структурите на УМБАЛ „Света Марина“ ЕАД, гр. Варна. Обхваща извършените лапароскопски адреналектомии за период от 01.01.2009г. до 31.12.2019г.

Проучването е одобрено с решение на Комисията по етика на научните изследвания (КЕНИ) №89/19.12.2019г. при медицински университет “Проф. д-р Параскев Стоянов” - Варна (Приложение № 1).

**Обект** на проучването са пациенти с тумори на НБЖ, на които е извършена адреналектомия.

**Предмет** на проучването са хемодинамичните показатели и специфичният контрол на интраоперативната хемодинамика.

#### 1.1. Критерии за включване в проучването.

Екипът определи следните критерии за включване на пациенти в проучването:

- пациенти над 18 години;
- пациенти, хоспитализирани в УМБАЛ „Св. Марина“ ЕАД, подписали общоболничната Декларация за информирано съгласие и всички останали задължителни декларации (Приложения №2, 3, 4 и 5);
- пациенти, на които е извършена планова лапароскопска адреналектомия в периода 01.01.2009 -31.12.2019г.

#### 1.2. Критерии за изключване от проучването.

Екипът определи следните критерии за изключване на пациенти от проучването:

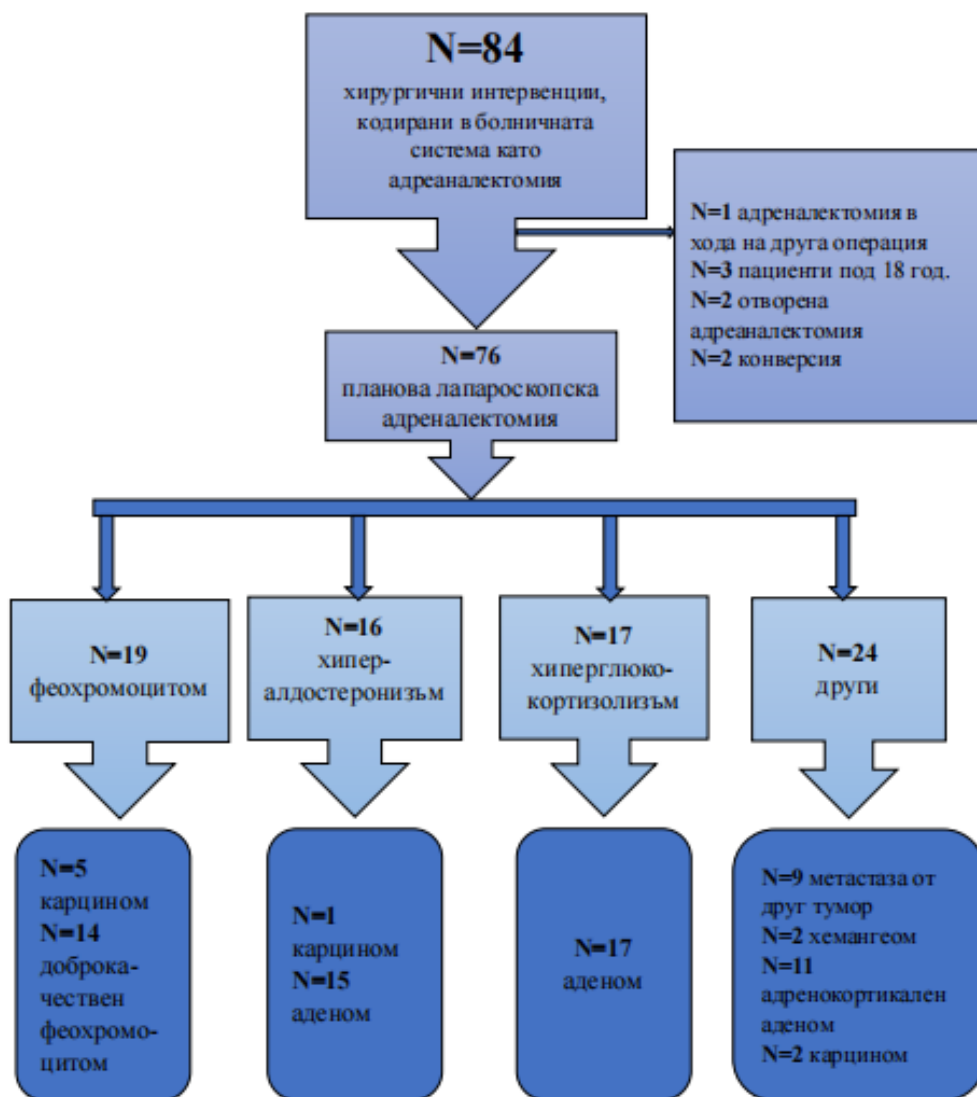
- лица под 18 години;
- пациенти, на които е извършена адреналектомия в хода на друга хирургична намеса;
- пациенти, при които е извършена отворена адреналектомия;
- пациенти, при които в хода на операцията се е наложила конверсия в отворена адреналектомия.

#### 1.3. Процес на подбор на обектите в проучването.

На Фигура 3 е представена схема на подбора на пациенти в проучването. След изричното писмено разрешение на Изпълнителния директор на УМБАЛ „Св. Марина“ ЕАД, от Отдел Статистика към лечебното заведение ни предоставиха списък с всички оперативни интервенции, кодирани в болничната система като адреналектомия, за периода на проучването (n=84). От Архива на болницата получихме съответно пълните

истории на заболяването на тези пациенти. При анализ на документите, случаите, които не отговаряха на критериите за включване бяха извадени от по-нататъшния анализ (n=8).

В крайното проучване са включени 76 оперативни интервенции. Обхванати са общо 70 пациенти, от които 6 са претърпели по две адреналектомии за изследвания период, съответно лява и дясна (3 с феохромоцитом и 3 с хиперглюкокортизолизъм) като всяка е включена като самостоятелен случай в проучването.



Фигура 3 Диаграма на процеса на подбор на обекти в проучването.

Пациентите, включени в проучването, са разделени в четири групи от клинична и функционална гледна точка, според техния предоперативен статус.

Група 1 феохромоцитом – пациенти с клинични и лабораторни данни за тумор от медулата на НБЖ и хиперпродукция на катехоламини (n=19).

Група 2 хипералдостеронизъм - пациенти с клинични и лабораторни данни за тумор от кората на НБЖ и хиперпродукция на алдостерон (n=16).

Група 3 хиперглюкокортизолизъм - пациенти с клинични и лабораторни данни за тумор от кората на НБЖ и хиперпродукция на кортизол (n=17).

Група 4 други – пациенти с образни данни за тумор на НБЖ, показан за адреналектомия, при които няма лабораторни и клинични данни за хиперпродукция на надбъбречни хормони (n=24).

#### 1.4. Използвани дефиниции.

Както вече беше уточнено, в обзора на литературните източници липсват общоприети дефиниции за някои понятия, свързани с хемодинамиката. Посочваме възприетите от нас определения за това конкретно проучване.

**Исходни стойности** – стойностите на САН, СрАН, ДАН и СЧ, измерени в операционната зала, 10 минути след премедикация с анксиолитик, преди увода в анестезия.

**Интраоперативна хипотония** – СрАН по-ниско или равно на 30% от изходното или регистриран епизод на СрАН по-ниско или равно на *65 mmHg*.

**Интраоперативна хипертония** – САН по-високо или равно на 30% от изходните стойности на съответните параметри или САН по-високо или равно на *160 mmHg*.

**Екстремна хипертония** – САН по-високо или равно на *200 mmHg*.

**Интраоперативна брадикардия** - СЧ по-ниска от *50 bpm*.

**Интраоперативна тахикардия** - СЧ по-висока от *100 bpm*.

**Хемодинамична нестабилност** – появата на поне един епизод на хипо- или хипертония и/или на бради-/тахикардия интраоперативно.

**Интраоперативни усложнения, свързани с хемодинамиката** – поява на различен от изходния ритъм (аритмия); поява на белези на миокардна исхемия на мониторната ЕКГ; данни за сърдечен арест.

## 2. Методи.

### 2.1. Документален метод.

За всички пациенти събрахме информация относно: демографските характеристики (пол и възраст); клиничните характеристики (тегло, придружаващи заболявания, класификация по ASA, антихипертензивна терапия, размер на тумора, предоперативна алфа-блокада, нива на надбъбречните хормони); показателите на хемодинамиката интраоперативно (САН, СрАН, ДАН и СЧ); техниките и медикаментите за контрола ѝ.

Всички данни от проучването са получени чрез обработка и анализ на информация от документални източници – пълна история на заболяването на всеки пациент; епикризи от пролежавания във връзка със заболяването; анестезиологични и реанимационни листи; оперативни протоколи; лабораторни, образни и хистологични резултати; журнали.

При обработката на материалите са спазени всички законови разпоредби във връзка със защитата на лични данни.

## 2.2. Клинични методи.

На всички пациенти е снета и документирана анамнеза за минали и хронични заболявания, приемана терапия, данни за алергия. Регистрирани са антропометричните данни – възраст, ръст, тегло. Извършван е многократно пред- и следоперативно стандартен, физикален, клиничен преглед, отразен в историята на заболяването. При необходимост пациентите са консултирани с различни специалисти – кардиолози, ендокринолози и други. На всички е извършено стандартно 12-канална ЕКГ.

Пациентите са преминали предоперативна анестезиологична консултация (Приложение № 3) и са оценени по Класификацията за физикалния статус на пациента на Американското общество по анестезиология (*American society of anaesthesiology, ASA*).

## 2.3. Образни методи.

Образните методи, използвани за диагностика и проследяване най-често включват компютърна томография (КТ) на коремна кухина и малък таз; при необходимост КТ на други зони и/или ядрено-магнитен резонанс (ЯМР); рентгенография на гръдна клетка; трансторакална ехокардиография; ехография на щитовидна жлеза, коремна кухина и други зони по необходимост. По клинична преценка на част от пациентите е извършена селективна катетеризация на надбъбречните вени под рентгенов контрол.

## 2.4. Лабораторни методи.

Извършени са пред- и постоперативно стандартни кръвни изследвания (ПКК, биохимични проби, коагулационен статус, КГА), уринен анализ и специфични изследвания за хормонална активност на тумора.

В съгласие с диагностичния алгоритъм на българското дружество по ендокринология биохимичните изследвания започват с определяне на свободни уринни метанефрини или фракционирани плазмени метанефрини (Борисова, 2019). При пациенти със стойност на плазмените метанефрини трикратно увеличени над горната референтна граница се приема за категорична диагнозата феохромоцитом. При тези с двукратно увеличение диагнозата се приема въз основа на клиниколабораторни и образни методи (Lenders et al., 2014).

Следваща стъпка в диагностичния алгоритъм е изследване на отношението алдостерон/ренин на фона на спазени преданалитични условия. Алдостеронът е изследван в *pmol/l*, а ренинът като директна ренинова концентрация в *uIU/ml*. При положително съотношение алдостерон/ренин ( $>80$ ) диагнозата синдром на Кон се приема за вероятна. Категорично се доказва с потвърдителен тест (Funder et al., 2016).

Диагнозата синдром на Кушинг е поставена въз основа на кортизоловия ритъм (серумен кортизол в 8:00ч. и 23ч.), свободен уринен кортизол в 24ч. урина, супресионен тест с *1mg Dexamethason* (експресен), двудневен (48ч.) супресионен тест с *2 mg/24h Dexamethasone* (малък). При експресния и малкия супресионни тестове с *Dexamethasone* е приета прагова стойност от *50 nmol/l* сутрешен серумен кортизол (Nieman et al., 2008). Ниво на АКТХ се използва за отдиференциране на АКТХ-зависимите от АКТХ независимите форми на синдром на Кушинг.

При клинични данни за миокардна исхемия са изследвани допълнително сърдечни ензими (тропонин, КК, КК-МВ).

Всички изследвания са извършени в лицензирани лаборатории с изправна апаратура и са отразени в медицинската документация с референтните граници за конкретната методика.

## 2.5. Терапевтични методи.

### 2.5.1. Хирургична техника.

Лапароскопската адреналектомия при всички пациенти е извършена от екип на една и съща хирургична клиника по една и съща методика. Лапароскопската апаратура е представена на Фигура 4.



Фигура 4 Лапароскопска апаратура.



Фигура 5 Позициониране на пациента.



Използван е латерален трансперитонеален достъп, а позиционирането на пациента по време на операцията е демонстрирано на Фигура 5. След щателно почистване на оперативното поле, чрез игла тип *Veress* е инсуфлиран въглероден диоксид и е създаден пневмоперитонеум. Интраабдоминалното налягане е поддържано *12 mmHg*. Пациентът е в странично декубитално положение като резецираната жлеза е от независимата страна. Хирургичната маса е пречупена в средата, за да се улесни достъпа до НБЖ. Чрез последователна дисекция са отпрепарирани хранещите съдове и са лигирани посредством метални клипси и хемолог. При всички пациенти е извършена радикална адреналектомия. Поставен е един контактен дренаж.

## 2.5.2. Анестезиологични техники.

### 2.5.2.1. Предоперативен период.

Всички включени в проучването лапароскопски адреналектомии са планови. Пациентите са предварително диагностицирани и размерите, отношението към други органи и хормоналната активност на тумора са уточнени. Извършена е предоперативна подготовка и всички отклонения от нормалния статус са оптимално коригирани.

Специфична за адреналектомиите е подготовката с алфа-блокери. По преценка на екип от ендокринолози, анестезиолози и хирурзи, част от пациентите приемат *Prazosine* по схема за различен период от време. Непосредствено предоперативно адекватната алфа-блокада се оценява според наличието на нормотензия, нормални комплекси на ЕКГ, ритмичната сърдечна дейност, лек ортостатизъм, назална конгестия. Използва се двукратен прием с постепенно покачване на дозата с *0,5 mg* до максимум *16 mg/24h* (средно *4-6 mg/24h*).

Деня преди операцията на всички пациенти е поставен централен венозен катетър във вътрешната югуларна вена (лява или дясна според анатомията). Катетеризацията е извършена в операционна зала, под локална инфилтративна анестезия с *Lidocaine 1%* при стандартен мониторинг като са спазени всички правила за асептика и антисептика. Използвана е техника по *Seldinger* под ултразвуков контрол, както е демонстрирано на Фигура 6.

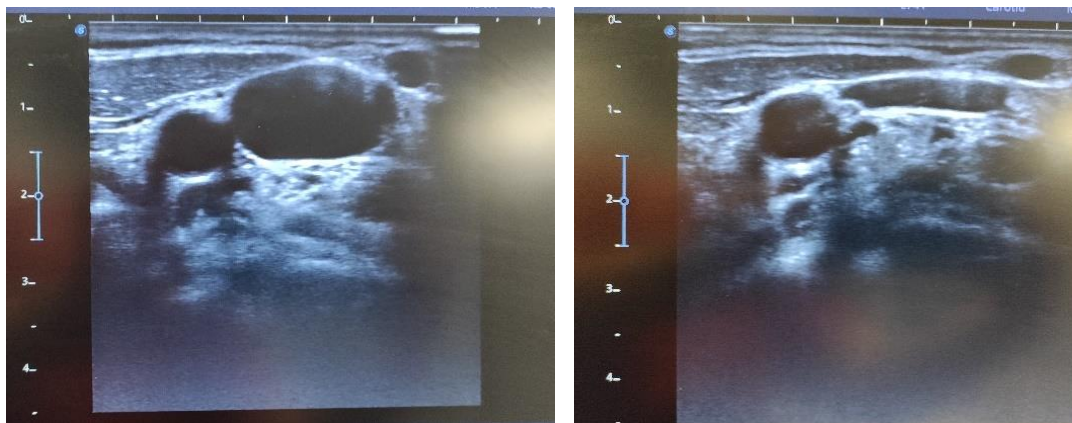


А. Ехограф.



Б. Сет за поставяне на ЦВК.

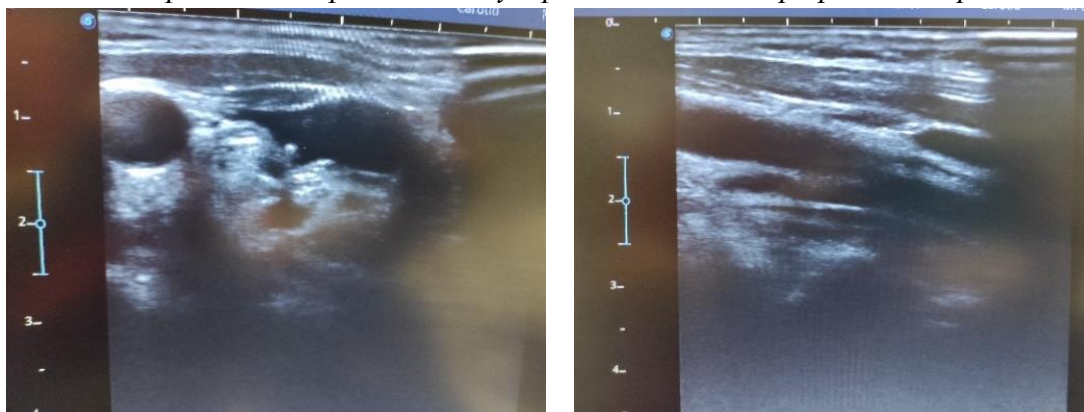




*В. Вътрешна югуларна вена – ехографски образ.*



*Г. Локализиране на вътрешната югуларна вена под ехографски контрол.*



*Д. Ехографски образ на метален водач – напречен и надлъжен срез.*

*Фигура 6 Канюлиране на вътрешната югуларна вена.*

На част от пациентите, по преценка на екипа, в деня преди операцията е поставен и епидурален катетър, заедно с ЦВП. Катетърът е поставен в хоризонтално, странично положение на пациента, под локална инфилтративна анестезия с *Lidocaine 1%*, на ниво *Th10-Th11* при спазване на правилата за асептика и антисептика. За верифициране на позицията са извършени аспирационна и проба с болус *Lidocaine 2% 4ml* непосредствено след поставянето и *20 min* преди анестезията.

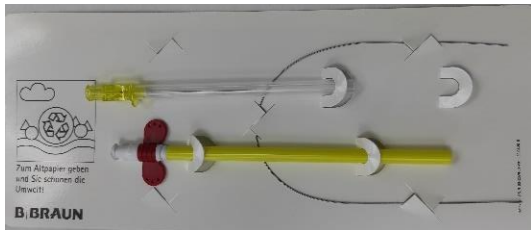
Всички пациенти са гладували предоперативно 6 часа за твърди храни, 4 часа за небистри течности и 2 часа за бистри течности, за да се намали риска от аспирация. Тези, които са приемали алфа-блокери, получават последната си доза в 06:00 часа сутринта в

деня на операцията. Ако са приемали бета-блокери, приемат и половината от обичайната си сутрешна доза.

Анксиолиза по преценка се извършва вечерта преди операцията с орални бензодиазепини, а на всички пациенти при постъпване в операционната зала се прилагат *Midazolam 2 mg* и *Fentanyl 50 mcg* интравенозно.

Извършва се преоксигенация с газова смес с  $FiO_2 1.0$  през лицева маска с поток 6-8 l/min за три минути.

След премедикацията в операционна зала, при спазване на стерилност, в радиалната артерия се поставя артериална канюла за измерване на инвазивно кръвно налягане. Използва се специален, еднократен сет и канюлата се поставя по метода на *Seldinger* (Фигура 7). Преди убождането се извършва тест на *Allen* за оценка на артериалния кръвоток към дланта. Артериалната линия се поставя на зависимата ръка, която по време на операцията е отведена на 90° в равнината на операционната маса върху специална поставка.



А. Сет за канюлиране на радиална артерия.



Б. Позициониране на ръката.



В. Локализиране на радиалната артерия.



Г. Поставяне на метален водач.



Д. Канюлиране на артерията по водача.

Фигура 7 Поставяне на катетър в радиалната артерия.

## 2.5.2.2. Интраоперативен период.

### 2.5.2.2.1. Увод и поддържане на анестезията.

Всички адреналектомии са извършени под обща, интубационна анестезия без или в комбинация с епидурална аналгезия.

При всички пациенти е извършен венозен увод с *Propofol* (n=71), *Etomidat* (n=3) или *Thiopental* (n=2). Обезболяването за интубацията е осъществено с *Fentanyl* 2 mcg/kg. Мускулната релаксация е постигната с *Rocuronium* 0,6 mg/kg (n=57) или *Succinylcholine* 1 mg/kg (n=19). Всички пациенти са интубирани чрез директна ларингоскопия. В документацията не се откриват данни за пациенти, подложени на адреналектомия, при които да се е наложила фибробронхоскопска интубация или използването на други техники от протокола за трудна интубация.

След успешна ендотрахеална интубация, всички пациенти са подложени на изкуствена белодробна вентилация с анестезиологичен апарат. Използван е режим на обдишване по налягане (от англ. *pressure control ventilation, PCV*). Честотата и налягането на обдишване са коригирани според *EtCO<sub>2</sub>* за поддържане на стойности 30 – 40 mmHg, без да надхвърлят допустимо безопасните. Фракцията на кислорода в дихателната смес (*FiO<sub>2</sub>*) е определена според *SpO<sub>2</sub>* до стойност 98-100%. В документацията липсват по-подробни данни за достигнатите пикови налягания, използването на *PEEP* и други характеристики на вентилацията.

При всички пациенти след увода в анестезия, при спазване на стерилност, е поставен уретрален катетър.

Анестезията е поддържана с инхалаторен халогенен анестетик - *Isoflurane* (n=29) и *Sevoflurane* (n=42), в по-голямата част от случаите. Дълбочината е мониторирана чрез стойностите на *MAC* в граници от 0,9 до 1,3, съобразено с възрастта на пациента. Само в пет от случаите е използвана продължителна инфузия с *Propofol*, като дълбочината е контролирана с *BIS* между 40 и 60. Мускулна релаксация е постигната чрез недеполяризиращи невромускулни блокери в болус дози или постоянна инфузия – *Rocuronium* (n=57), *Atracurium* (n=4) и *Pipercuronium* (n=15), а контролът е осъществен според промяната в наляганията на обдишване и интраабдоминалното налягане. Обезболяването при всички пациенти е извършено с болусни дози *Fentanyl* според хемодинамичните показатели.

В допълнение към общата анестезия, част от пациентите са получили и епидурално обезболяване (n=12). Използвани са два разтвора за постоянна инфузия: 2% *Levobupivacaine/Fentanyl* (n=7) и 2% *Ropivacaine/Fentanyl* (n=5). В документацията липсва информация за продължителността на инфузията и конкретния дозов режим.

Всички пациенти след края на операцията, при възстановено съзнание и ефективно, спонтанно дишане, са екстубирани и преведени в Клиника по анестезиология и интензивно лечение (КАИЛ). Пролежаването в реанимация е за минимум 24 часа с оглед по-детайлното наблюдение и стриктен контрол на хемодинамиката в ранния постоперативен период.

Анестезиите са осъществени от различни анестезиологични екипи, като във всеки има поне един лекар с придобита специалност Анестезиология и интензивно лечение.



### 2.5.2.2.2. Техники за общ и хемодинамичен мониторинг.

Всички пациенти са анестезирани и мониторирани с анестезионните апарати и пациентски монитори като точните модели са били различни в зависимост от периода и операционната зала, в която е извършвана адреналектомията (Фигура 8 и 9).



Фигура 8 Мониторинг на вентилацията.



Фигура 9 Анестезиологичен апарат.

Както вече споменахме, при всички са мониторирани параметрите на вентилация (пиково и средно налягане, *PEEP*, обем и честота на обдишване, *EtCO<sub>2</sub>*, *FiO<sub>2</sub>* във вдишаната и издишаната смес, *SpO<sub>2</sub>* и др.) (Фигура 8), дълбочината на анестезията (фракция на вдишания и издишания анестетик, *MAC*, *BIS*) и нивото на невромускулния блок (по индиректни показатели).

На пациентите, подложени на адреналектомия в нашето лечебно заведение се извършва основен хемодинамичен мониторинг - пулсоксиметрия, стандартна мониторна 3-канална ЕКГ, брахиален маншет за автоматично, неинвазивно измерване на кръвното налягане по осцилометричен метод (Фигура 10). Маншетът се поставя на независимата ръка, която по време на операцията е отведена над главата на пациента на специална стойка. Неинвазивната техника на следене на кръвното налягане отчита стойностите интермитентно (на интервал от 3-5 min) и се използва за сравнение с отчетените от артериалната канюла.



А. Пациентски монитор.



Б. Калибриране на трансдюсерите.

Фигура 10 Хемодинамичен мониторинг.

Кръвното налягане се измерва и инвазивно, непрекъснато чрез артериална канюла, поставена по описания по-горе начин (т. 2.5.2.2.1). Трансдюсерът се фиксира на нивото на сърцето на пациента и се калибрира при всяка промяна в позицията. Въпреки че този метод позволява директното измерване на САН, ДАН и СрАН с всеки удар на сърцето, в анестезиологичните листи са попълнени само САН и ДАН. По тази причина, посочените в нашето проучване стойности на СрАН са изчислени по формулата  $СрАН = (2 \times ДАН + САН) / 3$ . Всички стойности са отразени в документацията на интервали от 5 min с точност до 5 mmHg.

Сърдечната честота е мониторирана по три метода: чрез гръдни електроди на мониторна ЕКГ, чрез пулсоксиметъра и чрез артериалната крива. В документите са регистрирани стойностите от ЕКГ на интервал от 5 min с точност до 5 удара в минути. Използваните мониторни системи имат автоматичен анализ на ST-сегмента.

Въпреки че, всички пациенти имат поставен ЦВП, централно венозно налягане е регистрирано в документите само при 5 от случаите. По тази причина този показател не е включен в настоящото проучване.

При всички пациенти е проследена и регистрирана диурезата като общо количество от поставянето на уретралния катетър непосредствено след интубацията до постъпването в КАИЛ. Посочените стойности на часовата диуреза са изчислени по формулата: обща диуреза [ml]/ тегло [kg]/ продължителност на анестезията от интубацията до екстубацията [h].

Не са използвани директни измервания на ударния и минутния обем на сърцето, пълнещите налягания, оценка на контрактилната функция, изчисляване на периферното съдово съпротивление, обективни методи за оценка на вътресъдовия обем и отговора на инфузионна терапия.

### 2.5.2.2.3. Техники за хемодинамичен контрол.

За контрол на вариациите в хемодинамичните показатели са използвани различни техники.

Промяна в дълбочината на анестезията е приложена като метод за контрол на кръвното налягане, но стойностите на съответните мониторни показатели (MAC, BIS) са отразени в анестезиологичния лист на различни големи интервали (от 10 до 60 min), които не отразяват точно динамичните промени интраоперативно. По тази причина техниката не е разгледана в настоящото проучване.

Отразено е общото количество инфузирани кристалоидни и колоидни разтвори от постъпването в операционната зала, до превеждането в КАИЛ. Скоростта на инфузия според теглото на пациента е изчислена по формулата: общо количество разтвор (кристалоиден или колоиден) [ml]/ тегло [kg]/ продължителност на анестезията от интубацията до екстубацията [h].

При регистрирана хипертония са използвани вазодилататори в продължителна инфузия: *Glyceryl trinitrate 1 mg/ml* и *Nitroprusside sodium 1 mg/ml* (спазен е специфичният начин на приложение в тъмни спринцовки и лайтунги).

При хипертония в комбинация с тахикардия е използван *Metoprolol* венозно в болус дози. *Lidocaine 1mg/kg* болус и *Amiodaron* в инфузия са използвани при появата на хемодинамично значими аритмии.

Тъй като тахикардията и хипертонията са белези и на недостатъчност на обезболяването, опиатната консумация интраоперативно също е изследвана, както и употребата на епидурална аналгезия.

В случаите, при които е използван *Magnesium sulfate* венозно, той е прилаган в началото на оперативната интервенция като превенция на хемодинамичната нестабилност, в доза *400 mg* бавна капкова инфузия.

При регистрирана хипотония са използвани: *Ephedrine* в покачващи се болус дози; продължителна инфузия с *Dopamine 4000 mcg/ml* и/или *Norepinephrine 80 mcg/ml* с титриране на дозата; *Epinephrine 2,5 mcg/ml* в болусни дози при екстремна, рефрактерна хипотония.

### 2.5.2.3. Постоперативен период.

Всички пациенти след лапароскопска адреналектомия са преведени за интензивно наблюдение и лечение в КАИЛ за минимален период от 24 часа. По време на пролежаването са мониторираны непрекъснато жизнените показатели и всички отклонения са регистрирани в реанимационен лист и декурзуси в историята на заболяването. Проведени са постоперативни кръвни изследвания (ПКК, биохимия, КГА и други по преценка).

### 2.6. Патологоанатомични методи.

Всички резекционни материали са подложени на хистологична оценка и патолого-анатомичен анализ. Няма разминаване между предоперативно установените по клинични и лабораторни данни диагноза и хистологичния резултат постоперативно при пациентите, включени в това проучване.

### 2.7. Статистически методи.

Статистическият анализ на данните е извършен чрез софтуерния продукт на *IBM SPSS ver. 26*. Измерваните показатели са представени като средна аритметична стойност (*mean*) ± стандартно отклонение (*SD*) – вариационен анализ. Алтернативен анализ е приложен на качествените променливи.

Сравненията в параметричните данни между четирите групи е извършено чрез тест *One way ANOVA*, а при установено различие конкретните групи са идентифицирани чрез *Post-hoc test* на *Tukey*. При номинални и категорични променливи, сравненията са извършени чрез тест на *Kruskal-Wallis*.

*T-test* на *Student* е приложен при сравнението на независими, непрекъснати променливи между две групи. Категоричните променливи са сравнени чрез *Chi square test*, *Fisher's exact test* и *Mann-Whitney U test* между две групи.

Корелационни анализи са използвани за установяване на връзка между променливи.

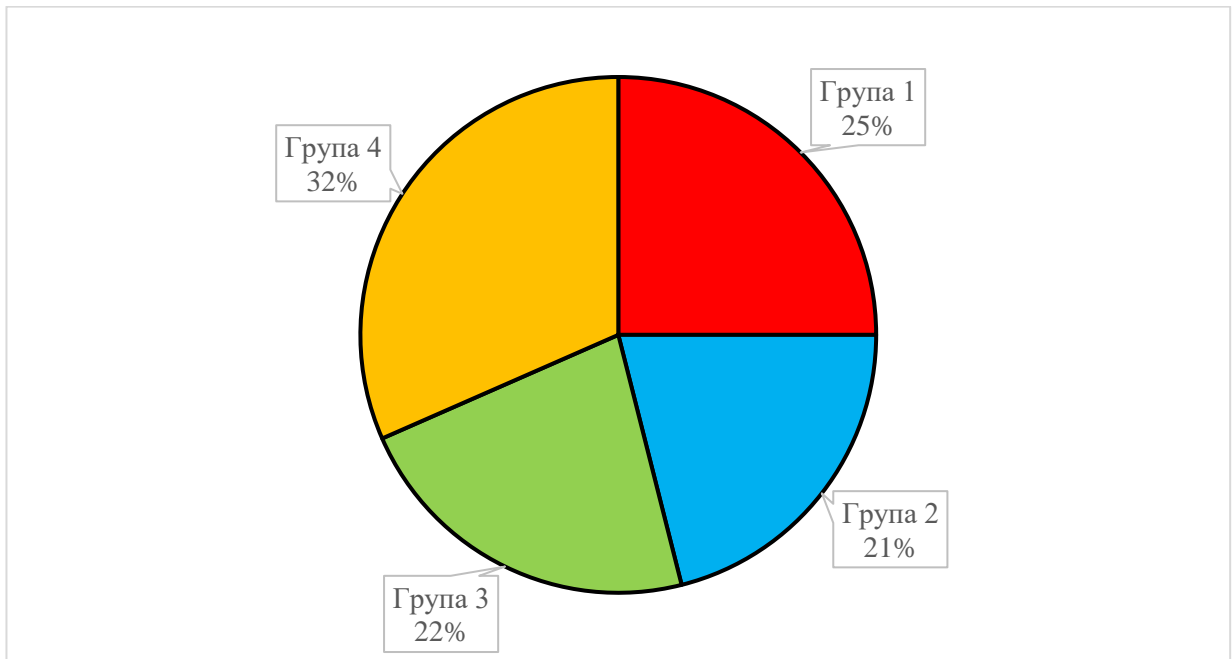
Статистическа значимост е приета при  $p \leq 0,05$ .

За графично представяне на резултатите е използван софтуерния продукт *Microsoft Office Excel 2019*.

## V. Резултати и обсъждане

### 1. Демографски и клинични характеристики.

Проучването обхваща 76 планови лапароскопски адреналектомии, извършени в УМБАЛ „Света Марина“ ЕАД, Варна за периода от 01.01.2009г. до 31.12.2019г. Разделени са в четири групи според хормоналната активност на тумора. Група 1 включва пациенти с клинични и лабораторни данни за феохромоцитом (n=19, 25%); Група 2 - за хипералдостеронизъм (n=16, 21,05%); Група 3 – за хиперглюкокортизолизъм (n=17, 22,37%); а Група 4 – други пациенти, без данни за хормонална активност (n=24, 31,58%). Разпределението по групи е представено графично на Фигура 11.



Фигура 11 Разпределение по групи.

Честотата на феохромоцитомите сред пациентите, диагностицирани с тумор на НБЖ е 1% според *Ebbehoj* и съавтори, докато *Chuan-yu* и неговият колектив съобщават за 6%, но при хирургично лекуваните. Нашите резултати са сходни с тези на *Zahir* и съавтори, в чието проучване 64% от адреналектомираните пациенти са били с функционално активни тумори, а 25% от тях са били феохромоцитоми. Ние също установяваме, че сред хормонално активните тумори (n=52, 68%), най-голям процент са феохромоцитомите (n=19, 25%). *Al-Thani* и колектив посочват, че 53% от случаите в тяхното проучване са хормонпродуциращи, но в извадка им 67% от формациите са открити случайно. Голяма американска група в проучване върху 653 лапароскопски адреналектомии описва най-висок процент на алдостерон-продуциращите тумори (33,5%). На второ място поставят катехоламинсекретиращите тумори (29,7%), а най-малко са пациентите със синдром на *Кушинг* (15,6%) (*Chen et al.*, 2018).

Процентното съотношение между различните групи тумори в литературните източници варира според начина на поставяне на диагнозата, дали става въпрос за популация, лекувана консервативно или хирургично, размера на извадката, както и



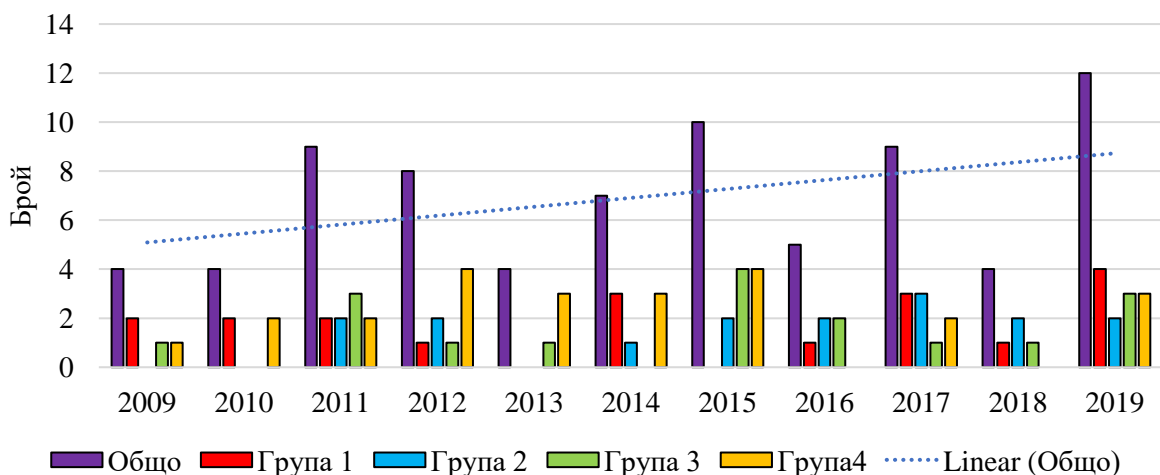
периода на изследване (Al-Thani et al., 2022; Chuan-yu et al., 2014; Ebbelohj et al., 2020; Zahir et al., 2015).

Тъй като проучването е ретроспективно, в Таблица 6 сме посочили как са разпределени включените в проучването хирургични интервенции по групи и общо във времето.

	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	Общо
<b>Общо</b>	4	4	9	8	4	7	10	5	9	4	12	76
<b>Група 1</b>	2	2	2	1	0	3	0	1	3	1	4	19
<b>Група 2</b>	0	0	2	2	0	1	2	2	3	2	2	16
<b>Група 3</b>	1	0	3	1	1	0	4	2	1	1	3	17
<b>Група 4</b>	1	2	2	4	3	3	4	0	2	0	3	24

Таблица 6 Разпределение в годините.

Фигура 12 илюстрира същото това разпределение.



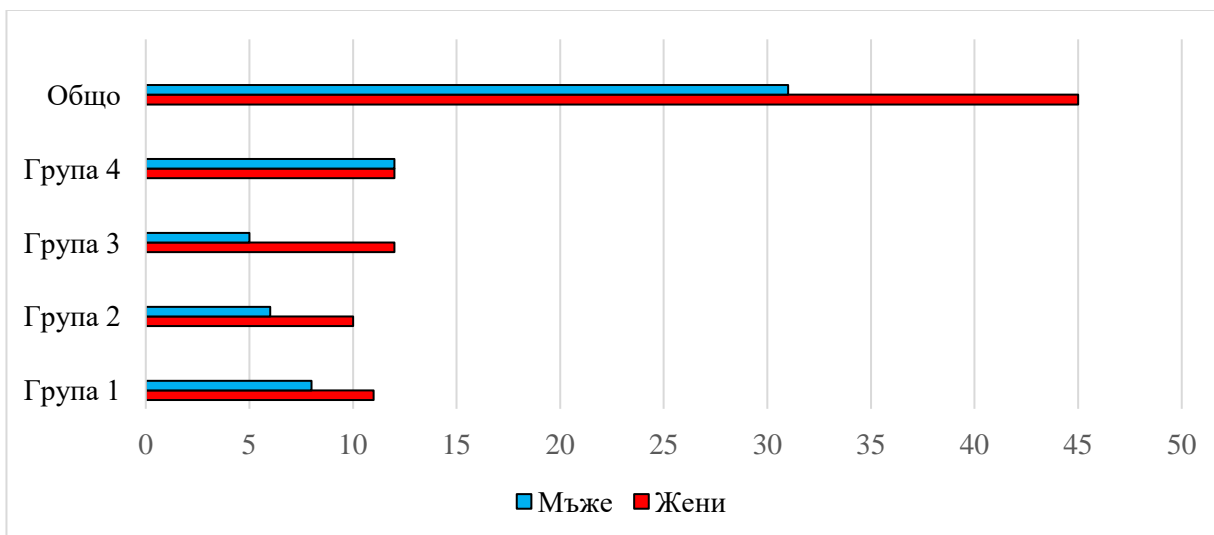
Фигура 12 Разпределение в годините.

От Фигура 12 се вижда ясно, че общият брой на случаите се покачва в годините. Не може да се определи такава тенденция за отделните групи. За изследвания период в нашия център на година са извършвани средно по 7 (SD=2,88) резекции на НБЖ. Най-много адреналектомии са извършени през 2019 година (n=12, 15,79%). Най-ниският брой операции за година е 4 (5,26%) като толкова са били през 2009, 2010, 2013 и 2018 година. Не открихме актуални публикации на български автори, за да можем да сравним обема на работа в нашето лечебно заведение с другите центрове, които извършват лапароскопска адреналектомия у нас.

От всички включени в проучването пациенти 45 (59,2%) са жени, а 31 (40,8%) са мъже. Разпределението по пол в отделните групи е представено в Таблица 7 и графично на Фигура 13.

Пол	Група 1		Група 2		Група 3		Група 4		Общо	
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
Жени	11	57,9	10	62,5	12	70,6	12	50	45	59,2
Мъже	8	42,1	6	37,5	5	29,4	12	50	31	40,8
Общо	19	100	16	100	17	100	24	100	76	100

Таблица 7 Разпределение по пол в различните групи.



Фигура 13 Разпределение по пол в различните групи.

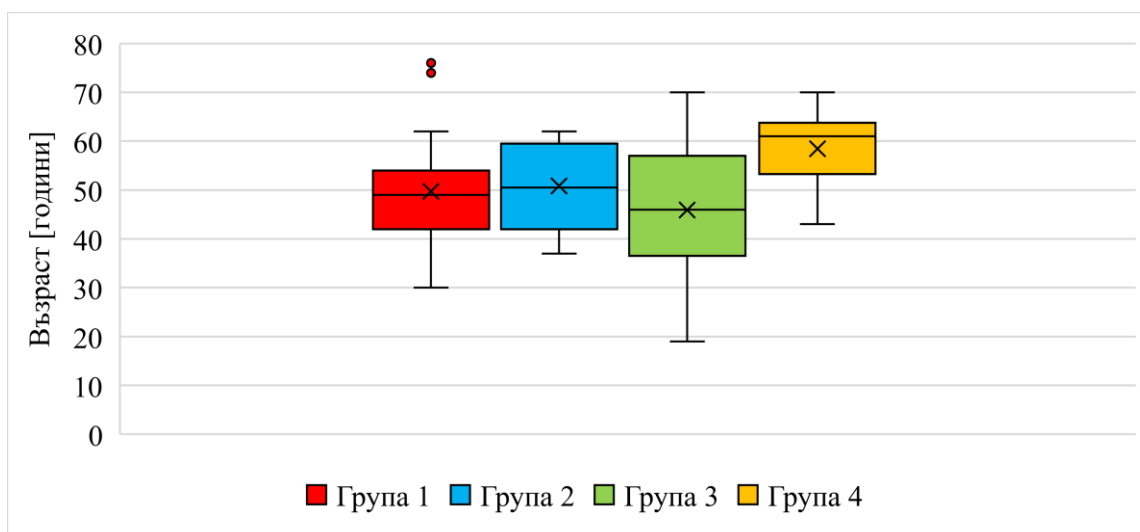
Забелязва се ясно, че женският пол превалява в общата извадка ( $n=45$ , 59,2%) и в отделните групи ( $n=11$ , 57,9%;  $n=10$ , 62,5%;  $n=12$ , 70,6%). Изключение прави Група 4, където мъжете и жени са разпределени по равно ( $n=12$ , 50%). По-голямата честота на туморите на НБЖ при женския пол, регистрирана в нашето проучване, не е статистически значима ( $\chi^2(3)=1,84$ ,  $p=0,606$ ). Въпреки факта, че много автори отчитат по-висока честота на женския пол в своите извадки, никой не намира статистическа значимост по отношение на хемодинамиката и изхода от операцията (Brunaud et al., 2014; Chen et al., 2018; Gaujoux et al., 2016; Livingstone et al., 2015; Thompson et al., 2019).

Възрастта е друг параметър, който проследихме. В Таблица 8 са представени възрастовите характеристики на извадката в нашето проучване.

Възраст [години]	Група 1	Група 2	Група 3	Група 4	Общо
<i>N</i>	19	16	17	24	76
<i>Mean</i>	49,74	50,81	45,94	58,64	51,87
<i>SD</i>	11,440	8,924	14,724	7,616	11,603
<i>Range</i>	46	25	51	27	57
<i>Min</i>	30	37	19	43	19
<i>Max</i>	76	62	70	70	76

Таблица 8 Разпределение по възраст.

Графично тези данни са изобразени на Фигура 14.



Фигура 14 Разпределение по възраст.

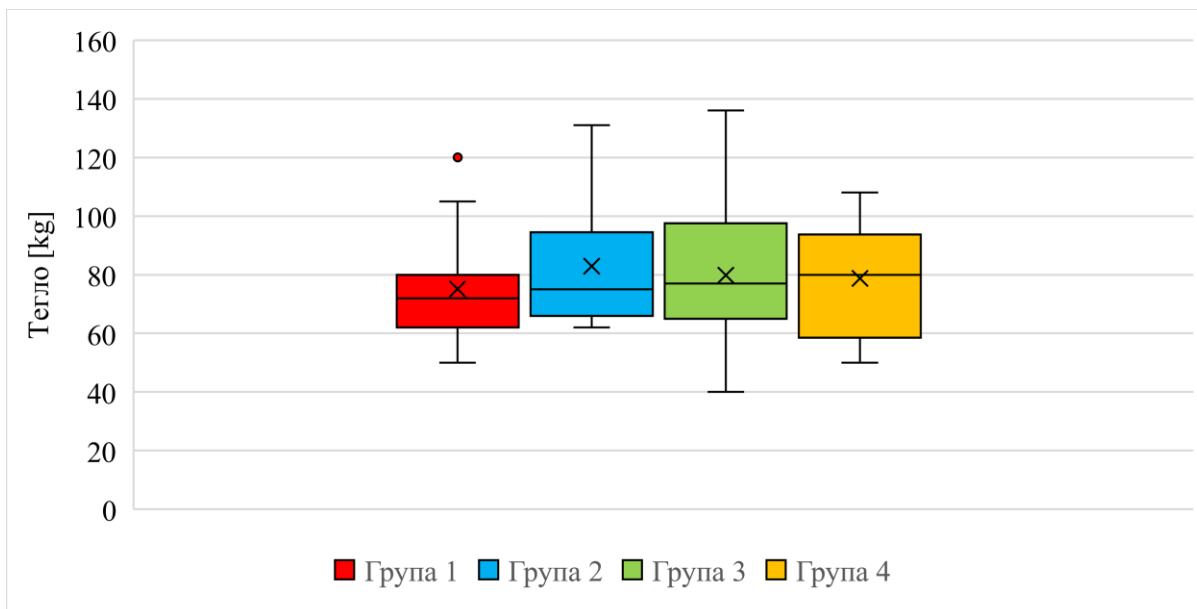
Средната възраст на пациентите е  $51,87 \pm 11,6$  години. Най-ниска е средната възраст в Група 3 (45,94 години), но стандартното отклонение е най-голямо ( $SD=14,72$ ). Най-младият пациент също е в Група 3 (19 години), а най-възрастният (76 години) е в Група 1. Възрастта варира най-малко в Групи 2 и 4, съответно  $SD$  е 25 и 27. Установената от нас средна възраст на пациентите съвпада с обявената от други автори (Chen et al., 2018; Nizamoglu et al., 2011; Pan et al., 2015). Включените в Група 4 пациенти са статистически значимо по-възрастни от тези в Групи 1 и 3 ( $T\text{-HSD}=-8,721$ ,  $p=0,045$ ;  $T\text{-HSD}=-12,517$ ,  $p=0,003$ ). Пациентите в останалите групи не се различават по възраст. По-високата възраст в Група 4 може да се обясни с факта, че 45,83% ( $n=11$ ) след хистологичната оценка на резекционния материал са диагностицирани с тумор от друг произход ( $n=2$ , 8,3%) или метастаза от неопластичен процес с друга локализация ( $n=9$ , 37,5%).

За хормонално активните тумори на НБЖ е характерна относително по-ранната възраст на диагностициране в сравнение с неактивните или с неоплазми с друга локализация.

От медицинската документация събрахме данни за абсолютното тегло на пациентите, които са обобщени в Таблица 9 и графично представени на Фигура 15

Тегло [kg]	Група 1	Група 2	Група 3	Група 4	Общо
N	19	16	17	24	76
Mean	75.16	82.88	79.82	78.79	78.97
SD	19.201	21.049	25.026	18.214	20.483
Range	70	69	96	58	96
Min	50	62	40	50	40
Max	120	131	136	108	136

Таблица 9 Разпределение според теглото.



Фигура 15 Разпределение според теглото.

Средното телесно тегло на общата извадка е  $78,97 \pm 20,48$  kg. Пациентът с най-високо тегло (136 kg) е в Група 3. Пациентът с най-ниско тегло (40 kg) също е в тази група. Класическият симптомокомплекс на хиперглюкокортизолизма включва центрипетален тип затлъстяване и нарушен метаболизъм на въглехидратите. Въпреки това, с най-високо средно тегло са пациентите от Група 2 ( $82,88 \pm 21,05$  kg). Няма статистически значима разлика в телесното тегло на пациентите между четирите групи ( $F(3)=0,414$ ,  $p=0,744$ ).

Въпреки относително младата възраст на пациентите в проучването ( $51,87 \pm 11,6$ ), извадката се характеризира със значителен коморбидитет. Относителната честота на най-често срещаните придружаващи заболявания е представена в Таблица 10.

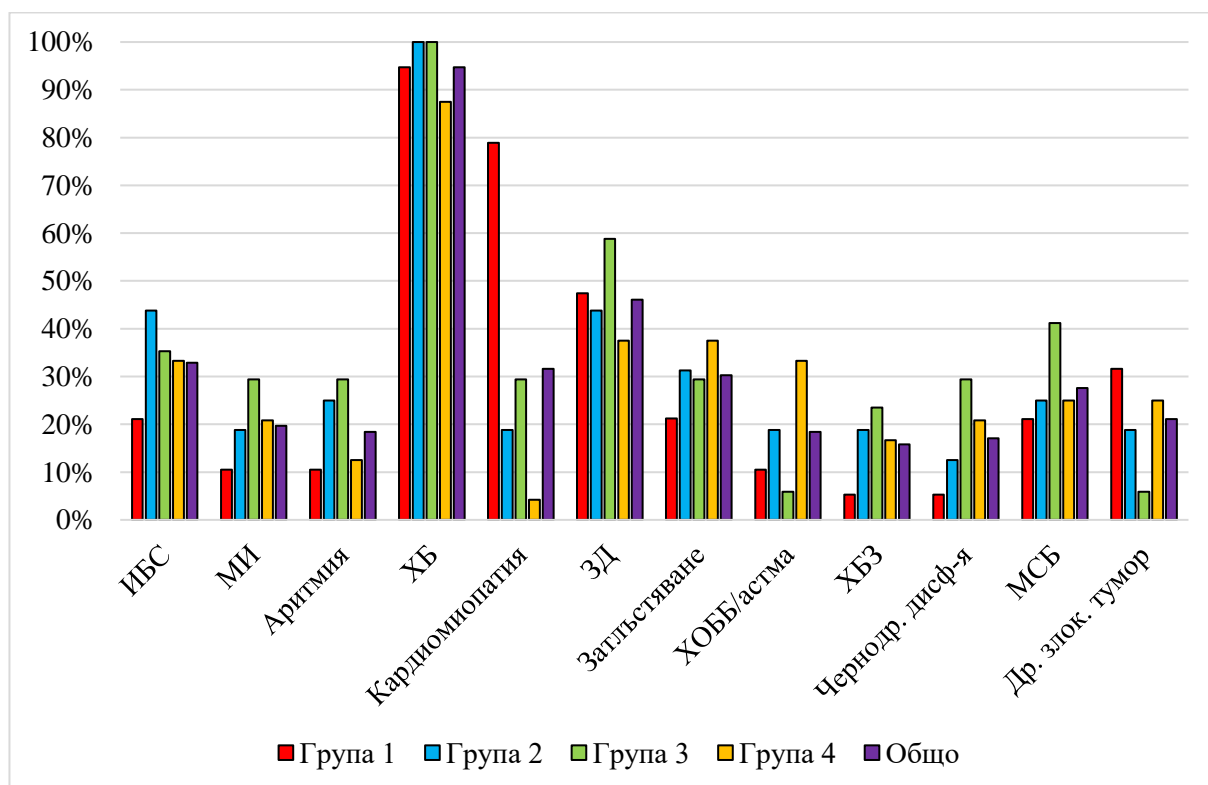
Заболявания	Група 1		Група 2		Група 3		Група 4		Общо	
	N	%	N	%	n	%	n	%	n	%
<b>ИБС</b>	4	21,1	7	43,8	6	35,3	8	33,3	25	32,9
<b>МИ</b>	2	10,5	3	18,8	5	29,4	5	20,8	15	19,7
<b>Аритмия</b>	2	10,5	4	25,0	5	29,4	3	12,5	14	18,4
<b>ХБ</b>	18	94,7	16	100,0	17	100,0	21	87,5	72	94,7
<b>Кардиомиопатия</b>	15	78,9	3	18,8	5	29,4	1	4,2	24	31,6
<b>ЗД</b>	9	47,4	7	43,8	10	58,8	9	37,5	35	46,1
<b>Затлъстяване</b>	4	21,2	5	31,3	5	29,4	9	37,5	23	30,3
<b>ХОББ/астма</b>	2	10,5	3	18,8	1	5,9	8	33,3	14	18,4
<b>ХБЗ</b>	1	5,3	3	18,8	4	23,5	4	16,7	12	15,8
<b>Чернодробна дисфункция</b>	1	5,3	2	12,5	5	29,4	5	20,8	13	17,1
<b>МСБ</b>	4	21,1	4	25,0	7	41,2	6	25,0	21	27,6
<b>Друг злокачествен тумор</b>	6	31,6	3	18,8	1	5,9	6	25,0	16	21,1

Таблица 10 Разпределение според придружаващите заболявания.

Само двама (2,63%) от всички включени в проучването пациенти не съобщават за друго придружаващо заболяване, освен индикацията за адреналектомията. Това са по един пациент от Групи 1 и 4. Най-голям е относителният дял на хипертоничната болест (n=72, 94,7%) като тя се откроява като най-често срещаното придружаващо заболяване и в отделните групи. В Група 1 94,7% (n=18) от пациентите са диагностицирани с хипертония предоперативно, в Групи 2 и 3 - 100% (съответно n=16 и n=17), а в Група 4 - 87,5% (n=21). Тези резултати отговарят на патофизиологичните ефекти на хиперпродукцията на надбъбречни хормони. На второ място в общата извадка е захарният диабет 46,1% (n=35), последван от ИБС 32,9% (n=25), кардиомиопатията 31,6% (n=24) и затлъстяването 30,3% (n=23).

Как са разпределени в процентно отношение изследваните хронични заболявания в различните групи и в общата съвкупност на проучването е графично представено на Фигура 16.

Впечатление прави статистически значимо по-високият процент кардиомиопатии, регистрирани в Група 1 (n=15, 78,9%), в сравнение с общата извадка (n=24, 31,6%), както и с всяка от останалите групи (n=3, 18,8%; n=5, 29,4%; n=1, 4,2%). Въпреки описаните ефекти от свръхпродукцията на корови хормони върху миокарда (Frustaci et al., 2019; Pingle et al., 2020), кардиомиопатия е установена предимно в групата на феохромоцитомите (George et al., 2021). Високите катехоламинови нива могат да причинят дилатативна, хипертрофична или т. нар. стрес-индуцирана кардиомиопатия (Kassim et al., 2008). Тази предоперативна находка трябва да се има предвид по време на анестезията, тъй като могат да се развият остър белодробен оток, остра застойна, левостранна или тотална сърдечна недостатъчност и промени в ST-сегмента на ЕКГ (Kumar et al., 2021).



Фигура 16 Процентно разпределение на пациентите според придружаващите заболявания.

Статистическата значимост на разликата в заболяемостта от различни хронични заболявания между четирите групи е представена на Таблица 11.

	<i>Kruskal-Wallis H</i>	<i>df</i>	<i>p value</i>
<b>ИБС</b>	2,080	3	0,556
<b>Миокарден инфаркт</b>	2,023	3	0,568
<b>Аритмия</b>	3,133	3	0,372
<b>ХБ</b>	4,297	3	0,231
<b>Кардиомиопатия</b>	28,947	3	<b>0,000</b>
<b>Диабет</b>	1,845	3	0,605
<b>Затлъстяване</b>	1,354	3	0,716
<b>ХОББ/ астма</b>	6,039	3	0,110
<b>ХБЗ</b>	2,436	3	0,487
<b>Чернодр. дисф-я</b>	4,115	3	0,249
<b>МСБ/ инсулт</b>	2,082	3	0,556
<b>Др. злок. тумор</b>	3,845	3	0,279

Таблица 11 Статистическа значимост в заболяемостта от социално-значими, хронични заболявания.

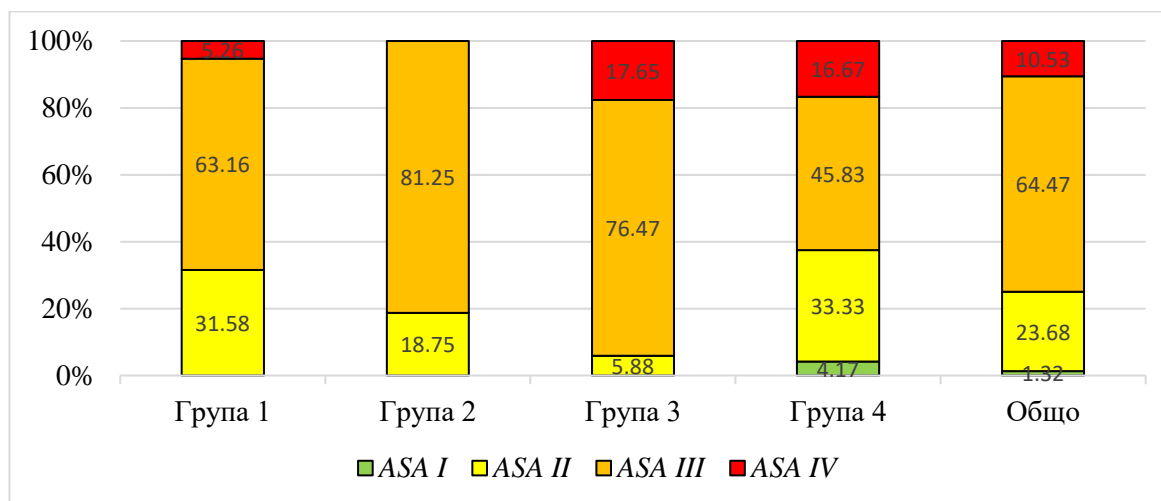
Общият физически статус на пациентите предоперативно и степента, до която са компенсирани хроничните заболявания, се оценява по *ASA* скалата като за планова хирургична интервенция обичайно е от *ASA I* до *ASA IV*. Разпределението на включените в проучването ни пациенти според тази скала е представено в Таблица 12 и на Фигура 17.

<i>ASA</i>	Група 1		Група 2		Група 3		Група 4		Общо	
	n	%	n	%	N	%	N	%	N	%
<i>ASA I</i>	0	0	0	0	0	0	1	4.17	1	1.32
<i>ASA II</i>	6	31.58	3	18.75	1	5.88	8	33.33	18	23.68
<i>ASA III</i>	12	63.16	13	81.25	13	76.47	11	45.83	49	64.47
<i>ASA IV</i>	1	5.26	0	0	3	17.65	4	16.67	8	10.53

Таблица 12 Разпределение според *ASA*.

От посочените данни прави впечатление, че най-много пациенти са класифицирани в *ASA III*, 64,47% (n=49), т.е. имат поне едно тежко системно заболяване. Тази тенденция се запазва и при разпределението в отделните групи. Само един (1,32%) от всички пациенти е класифициран като *ASA I*. Като пациенти с тежко, животозастрашаващо системно заболяване (*ASA IV*) са определени 10,53% (n=8) от цялата извадка. В Групи 3 и 4 има най-много случаи, класифицирани в тази категория, съответно 17,65% (n=3) и 16,67% (n=4). Няма статистически значима разлика в разпределението по *ASA* на пациентите в четирите групи (*Kruskal-Wallis test*, p=0,188). За разлика от нашите резултати, *Chen* и

колективът му съобщават, че 67,4% от пациентите в тяхното изследване са класифицирани в *ASA I* или *II*, а само 32,6% са определени като *ASA III* или *IV* (Chen et al., 2018). Други автори съобщават, че всички пациенти в тяхната кохорта са определени като *ASA I* или *II* (Nizamoğlu et al., 2011). Тези различия могат да се обяснят с разликата в общия здравен статус на населението в отделните държави, в които са извършени проучванията.



Фигура 17 Разпределение според *ASA*.

Предоперативната антихипертензивна терапия е разгледана отделно, тъй като има пряко отношение към хемодинамиката. Пациентите са разпределени според броя медикаменти, които приемат хронично за контрол на кръвното налягане (Таблица 13).

Графично процентното разпределение на пациентите според тези данни е представено на Фигура 18.

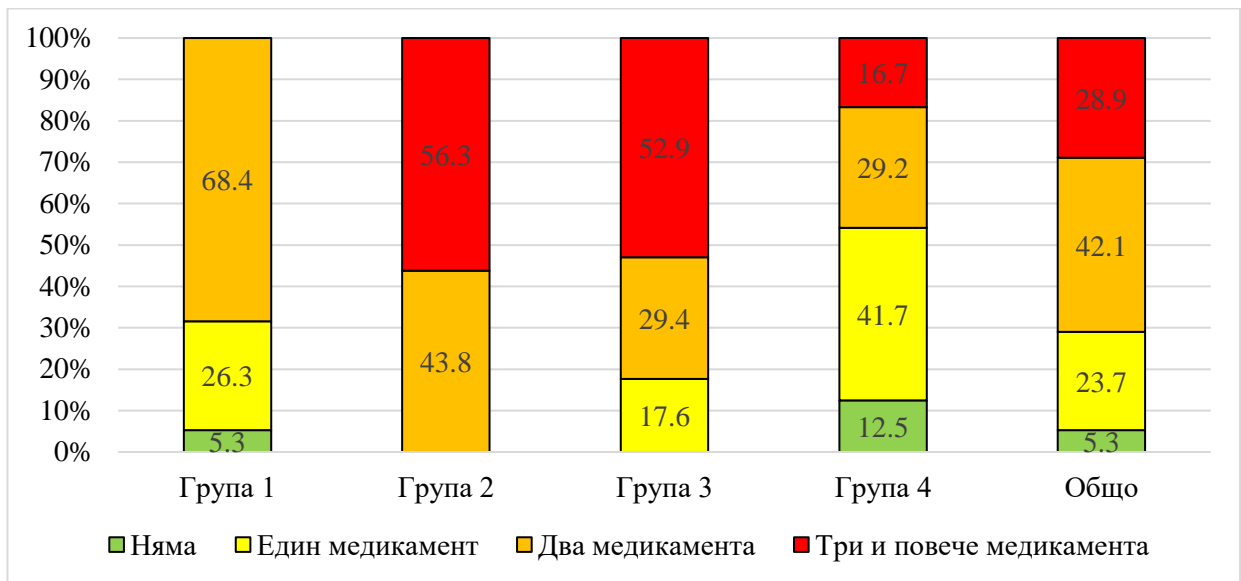
Антихипертензивна терапия	Група 1		Група 2		Група 3		Група 4		Общо	
	n	%	n	%	n	%	N	%	n	%
Няма	1	5.3	-	-	-	-	3	12.5	4	5.3
Един медикамент	5	26.3	-	-	3	17.6	10	41.7	18	23.7
Два медикамента	13	68.4	7	43.8	5	29.4	7	29.2	32	42.1
Три и повече медикамента	-	-	9	56.3	9	52.9	4	16.7	22	28.9

Таблица 13 Разпределение според броя на приеманите антихипертензивни медикаменти предоперативно.

Само 5,3% (n=4) от всички пациенти не получават антихипертензивна терапия. Впечатление прави, че единствено в групата на феохромоцитомите нито един пациент не получава тройна комбинация. От друга страна, в Групи 2 и 3 няма пациенти без антихипертензивно лечение, а в Група 2 дори няма и пациенти на монотерапия.



Статистическата значимост на разликите в антихипертензивната терапия между групите е представена в Таблица 14.



Фигура 18 Разпределение според броя на приеманите антихипертензивни медикаменти предоперативно.

Групи	Mann-Whitney U Test	p value
Групи 1 - 2	258,5	0,000
Групи 1 - 3	244,0	0,008
Групи 1 - 4	200,0	0,459
Групи 2 - 3	121,0	0,606
Групи 2 - 4	70,5	0,000
Групи 3 - 4	103,5	0,005

Таблица 14 Статистическа значимост на разпределението според антихипертензивната терапия.

От Фигура 18 ясно личи, че най-много пациенти получават три и повече медикамента за лечение на хипертония в Групи 2 и 3, а нито един в Група 1. При хипералдостеронизъм 56,3% (n=9), а при хиперглюкокортизолизъм 52,9% (n=9) получават тройна или четворна комбинация. Тази характеристика е проследена и от Brunaud и съавтори, които съобщават, че 36% от пациентите в тяхното проучване не са приемали антихипертензивна терапия преди диагностицирането на тумора, 30% са били на монотерапия, 20% са приемали два медикамента, а 14% са контролирали кръвното си налягане с три и повече медикамента (Brunaud et al., 2014). Трябва да се има предвид, че тяхното проучване обхваща само адреналектомии по повод феохромоцитом. Отново върху катехоламинпродуциращи тумори е и изследването на Gaujoux и колектив, които установяват, че 33,5% не приемат, 30,9% са на моно-, 25,5% на двойна, а 10,1% тройна или четворна антихипертензивна терапия.

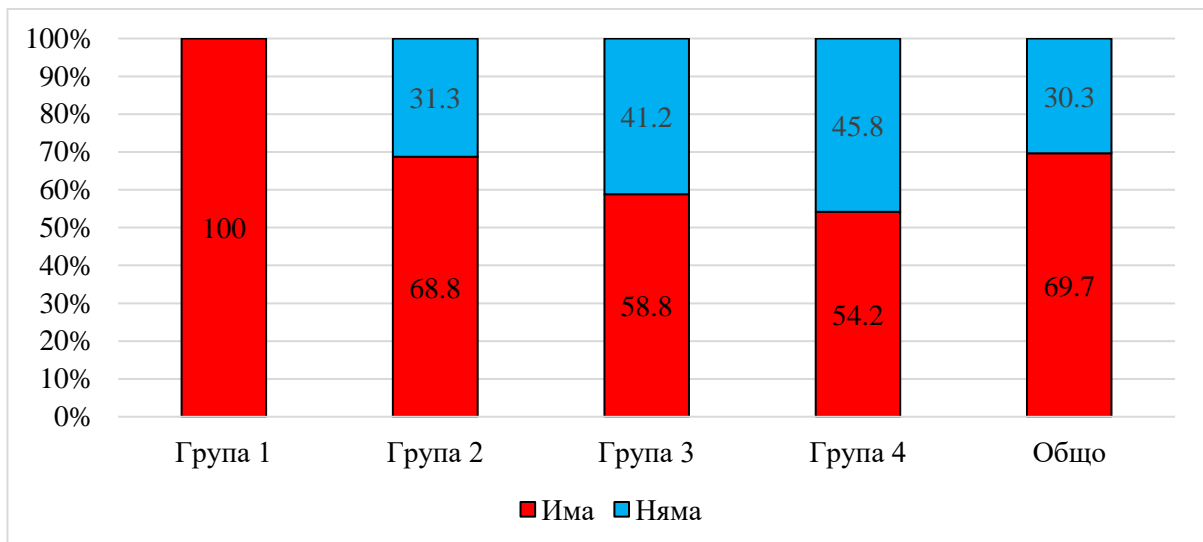
Прави впечатление, че в нашата извадка по-голям процент от пациентите са получавали двойна и тройна антихипертензивна комбинация, в сравнение с цитираните публикации от други автори. Това може да се обясни както с факта, че те разглеждат само

пациенти с феохромоцитом, така и с различия в кардиологичните протоколи. Липсва и информация относно наличието на есенциална хипертония в допълнение към ендокринно индуцираната.

При пациентите с феохромоцитом, класически подход за постигане на нормотензия е включването на алфа-блокери към обичайната предоперативната антихипертензивна терапия, което отговаря и на наблюдаваните от нас 100% (n=19) премедикации в Група 1. Данните за извършената подготовка с алфа-блокери на участниците в нашето проучване са представени в Таблица 15 и онагледени на Фигура 19.

Алфа-блокада	Група 1		Група 2		Група 3		Група 4		Общо	
	N	%	n	%	n	%	n	%	n	%
<b>Има</b>	19	100	11	68,8	10	58,8	13	54,2	53	69,7
<b>Няма</b>			5	31,3	7	41,2	11	45,8	23	30,3

Таблица 15 Разпределение според проведената подготовка с алфа-блокери.



Фигура 19 Разпределение според проведената подготовка с алфа-блокери.

При 69,7% (n=53) от всички пациенти преминали лапароскопска адреналектомия в нашето лечебно заведение е приложена подготовка с алфа-блокери. В групи 2 и 3 съответно на 68,8% (n=11) и 58,8% (n=10) е назначен алфа-блокери по схема предоперативно. Впечатление прави, че дори в Група 4, в която пациентите нямат клинични и лабораторни данни за хормонална свръхпродукция, 54,2% (n=13) са били премедикации. Няма статистически значима разлика по отношение на предоперативната алфа-блокада между Групи 2, 3 и 4 (Kruskal-Wallis H (2) = 0,840, p=0,657).

Въпреки че предоперативната алфа-блокада за пациенти с феохромоцитом фигурира в международни и европейски препоръки (Lenders et al., 2014; Pasak, 2007), липсват рандомизирани, контролирани проучвания с висока степен на достоверност, относно ефективността и безопасността на техниката (Castinetti et al., 2022). Основните съмнения за необходимостта от такава подготовка са при специфични подгрупи тумори като: допамин-секретиращи; нормотензивни, но с доказана катехоламинава продукция от

кръвни изследвания; „тихи“ феохромоцитом, а именно такива без клинични изяви и повишени метанефрини, но с хистологична принадлежност към хромафинните клетки. Ретроспективни анализи показват, че и при тези групи пациенти се наблюдава интраоперативна хемодинамична нестабилност (Lafont et al., 2015; Shao et al., 2011; Song et al., 2011; Sunil Kumar et al., 2012). Въз основа на този клиничен опит може да се обясни и приложението на алфа-блокери в предоперативната подготовка на пациенти без лабораторни данни за феохромоцитом, но с клинично изявена тежка хипертония, което наблюдаваме в нашето проучване. Не открихме други автори, които да съобщават за приложение на алфа-блокери при други тумори на надбъбречната жлеза, освен феохромоцитом. Твърденията за възможния риск от катехоламинава криза при хирургичната манипулация върху жлезата, дори и при тумори от кората, остава само теоретични.

Въпреки това, в нашето лечебно заведение превантивно се прилага алфа-блокада предоперативно на всички пациенти с тумор на НБЖ и тежка, трудно контролируема хипертония.

Надбъбречната жлеза е чифтен орган и адреналектомиите се разделят съответно на лява и дясна. Разпределението спрямо страната на хирургичната интервенция в нашето изследване е представено в Таблица 16.

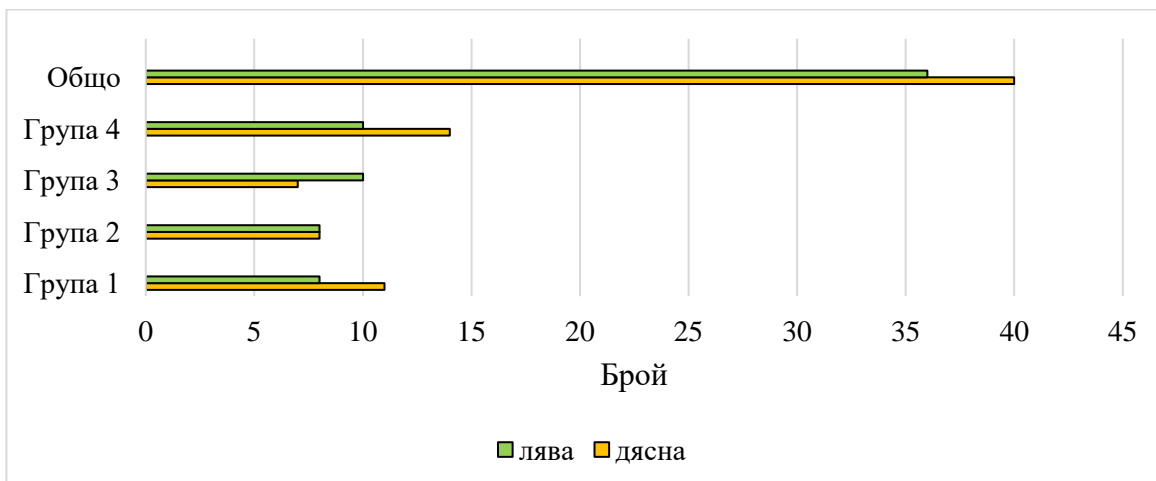
Вид операция	Група 1		Група 2		Група 3		Група 4		Общо	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Дясна	11	57,9	8	50	7	41,2	14	58,3	40	52,6
Лява	8	42,1	8	50	10	58,8	10	41,7	36	47,4
Общо	19	100	16	100	17	100	24	100	76	100

Таблица 16 Разпределение според страната на хирургичната интервенция.

В цялата извадка десностранните адреналектомии (n=40, 52,6%) са с 5,2% повече от левостранните (n=36, 47,4%). Тази разлика обаче не е статистически значима ( $\chi^2=0,211$ , p=0,503). Тенденцията за превес на десностранната локализация се запазва и при Групи 1 (n=11, 57,9%;  $\chi^2=0,474$ , p=0,491) и 4 (n=14, 58,3%;  $\chi^2=0,667$ , p=0,414). Само при пациентите с хиперглюкокортизолизъм честотата на туморите в лявата НБЖ (n=10, 58,8%) е със 17,6% по-висока от тази в дясната (n=7, 41,2%;  $\chi^2=0,529$ , p=0,467). Тази разлики също не са статистически значими (p>0,05). В Група 2 броят пациенти в двете категории е еднакъв (n=8, 50%). Данните са демонстрирани графично на Фигура 20.

Едно проучване съобщава съотношението между дясна и лява локализация на тумора като в дясно са 43,6%, а в ляво съответно 56,4% (Gaujoux et al., 2016). Не открихме публикация, в която да се установява разлика в хемодинамичния профил според локализацията, въпреки анатомичните особености. *Gaujoux* и колектив също не намират връзка между страната на тумора и периперативната хемодинамика.

Сравнихме минималните и максималните стойности на показателите САН, СрАН, ДАН и СЧ между пациентите с лява и дясна адреналектомия като при нито един от показателите не открихме статистически значима разлика (p>0,05).

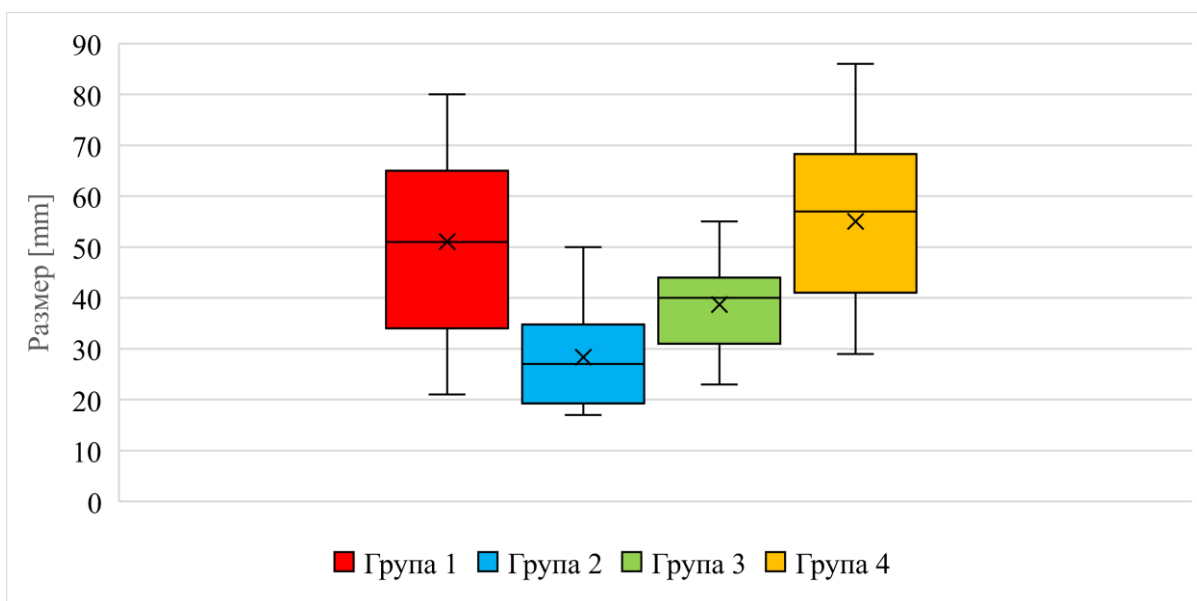


Фигура 20 Разпределение според страната на хирургичната интервенция.

По отношение размера на тумора, в анализите сме включили най-големият диаметър, описан на образно изследване. Обобщените данни са представени в Таблица 17 и онагледени на Фигура 21.

Размер [mm]	Група 1	Група 2	Група 3	Група 4	Общо
<i>N</i>	19	16	17	24	76
<i>Mean</i>	51.05	28.31	38.71	55.04	44.76
<i>SD</i>	17.862	10.137	8.709	15.625	17.264
<i>Range</i>	59	33	32	57	69
<i>Min</i>	21	17	23	29	17
<i>Max</i>	80	50	55	86	86

Таблица 17 Размер на тумора.



Фигура 21 Размер на тумора.

Средният размер на туморите в нашата извадка е  $44,76 \pm 17,26$  mm, като най-малък е размерът в Група 2 ( $28,31 \pm 10,14$ ), а най-голям – в Група 1 ( $55,04 \pm 15,63$ ). От графиката се вижда, че размерите в различните групи варират. Статистически значима е разликата на средният размер в Група 2, с тези в Групи 1 и 4 ( $t=4,458$ ;  $t= - 4,941$ ,  $p<0,001$ ). Общо 35,53% ( $n=27$ ) са с голям размер ( $\geq 50$  mm), а 2,63% ( $n=2$ ) са  $\geq 80$  mm. Туморите в нашата извадка са сравнително по-големи от описаните в повечето проучвания. *Livingstone* и колектив съобщават за среден размер на туморите в тяхното проучване от 42 mm, *Brunaud* – 45mm, а *Thompson* – 50 mm.

Според някои автори по-големият размер на тумора е свързан с повишен брой и продължителност на епизодите на интраоперативна хипертония (*Bruynzeel et al.*, 2010; *Kiernan et al.*, 2014; *Scholten et al.*, 2011), повишена нужда от следоперативни вазопресори (*Kiernan et al.*, 2014) и следоперативни усложнения. (*Bai et al.*, 2019; *Chen et al.*, 2018) Размерът при феохромоцитомите е свързан и с нивата на плазмените катехоламини и с възможността при интраоперативната манипулация върху тумора по-голямо количество от тях да се освободи в кръвообращението (*Bruynzeel et al.*, 2010). Становището е, че при пациенти с по-големи тумори вероятността да имат хемодинамични флукутации в периоперативния период е по-голяма (*Ma et al.*, 2020). Повечето проучвания върху факторите за интраоперативна хемодинамична нестабилност са конкретно върху адреналектомии по повод феохромоцитом.

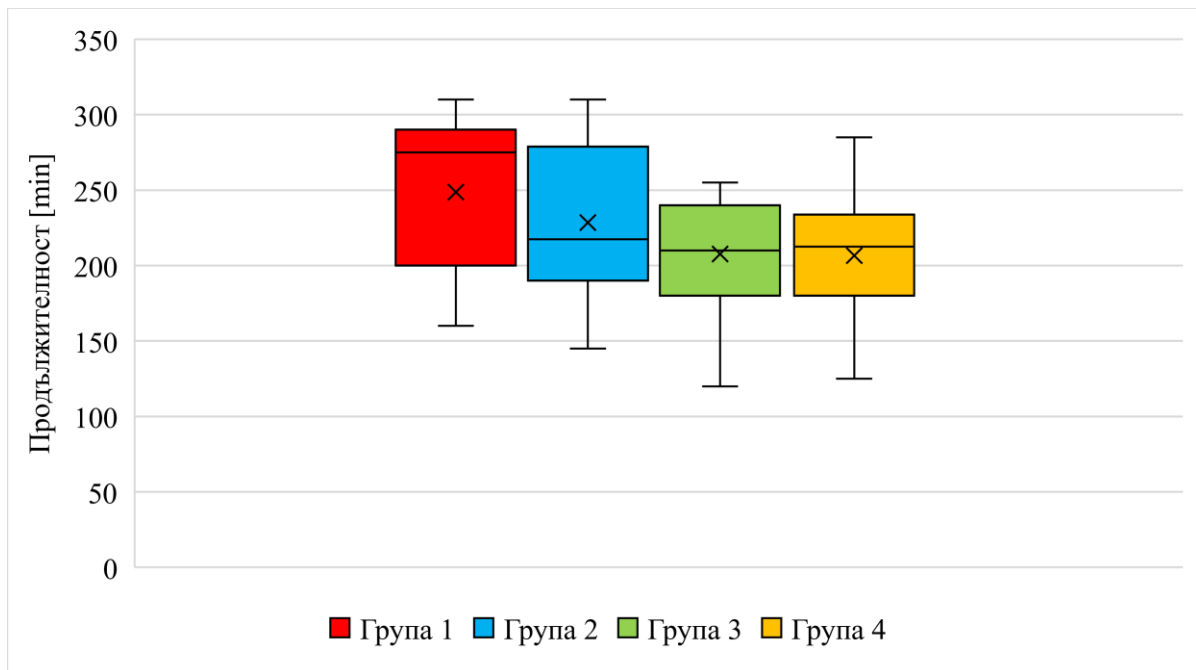
За продължителност на интервенцията приехме времето под анестезия, а именно от интубацията до екстубацията. Данните са представени в Таблица 18 и на Фигура 22.

Продължителност на анестезията [min]	Група 1	Група 2	Група 3	Група 4	Общо
<i>N</i>	19	16	17	24	76
<i>Mean</i>	248.68	228.44	207.65	206.46	221.91
<i>SD</i>	50.521	54.152	36.917	44.195	49.01
<i>Range</i>	150	165	135	160	190
<i>Min</i>	160	145	120	125	120
<i>Max</i>	310	310	255	285	310

Таблица 18 Продължителност на общата анестезия.

Средната продължителност на лапароскопската адреналектомия в нашето лечебно заведение за изследвания период е  $221,91 \pm 49,01$  минути. Най-продължителните интервенции са 310 минути, а най-кратките – 120 минути. Впечатление прави, че с най-голямо времетраене са адреналектомиите за феохромоцитом – средно  $248,68 \pm 50,52$  минути. Статистически значимо по-дълги са от тези в Група 3 ( $T-HSD=41,037$ ,  $p=0,049$ ) и Група 4 ( $T-HSD=42,226$ ,  $p=0,022$ ). Тази разлика може да се дължи на по-големия среден размер на туморите в Група 1, както и на епизодите на екстремна хипертония (коментирани в т. 2 от този раздел), при които оперативната дейност трябва временно да се прекрати. Няма статистически значима разлика в продължителността на анестезията между останалите групи ( $p>0,05$ ). *Livingstone* и съавтори съобщават за по-голяма средна

продължителност на анестезията ( $355\text{min}$  [IQR:301-406]), като трябва да се вземе предвид факта, че те изследват само феохромоцитом (Livingstone et al., 2015).



Фигура 22 Продължителност на общата анестезия.

Много са факторите, които повлияват продължителността на анестезията, съответно е трудно да се интерпретира и сравнява между различните проучвания.

Основният фактор, по който са разделени пациентите в проучването е хормоналната активност на тумора. Нивата на различните хормони са представени в Таблица 19.

Пациентите в Група 1 се характеризират с хиперпродукция на епинефрин и норепинефрин. Тъй като тези хормони имат много кратък полуживот, диагностиката се осъществява на база нивата на метаболитните им продукти в плазма и урина. Трима пациенти в Група 2 и по двама от Групи 3 и 4 имат регистрирани завишени стойности на метанефрините, без диагнозата феохромоцитом да се потвърждава клинично или на траен хистологичен препарат. Приемът на някои групи лекарства като трициклични антидепресанти, неселективни алфа-блокери, MAO-инхибитори, симпатикомиметици може да повлияе лабораторните резултати (. Захариева, 2012). Тъй като при посочените пациенти липсват данни за позиция на тялото или прием на медикаменти може да бъде допусната преданалитична причина.

В Група 2 активността на тумора се изразява в хиперсекреция на алдостерон. От останалите групи, само един пациент в Група 1 е със стойности значително над нормата. Това може да бъде в следствие на прием на *Spironolactone* преди изследването. Женският пол, възрастта, бета-блокери, хормон-заместителната терапия, приемът на ACE-инхибитори, AT-блокери и/или диуретици също могат да повлияят резултатите (. Захариева, 2012).

Туморите на пациентите в Група 3 се характеризират с хиперпродукция на глюкокортикостероиди – кортизол. В анализа сме включили данни за нивата на сутрешния плазмен кортизол и кортизола в 24-часова урина.

Хормонална активност	Група 1	Група 2	Група 3	Група 4	Общо	Норма
<i>Metanephrine Pl [ng/l]</i>						< 80
<i>Mean</i>	1063,26	58,44	63,25	52,76	308,93	
<i>SD</i>	1308,84	22,49	73,72	29,17	777,74	
<i>Min</i>	45	21	21	22	21	
<i>Max</i>	4787	95	334	154	4787	
<i>Normetanephrine Pl [ng/l]</i>						< 180
<i>Mean</i>	1826	94,15	105,32	82,93	526,07	
<i>SD</i>	1929,05	36,79	53,62	36,28	1210,47	
<i>Min</i>	89	38,5	31	34	31	
<i>Max</i>	7627	175,0	218	152	7627	
<i>Cortisol Pl [nmol/l]</i>						118-618
<i>Mean</i>	398,97	312,17	781,89	421,09	473,33	
<i>SD</i>	120,92	113,80	222,26	143,25	228,75	
<i>Min</i>	240,5	140	348,53	187,6	140	
<i>Max</i>	680,54	476,36	1100,7	698	1100,70	
<i>Cortisol Urine [nmol/24h]</i>						55-286
<i>Mean</i>	383,18	276,75	824,31	307,79	435,64	
<i>SD</i>	351,48	166,08	661,71	169,69	427,74	
<i>Min</i>	129,4	144,80	102	77	77	
<i>Max</i>	1728	751,00	2999	841	2999	
<i>Aldosteron [pmol/ml]</i>						30-650
<i>Mean</i>	188,00*	694,35	236,78	283,97	381,74	
<i>SD</i>		415,51	159,6	226,61	411,09	
<i>Min</i>	99,7	310	47	35	35	
<i>Max</i>	2770	1980	629	837	2770	
<i>Renin [uIU/ml]</i>						2,8-39,9
<i>Mean</i>	17,30*	0,85	13,63	28,9	25,62	
<i>SD</i>		0,59	9,35	30,18	60,72	
<i>Min</i>	1,1	0,01	1,6	1,1	0,01	
<i>Max</i>	500	2,2	35	138,9	500	
<i>Aldosteron/Renin Ratio</i>						≤ 80
<i>Mean</i>	17,00*	8454,53	25,01	18,24	1798,01	
<i>SD</i>		16303,32	17,55	18,53	8070,53	
<i>Min</i>	0,26	242,38	2,24	1,02	0,26	
<i>Max</i>	118,00	45990,00	61,90	61,00	45990	

Таблица 19 Нива на хормоните, продуцирани от туморите.

\* посочената стойност е Медиана, поради неправилното разпределение;



Двама пациенти от Група 1, четирима от Група 3 и трима от Група 4 също се представят със завишени нива на плазмения кортизол. Интерпретацията е трудна, тъй като това е хормон на стреса и много фактори определят моментната му стойност. При тях също не са отчетени други тестове, диагностични за хиперкортизолизъм. Освен това ниската чувствителност на сутрешния кортизол за диагностика на синдром на Кушинг не позволява интерпретирането на резултатите като такива, характерни за ендогенна хиперкортизолемиа.

Девет пациенти в Група 1, пет в Група 2 и дванадесет в Група 4 имат нива на кортизол в денонощна урина над референтните за болничната лаборатория. Трябва да се има предвид обаче, че резултатите не са сигнификантно повишени и изследването е еднократно. Освен това не са отчетени други положителни скринингови тестове за диагностиката на хиперкортизолемиа (кортизолов ритъм, супресия от експресен и мляк блокаж). Правилната интерпретация на резултат от свободен кортизол в урина зависи и от преданалитични фактори като правилното събиране на урината и други.

В Група 4 сме поставили тези пациенти, при които клиничните и лабораторни резултати са отхвърлили автономна хормонална продукция от страна на тумора.

Всеки от надбъбречните хормони повлиява по множество и различни механизми сърдечно-съдовата система и хемодинамичната стабилност по време на обща анестезия за лапароскопска адреналектомия, както е описано в т. 3.1.2.1. от раздел Литературен обзор.

## 2. Интраоперативна хемодинамична нестабилност.

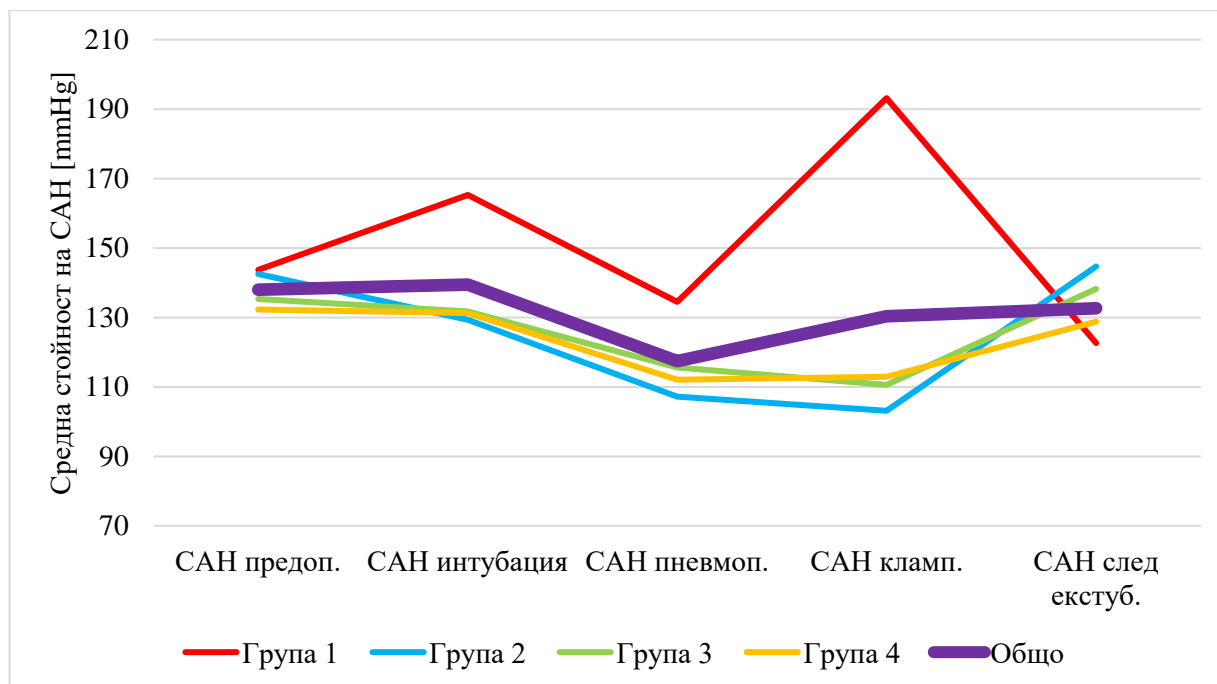
Както вече споменахме, лапароскопската техника на адреналектомия е стандарт в хирургичното лечение на туморите на НБЖ. Тя се осъществява под обща интубационна анестезия. Три етапа от процеса се характеризират с висок риск за хипертонична реакция – ларингоскопия и ендотрахеална интубация; създаването на пневмоперитонеум; манипулация върху жлезата преди клампажа на венозните съдове. Това се отнася предимно за феохромоцитомите, но и при останалите тумори остава рискът от патологична реакция към физиологичното покачване на катехоламините. Причина са патофизиологичните ефекти върху сърдечно-съдовата система от страна на хронично високите нива на кортикостероидите и/или катехоламините. От друга страна, след клампирането на съдовия сноп, има риск от развитие на тежка, рефрактерна хипотония. Тя може да бъде в следствие на внезапното спадане на катехоламиновите нива в плазмата, на вазоплегия или на остра надбъбречна недостатъчност.

В нашето проучване проследихме какви са били стойностите на САН, ДАН, СрАН и СЧ в хода на лапароскопската адреналектомия. За изходни показатели приехме измерените в операционната зала 10 минути след венозната премедикация. Счетохме, че в този момент е постигната адекватна анксиолиза и това са най-близките до обичайните в покой параметри за всеки пациент. В анализите включихме и измерените стойности на същите показатели по време на ларингоскопията и ендотрахеалната интубация; създаването на пневмоперитонеума; клампажа на венозните съдове; и 10 минути след екстубацията. В Приложения 6, 7, 8, 9 и 10 са представени в табличен вид средните стойности за всеки от тези показатели в петте описани момента по групи и за цялата извадка. Сравнение между групите по тези показатели извършихме чрез *One Way ANOVA test* и *Post Hoc Test* на *Tukey HSD*, представени в табличен вид в Приложение 11. Графично

динамиката на САН, СрАН, ДАН и СЧ във времето са представени на Фигура 23, Фигура 24, Фигура 25 и Фигура 26.

САН е индиректен показател за величината на следнатоварването на лява камера и зависи от ударния обем на сърцето и кълмплайънса на артериалните съдови стени. Следователно внезапното, масивно освобождаване на норадренаин от феохромоцитомите при стрес (интубация, пневмоперитонеум) или директна манипулация върху тумора води до артериоспазъм, повишено периферно съдово съпротивление и обяснява покачването на САН.

Кривите на Фигура 23 илюстрират как се променя САН в различните етапи на анестезията и хирургичната интервенция в четирите групи.



Фигура 23 Динамика на САН в хода на лапароскопска адреналектомия.

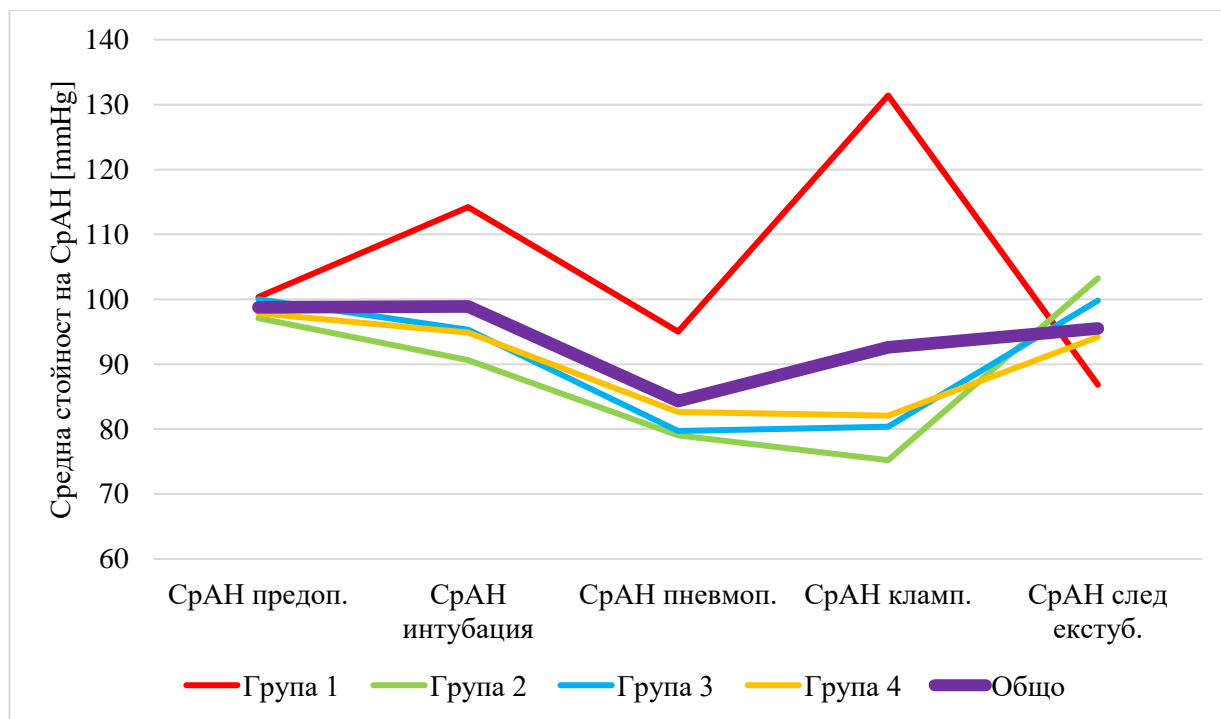
Вижда се ясно, че кривата на Група 1 има различен ход. По отношение на изходното САН няма статистическа значима разлика в измерените стойности между четирите групи ( $F(3)=2,64$ ,  $p=0,056$ ). По време на интубацията и клампажа обаче САН при пациентите от Група 1 е значимо по-високо от измереното при останалите три групи (съответно за интубацията:  $p=0,004$ ,  $p=0,007$ ,  $p=0,002$ ; за клампажа и при трите групи  $p<0,001$ ). По време на създаването на пневмоперитонеума и след екстубацията статистически значима е само разликата между САН в Групи 1 и 2 (съответно  $p=0,031$  и  $p=0,008$ ). Между останалите групи във всички изследвани етапи няма статистически значима разлика в САН ( $p>0,05$ ).

В нашето проучване средното изходно САН за цялата извадка е  $138\pm 16$  mmHg; по време на интубацията е  $139\pm 33$  mmHg; на създаването на пневмоперитонеума е  $117\pm 30$  mmHg; на клампажа -  $130\pm 43$  mmHg; а след екстубацията  $133\pm 21$  mmHg. От друга страна в Група 1 то е съответно:  $144\pm 12$  mmHg;  $165\pm 30$  mmHg;  $134\pm 42$  mmHg;  $193\pm 37$  mmHg;  $123\pm 28$  mmHg. Впечатление прави, че в Група 1 САН до клампажа включително е по-високо от средното за извадката, но след екстубацията е по-ниско.

СрАН определя величината на перфузионното налягане в периферното съдово русло. По тази причина стойностите му често се използват за дефиниране на

хемодинамични явления като нестабилност и хипотония. Динамиката на СрАН в хода на анестезията е представена на Фигура 24.

Кривите на СрАН следват хода на тези на САН. Началните стойности не се различават значимо между групите – средно СрАН за цялата извадка  $99 \pm 11 \text{ mmHg}$  ( $F(3)=0,394$ ,  $p=0,758$ ). Статистически значимо по-високо е СрАН в Група 1 спрямо останалите 3 групи по време на интубацията ( $p=0,003$ ;  $0,023$ ;  $0,009$ ) и при манипулация върху тумора по време на клампажа ( $p<0,001$ ). В края на операцията със статистическа значимост е само по-ниското СрАН при Група 1 спрямо Групи 2 ( $p=0,003$ ) и 3 ( $p=0,028$ ). По отношение на СрАН в хода на анестезията и хирургичната интервенция няма други статистически значими разлики между групите ( $p>0,05$ ).



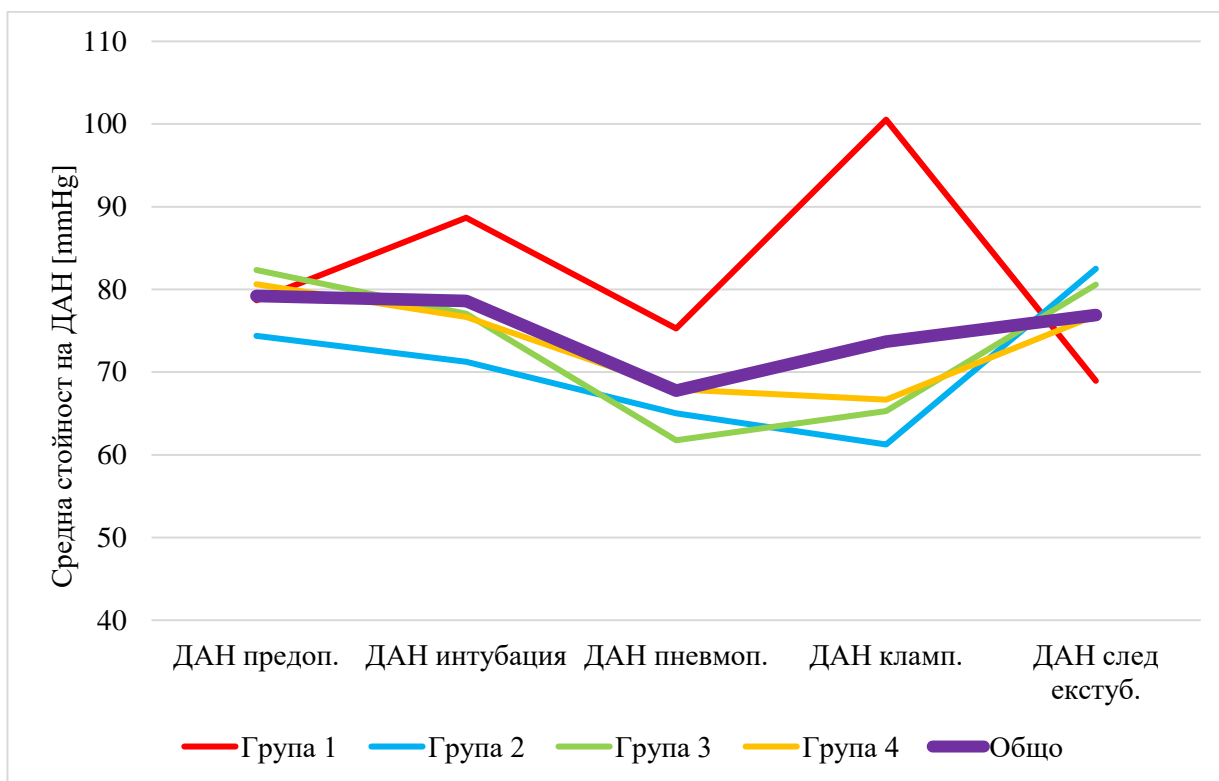
Фигура 24 Динамика на СрАН в хода на лапароскопска адреналектомия.

За цялата извадка, включена в проучването ни, средните стойности на СрАН за конкретните етапи на адреналектомията са както следва: интубация -  $99 \pm 21 \text{ mmHg}$ ; пневмоперитонеум -  $84 \pm 19 \text{ mmHg}$ ; клампаж -  $93 \pm 28 \text{ mmHg}$ ; екстубация -  $96 \pm 15 \text{ mmHg}$ . Тук ще посочим и измерените средни стойности за Група 1, тъй като те имат значителна разлика със тези на общата група. Средното СрАН за феохромоцитомите е както следва: интубация -  $114 \pm 20 \text{ mmHg}$ ; пневмоперитонеум -  $95 \pm 26 \text{ mmHg}$ ; клампаж -  $101 \pm 21 \text{ mmHg}$ ; екстубация -  $87 \pm 17 \text{ mmHg}$ . Конкретните средни стойности за останалите групи са посочени в Приложения 7, 8, 9 и 10.

ДАН е от критично значение за поддържане на адекватната перфузия на миокарда. При нормален сърдечен ритъм, СрАН зависи в по-голяма степен от ДАН, отколкото от САН, тъй като диастолата е по-продължителна. Динамиката на ДАН по време на анестезията при четирите групи и в общата извадка е представена графично на Фигура 25.

Кривите на ДАН показват подобна динамика като на предходните две графики. Няма статистическа значимост в средните стойности на ДАН изходно ( $F(3)=1,854$ ,  $p=0,145$ ) и при създаването на пневмоперитонеума ( $F(3)=2,612$ ,  $p=0,058$ ). Статистически значима

разлика се наблюдава по време на интубацията ( $F(3)=4,403$ ,  $p=0,007$ ), на клампажа ( $F(3)=30,424$ ,  $p<0,001$ ) и след екстубацията ( $F(3)=4,354$ ,  $p=0,007$ ). По време на интубацията, значима е разликата само между Групи 1 и 2 ( $p=0,005$ ), а на клампажа ДАН в Група 1 е значимо по-високо от измереното в останалите три групи ( $p<0,001$ ). В края на операцията, след екстубацията, ДАН в Група 1 е значимо по-ниско спрямо това в Групи 2 ( $p=0,008$ ) и 3 ( $p=0,027$ ), но не и спрямо Група 4 ( $p=0,156$ ).



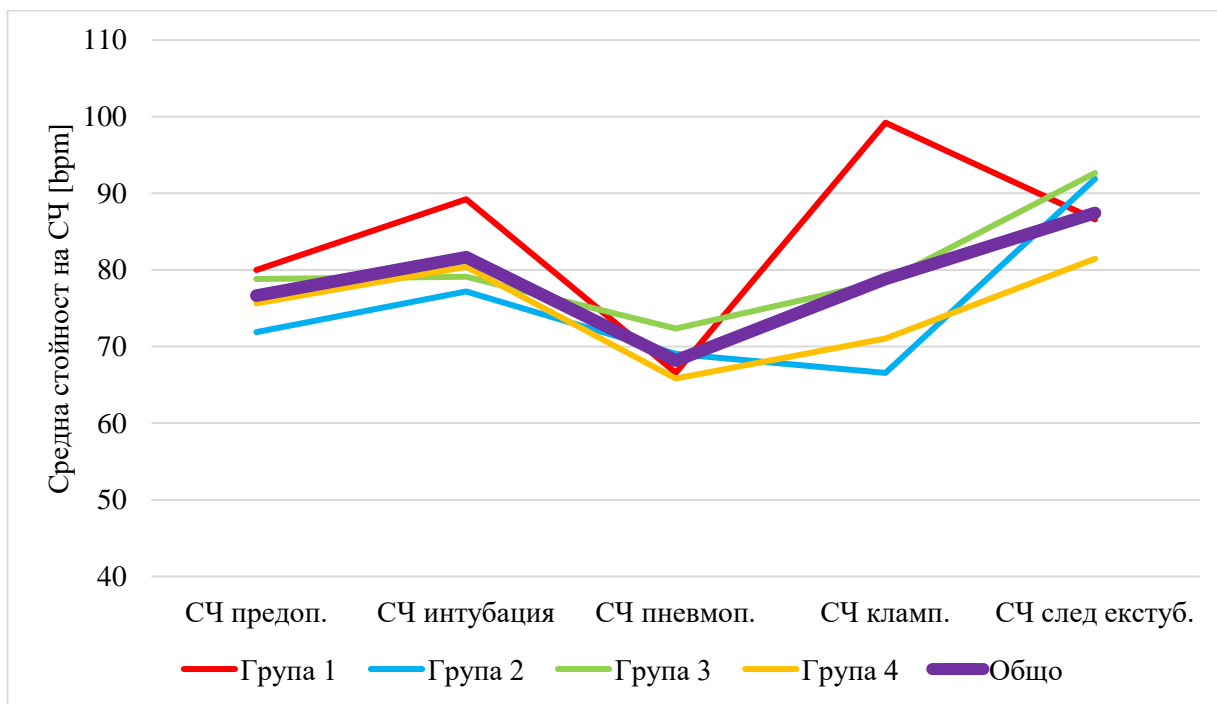
Фигура 25 Динамика на ДАН в хода на лапароскопска адреналектомия.

В нашето проучване средните стойности на ДАН за цялата извадка са както следва: изходно -  $79\pm 11$  mmHg; интубация -  $79\pm 16$  mmHg; пневмоперитонеум -  $68\pm 16$  mmHg; клампаж -  $74\pm 21$  mmHg; екстубация -  $77\pm 13$  mmHg. За Група 1, при която се наблюдава отклонение спрямо общата популация на проучването, измерените средни стойности на ДАН в хода на процедурата са както следва: изходно -  $79\pm 8$  mmHg; интубация -  $89\pm 16$  mmHg; пневмоперитонеум -  $75\pm 20$  mmHg; клампаж -  $99\pm 21$  mmHg; екстубация -  $69\pm 13$  mmHg. За останалите групи точните стойности са посочени в Приложения 7, 8, 9 и 10.

СЧ е основен фактор, определящ величината на минутния обем на сърцето. Това се осъществява чрез въздействия върху контрактилитета на миокарда, преднатоварването и миокардните кислородни нужди. Увеличаването на СЧ, предизвикано от увеличено ниво на плазмените катехоламини, се дължи на инотропния ефект на бета-1 адренергичните рецептори. При повишаване на СЧ над  $150$  bpm се скъсява продължителността на диастолата и се понижава преднатоварването. Това води до понижен ударен и минутен обем на сърцето. Средните стойности на СЧ в различните етапи от анестезията при четирите групи и общо за извадката са представени графично на Фигура 26.

По отношение на СЧ, ходът на кривите се различава от този, наблюдаван при САН, СрАН и ДАН. Няма статистическа значимост между измерената в четирите групи СЧ

изходно ( $F(3)=2,365$ ,  $p=0,078$ ), както и по време на създаването на превмоперитонеума ( $F(3)=0,758$ ,  $p=0,522$ ). По време на интубацията открихме разлика само между Групи 1 и 3 като сигнификантността е гранична ( $p=0,047$ ). При феохромоцитомите измерената средна СЧ на този етап е по-ниска, от тази при пациентите с хиперглюкокортизолизъм. От друга страна СЧ в Група 1 е статистически значимо по-висока от тази в останалите три групи по време на клампажа ( $p<0,001$ ). Що се отнася до СЧ след екстубацията, значимост откриваме само в по-ниската стойност в Група 4 в сравнение с Групи 2 и 3 (съответно  $p=0,019$  и  $p=0,009$ ).



Фигура 26 Динамика на СЧ в хода на лапароскопска адреналектомия.

В нашето проучване средната СЧ за цялата извадка е както следва: изходно -  $79\pm 10$  bpm; интубация -  $84\pm 19$  bpm; пневмоперитонеум -  $68\pm 15$  bpm; клампаж -  $79\pm 19$  bpm; екстубация -  $87\pm 12$  bpm. Средната СЧ в Група 1 по време на клампажа е  $131\pm 26$  bpm. В края на анестезията, след екстубацията, средната СЧ в Група 4 е  $81\pm 9$  bpm, а в Групи 2 и 3 съответно  $92\pm 12$  bpm и  $93\pm 14$  bpm. Всички останали стойности сме представили в Приложения 6, 7, 8, 9 и 10.

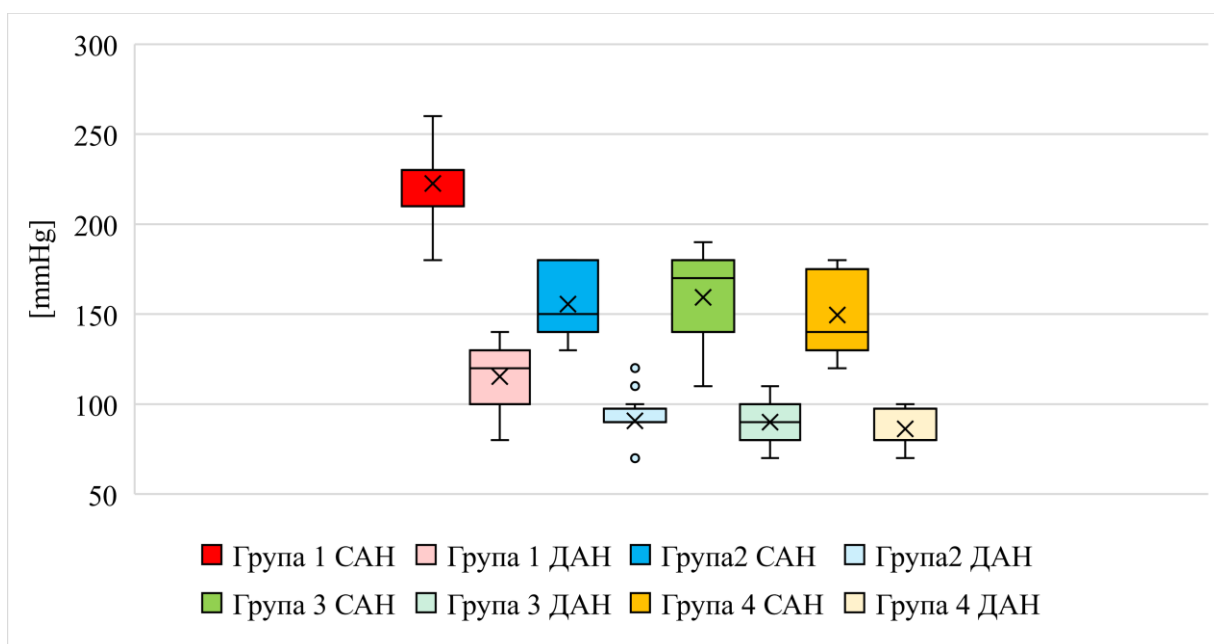
И други автори са проследили хемодинамичните показатели в различните етапи от анестезията и хирургичната интервенция. Сред откритите от нас публикации само *Nizamoglu* и колектив разглеждат адреналектомии по принцип, без оглед на хормоналната продукция (*Nizamoglu et al., 2011*). Те оценяват хемодинамиката спрямо наличието или не на епидурално обезболяване към общата анестезия. Публикуваните от тях стойности на хемодинамичните показатели предоперативно, при създаването на пневмоперитонеума, преди клампажа и след екстубацията са по-високи от отчетените в нашето проучване. По-ниски спрямо нашите са само стойностите след интубацията като това може да се дължи на факта, че те ги измерват пет минути след, а ние по време на ларингоскопията. Общият ход и тенденцията в динамиката на показателите съвпада в двете изследвания.

*Inabnet* и колектив, както и *Fernandez-Cruz* и колектив изследват хемодинамиката в различните етапи при отворена или лапароскопска адреналектомия за феохромоцитом (Fernández-Cruz et al., 1996; Inabnet et al., 2000). И двете групи предоставят данни за сърдечната честота и средното артериално налягане, както и други разширени хемодинамични показатели като пулмонално артериално налягане, оклузивно пулмонално артериално налягане, сърдечен индекс, периферно съдово съпротивление и други. Динамиката се запазва и в тези две проучвания като най-високи остават стойностите по време на манипулация върху тумора преди клампажа. *Ruan* и съавтори също изследват хемодинамиката при адреналектомия по повод феохромоцитом и съобщават за по-високи показатели преди резекцията на тумора (Ruan et al., 2021). Впечатление прави общо пониските стойности на хемодинамичните показатели, публикувани от трите научни групи в сравнение с нашите резултати. Възможните причини за това са анестетичните и хирургични техники, предоперативната подготовка, както и начина на мониториране и отчитане на параметрите.

На Фигура 27 и Фигура 29 сме изобразили максималните и минималните измерени стойности на САН и ДАН за целия период на анестезията по групи.

На графиката с максималните стойности (Фигура 27) се вижда ясно, че само Група 1 се отличава от останалите. Статистически значимо е, че максималните САН и ДАН в групата на феохромоцитомите са по-високи от тези в другите три групи ( $p < 0,001$ ). Регистрираното от нас максимално САН, представено като средна стойност от всички измерени в Група 1 е  $223 \pm 19$  mmHg, а ДАН е  $115 \pm 16$  mmHg. В Група 2 максимално достигнатите стойности са съответно  $156 \pm 20$  mmHg и  $91 \pm 13$  mmHg; в Група 3  $159 \pm 26$  mmHg и  $90 \pm 13$  mmHg, а в Група 4 -  $150 \pm 20$  mmHg и  $86 \pm 10$  mmHg.

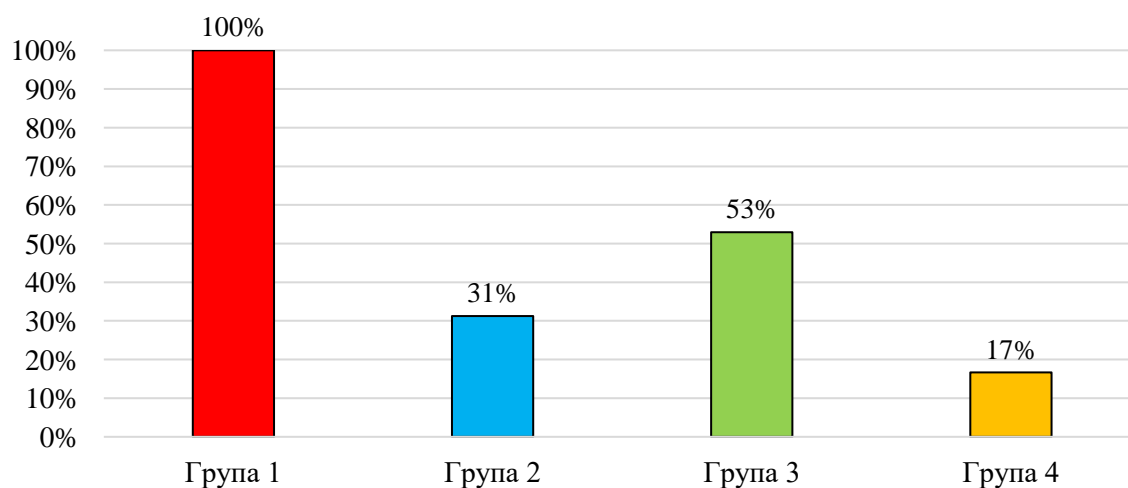
По-голямо клинично значение има високото САН. По време на систолата се осъществява връзка между камерната функция и съдовото русло. Най-често в литературата стойностите на САН се използват за граници на хипертоничната криза и необходимостта от медикаментозно лечение (Gaujoux et al., 2016).



Фигура 27 Максимални стойности на САН и ДАН.

В нашето проучване всички пациенти от Група 1 са имали поне един епизод на САИ  $\geq 160 \text{ mmHg}$ , а 89,5% (n=17) са повишили до над  $200 \text{ mmHg}$ . Най-високото измерено в тази група САИ е  $260 \text{ mmHg}$ . В останалите групи няма регистрирани епизоди на САИ  $\geq 200 \text{ mmHg}$ . В Група 2 43,75% (n=7) от пациентите са имали поне един епизод на САИ  $\geq 160 \text{ mmHg}$ , в Група 3 – 58,8% (n=10), а в Група 4 най-малко – 33% (n=8). Абсолютната стойност на най-високото САИ в Групи 2 и 4 е  $180 \text{ mmHg}$ , а в Група 3 –  $190 \text{ mmHg}$ .

Интраоперативната хипертония сме оценили и по индивидуализиран критерий, а именно повишаване на САИ с 30% и повече от изходното, като резултатите са представени графично на Фигура 28. Както и при използването на абсолютна граница, в Група 1 всички пациенти имат поне един епизод на хипертония. В Група 2 31% (n=5) от пациентите имат епизод на хипертония според персонализиращия метод за оценка, в Група 3 – 53% (n=9), а в Група 4 – 17% (n=4). Има статистическа значимост в резултатите при Група 1 спрямо останалите (Kruskal-Wallis H (3)=31,525,  $p < 0,001$ ).



Фигура 28 Епизод на САИ  $\geq 30\%$  от изходното.

Впечатление прави, че при оценка на хипертонията интраоперативно по индивидуализиращия критерий откриваме епизоди при 49% (n=37) от всички пациенти в извадката, а по абсолютния критерий – с 10% повече (n=44, 59%).

Оценихме също така общата продължителност на интраоперативната хипертония като за целта използвахме индивидуализиращия подход (САИ  $\geq 30\%$  от изходното). Резултатите са представени в Таблица 20.

	<i>N</i>	<i>Mean</i>	<i>SD</i>	<i>Minimum</i>	<i>Maximum</i>
<b>Група 1</b>	19	30	15.184	5	65
<b>Група 2</b>	5	6	2.236	5	10
<b>Група 3</b>	9	8.89	4.859	5	20
<b>Група 4</b>	4	5	0	5	5
<b>Общо</b>	37	18.92	15.992	5	65

Таблица 20 Средна продължителност в минути на САИ  $\geq 30\%$  от изходното.



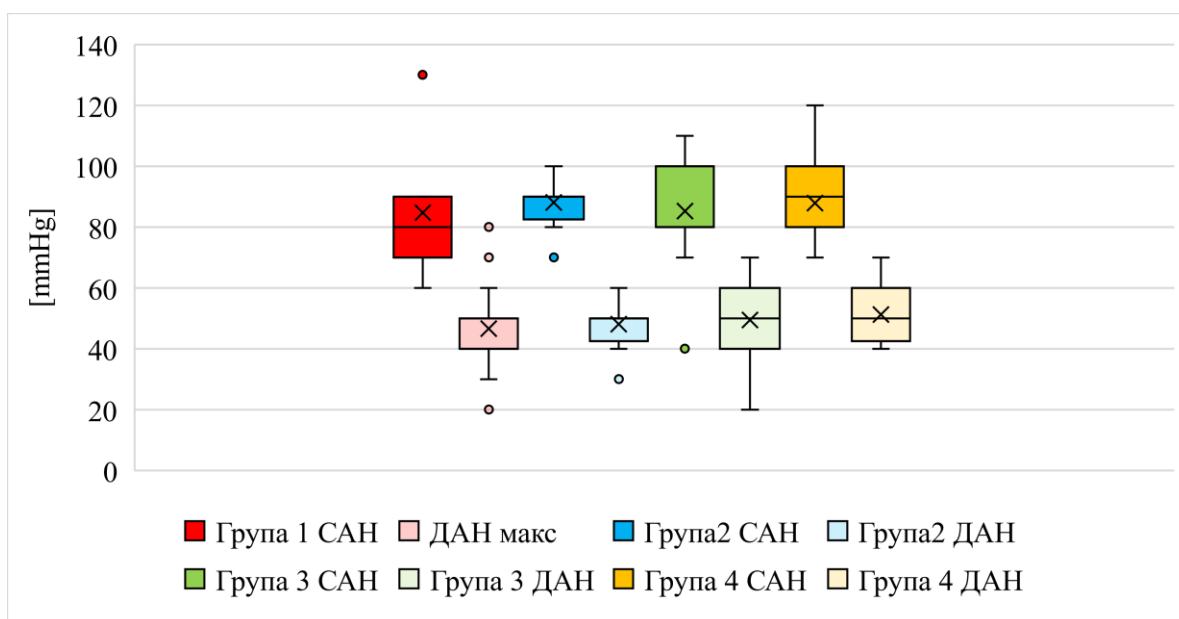
Средната измерена интраоперативно продължителност на хипертонията в Група 1 е  $30 \pm 15 \text{ min}$ . За Група 2 тя е  $6 \pm 2 \text{ min}$ , за Група 3 е  $8,9 \pm 5 \text{ min}$ , а в Група 4 е  $5 \text{ min}$ .

Статистически значима е разликата само между Група 1 и останалите групи. Това е представено в Таблица 21.

	<i>Tukey HSD</i>	<i>Std. Error</i>	<i>p value</i>
<b>Групи 1 - 2</b>	24.00	5.78	<b>0.00</b>
<b>Групи 1 - 3</b>	21.11	4.65	<b>0.00</b>
<b>Групи 1 - 4</b>	25.00	6.32	<b>0.00</b>
Групи 2 - 3	-2.89	6.40	0.97
Група 2 - 4	1.00	7.70	1.00
Групи 3 - 4	3.89	6.91	0.94

Таблица 21 Статистическа значимост на разликата в средната продължителност в минути на  $САН \geq 30\%$  от изходното между четирите групи.

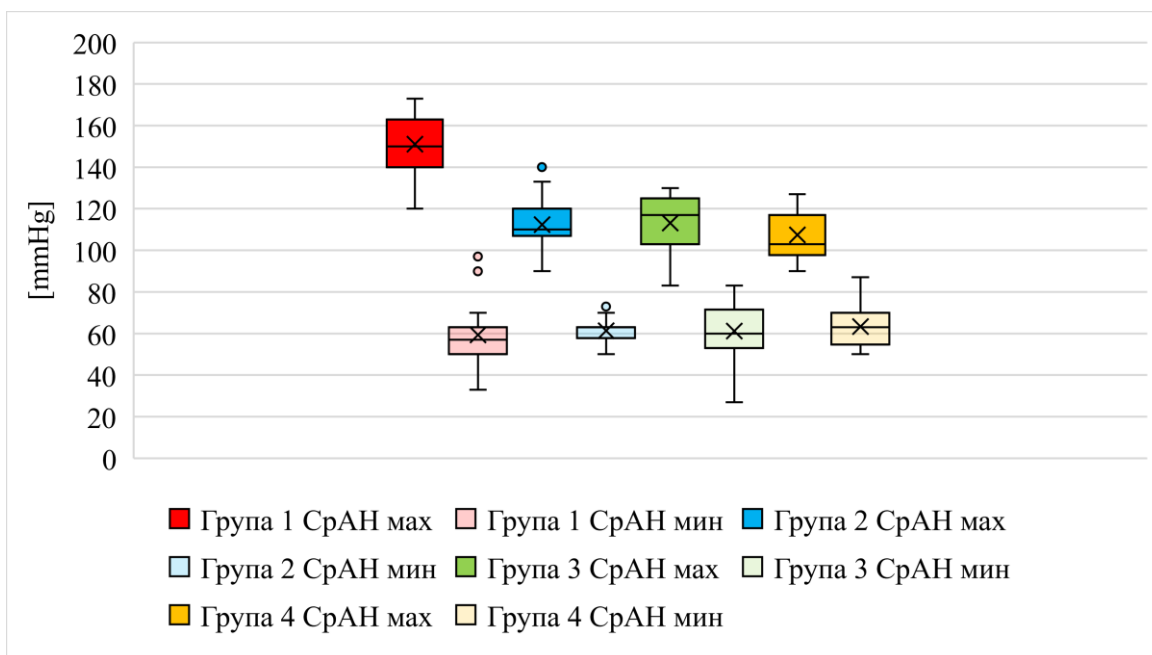
Други показатели, които сравнихме са минималните стойности на САН и ДАН за четирите групи пациенти. Това е представено на Фигура 29.



Фигура 29 Минимални стойности на САН и ДАН.

По отношение на минималните стойности на САН ( $F(3)=0,295$ ,  $p=0,829$ ) и ДАН ( $F(3)=0,774$ ,  $p=0,530$ ), впечатление прави, че няма статистически значима разлика между четирите групи. Клинично значение има  $ДАН < 50 \text{ mmHg}$ , тъй като при тези стойности се наблюдава недостатъчност в пълненето на коронарните съдове и исхемия на миокарда. В Група 1  $57,9\%$  ( $n=11$ ) от пациентите в нашето проучване са имали поне един епизод на  $ДАН < 50 \text{ mmHg}$ . В останалите групи процентът е по-нисък – в Групи 2 и 4 –  $25\%$  (съответно  $n=4$  и  $n=6$ ), а в Група 3 –  $29,4\%$  ( $n=5$ ).

По отношение динамиката в СрАН, на Фигура 30 са илюстрирани максимално и минимално измерените стойности за четирите групи.

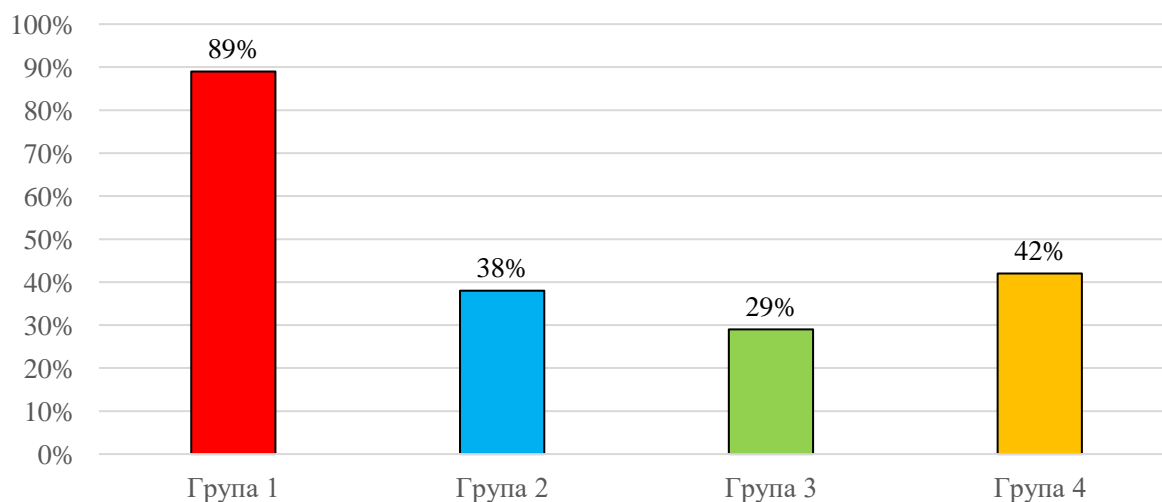


Фигура 30 Максимални и минимални стойности на СрАН.

Както вече споменахме, СрАН е показателят, по който индиректно съдим за адекватната тъканна перфузия интраоперативно. Клинично значение имат ниските стойности. За всеки орган се приема различна допустима долна граница, но в повечето публикации  $\text{СрАН} \leq 65 \text{ mmHg}$  се счита за индикация за терапевтична интервенция.

В нашето проучване и в четирите групи при повече от половината болни има регистриран поне един епизод на хипотония според тази абсолютна стойност. В Група 2 са най-много – 81,25% (n=13), следвани от Група 1 – 79% (n=15), в Група 3 са 64,7% (n=11), а най-малко са в Група 4 – 58,3% (n=14).

За оценка на хипотонията също приложихме и индивидуализиран подход. На Фигура 31 е представено съотношението на пациентите в четирите групи, при които е регистриран поне един епизод на СрАН по-ниско или равно на 30% от измереното изходно.



Фигура 31 Стойности на СрАН  $\leq 30\%$  от изходното.

Използвайки този персонализиран подход, откриваме значително повече пациенти с хипотония в Група 1 – 89% (n=17). При другите групи тенденцията е за по-нисък процент на хипотоничните епизоди, съответно в Група 2 – 38% (n=6), Група 3 - 29%(n=5) и Група 4 – 42% (n=10).

От статистическа гледна точка значима е разликата в максималното СрАН, отчетено в Група 1 спрямо останалите три групи (p<0,001). По-голяма клинична значимост имат обаче по-високите стойности на САН, отколкото на СрАН. От друга страна прави впечатление, че няма статистически значима разлика в минималните стойности на СрАН и появата на хипотония по унифицирания критерий между четирите групи (F(3)=0,470, p=0,704). При използване на индивидуализиран подход обаче хипотония се открива в значително по-висока степен в Група 1 в сравнение с другите три групи (Kruskal-Wallis H (3)=16,175, p=0,001).

Прави впечатление, че както при хипертонията и при диагностицирането на хипотонията има разлика между абсолютния и индивидуализирания подход. При абсолютната граница от  $SrАН \leq 65 \text{ mmHg}$  хипотония се отчита при 53-ма пациенти (70%) в сравнение с 38 (50%) при използването на спад на СрАН с повече от 30% от изходното.

Трябва да се има предвид, че при този дизайн на проучването не можем да определим точно в кой етап от анестезията възниква хипотонията – непосредствено след интубацията и/или след клампажа на венозния плексус на тумора. Необходима е оценка на параметрите на по-чести времеви интервали, за да бъде направен този анализ.

Последните проучвания върху значението на интраоперативната хемодинамика за изхода от лечението посочват, че връзката между органната увреда и хипотонията е функция както от тежестта, така и от продължителността на състоянието (Saugel and Sessler, 2021; Walsh et al., 2013). За да оценим продължителността на хипотонията в нашето проучване, сме анализирали времето, в което СрАН е било по-ниско с повече от 30% от изходното в минути (Таблица 22).

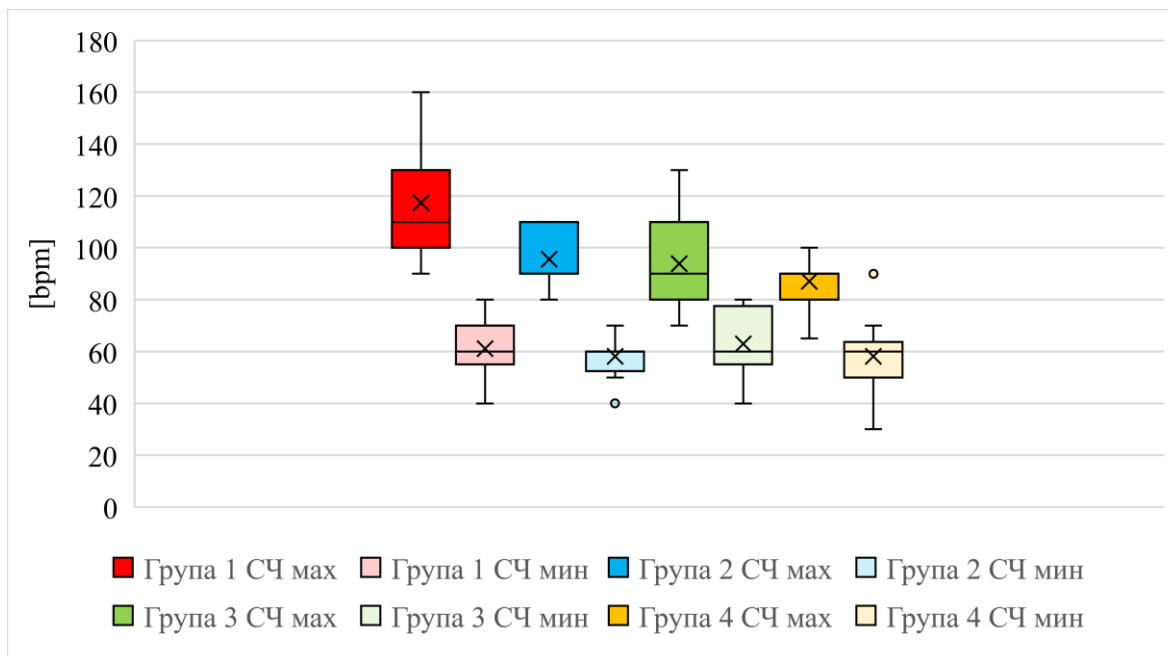
	<i>n</i>	<i>Mean</i>	<i>SD</i>	<i>Minimum</i>	<i>Maximum</i>
<b>Група 1</b>	17	14,41	11,83	5	50
<b>Група 2</b>	6	9,17	3,76	5	15
<b>Група 3</b>	5	6,00	2,24	5	10
<b>Група 4</b>	10	11,5	17,17	5	60
<b>Общо</b>	38	11,71	11,98	5	60

Таблица 22 Средни стойности в минути на СрАН  $\leq 30\%$  от изходното.

В Група 1 това време е  $14,41 \pm 11,84 \text{ min}$  (5,85% от времето на анестезията), в Група 2 –  $9,17 \pm 3,76 \text{ min}$  (4,36%), в Група 3 –  $6 \pm 2,24 \text{ min}$  (2,84%), а в Група 4 –  $11,5 \pm 17,17 \text{ min}$  (2,93%). Разликата на Група 1 с останалите три групи е статистически значима (F(3)=4,917, p=0,004).

Според нашите резултати при феохромоцитомите тежестта на хипотонията не се различава с тази, регистрирана при другите хормонпродуциращи или неактивни тумори, но продължителността е по-голяма.

По отношение на вариациите в СЧ на Фигура 32 са представени максималните и минималните стойности, регистрирани при нашите пациенти. Статистическа значимост има само разликата в максимално измерената СЧ при пациентите от Група 1 спрямо останалите три групи ( $F(3)=15,577$ ,  $p<0,001$ ). Това е видно и от графиката. При минималните стойности няма отчетена статистическа значимост ( $F(3)=0,869$ ,  $p=0,461$ ).



Фигура 32 Максимални и минимални стойности на СЧ.

Средната за Група 1 максимална СЧ в нашето проучване е  $117 \pm 20$  bpm, за Група 2 е  $96 \pm 12$  bpm, за Група 3 -  $94 \pm 18$  bpm, а за Група 4 -  $87 \pm 8$  bpm. Средната минимална СЧ за цялата извадка общо е  $62 \pm 11$  bpm.

За горна граница на нормалната сърдечна честота интраоперативно сме приели  $100$  bpm, а за долна –  $50$  bpm. В Група 1  $94,7\%$  ( $n=18$ ) от пациентите са имали поне един епизод на СЧ над  $100$  bpm, а най-високата измерена стойност е  $160$  bpm. По шест пациент в Групи 2 и 3 (съответно  $37,5\%$  и  $35\%$ ) са покачили СЧ над посочената, като в Група 2 максималната достигната е  $110$  bpm, а в Група 3 –  $130$  bpm. В Група 4 само при  $16,7\%$  ( $n=4$ ) сме установили повишаване на СЧ до  $100$  bpm.

Както вече споменахме, по отношение на най-ниските стойности няма значителни различия между групите. СЧ под  $50$  bpm е отчетена при  $5,3\%$  ( $n=1$ ) за Група 1,  $12,5\%$  ( $n=2$ ) за Група 2,  $11,8\%$  ( $n=2$ ) за Група 3 и  $8,3\%$  ( $n=2$ ) за Група 4. Само при един пациент от Група 4 е била регистрирана екстремна брадикардия до  $30$  bpm. В нашата извадка няма случаи на интраоперативен сърдечен арест.

В Таблица 23 сме представили честотата на регистрираните аритмии и миокардна исхемия интраоперативно.

При  $14$  ( $73,7\%$ ) от пациентите в Група 1, в хода на адrenaлектомията, е отчетена промяна в сърдечния ритъм спрямо предоперативната. В документацията липсват данни за конкретния вид аритмия. В останалите групи, появата на това усложнение е значително по-рядка: в Група 2 при  $25\%$  ( $n=4$ ), в Група 3 при  $11,8\%$  ( $n=2$ ), а в Група 4 само при  $4,2\%$  ( $n=1$ ) ( $p<0,001$ ).

	Аритмия		Исхемия	
	n	%	n	%
Група 1	14	73.7	2	10.5
Група 2	4	25.0	0	0
Група 3	2	11.8	2	11.8
Група 4	1	4.2	1	4.2
	<i>Test</i>	<i>p value</i>	<i>Test</i>	<i>p value</i>
<i>Kruskal-Wallis H</i>	28.757	<b>0.000</b>	2.546	0.467

Таблица 23 Интраоперативно регистрирани аритмии и миокардна исхемия.

При регистрираните промени в ЕКГ образа и данни за миокардна исхемия няма статистически значима разлика между четирите групи ( $p=0,467$ ). По двама пациенти в Групи 1 (10,5%) и 2 (11,8%) и един от Група 4 (4,2%) са получили транзиторна исхемия интраоперативно, но без да развият миокарден инфаркт.

Всички проучвания, които открихме при анализа на литературните източници са върху хемодинамичната нестабилност интраоперативно при адреналектомия по повод феохромоцитом. *Shao* и колектив съобщават за максимални стойности на САН и ДАН при предоперативно нормотензивни пациенти с и без премедикация с алфа-блокери като съответно това са:  $154\pm 29/89\pm 13$  mmHg в групата с подготовка и  $153\pm 30/90\pm 15$  mmHg в групата без (*Shao et al.*, 2011). Също така те не съобщават за епизоди на САН  $\geq 200$  mmHg в тяхната извадка, а времето на САН по-високо с 30% от изходното е както следва 7 (0-15) min в групата с алфа-блокери и 2 (0-20) min в групата без. Те отчитат по-ниски абсолютни стойности и по-кратки епизоди на хипертония спрямо нашите резултати. От друга страна минималните стойности в нашата извадка са по-ниски като те не регистрират нито един епизод на САН по-ниско с повече от 30% от изходното. По отношение на сърдечната честота в тяхното проучване няма регистрирани тахи – и брадикардии. Тези различия между проучванията могат да се обяснят с факта, че те разглеждат само нормотензивни предоперативно пациенти, както и с различния протокол за медикаментозен контрол на хемодинамиката интраоперативно.

*Brunaud* и съавтори също проследяват хемодинамичната стабилност интраоперативно при пациенти с феохромоцитом в контекста на различни схеми за предоперативна подготовка (*Brunaud et al.*, 2014). Техните резултати за тежестта и продължителността на хипертонията също са по-ниски спрямо нашите, но съвпадат по отношение на хипотоничните епизоди. Вариациите в сърдечната честота са по-малки в сравнение с отчетените от нас. Подобни са стойностите публикувани и от *Gaujoux* и колектив, *Butz* и колектив, както и *Kim* и колектив (*Butz et al.*, 2017; *Gaujoux et al.*, 2016; *Kim et al.*, 2022).

*Vorselaarset* и съавтори публикуват проучване върху интраоперативната хемодинамична нестабилност при пациенти с феохромоцитом в зависимост от оперативния достъп. Те включват 341 пациенти като съобщават, че при 224 (66%) отчитат САН над 160 mmHg, а при 107 (31%) – над 200 mmHg. При 169 (50%) от всички пациенти регистрират поне един епизод на хипотония, дефинирана като СрАН под 60 mmHg.

Ma и колектив изследват предикторите за хемодинамична нестабилност при пациенти с феохромоцитомии и параганглиоми. В извадка от 428 пациенти те откриват 305 (71,3%) с поне един епизод на САН над 160 mmHg, 100 (23,4%) с над 200 mmHg и 255 (59,5%), при които САН е с повече от 30% от изходното. Те приемат за хипотония СрАН под 60 mmHg и съответно регистрират значително по-ниска честота – 75 пациенти (17,5%) (Ma et al., 2020).

Причините за общо по-ниските абсолютни стойности и по-малката продължителност на хипертонията в цитираните изследвания спрямо нашите резултати могат да се търсят, както в избора на анестетична техника и протокола за контрол, различните фармакологични средства, коморбидитета и предоперативната подготовка на пациентите, така и в хирургичната техника. Не са достатъчно данните, за да се сравни и определи кои са факторите с най-значимо влияние.

### 3. Баланс на течностите и инфузионна терапия.

Гломерулната филтрация и продукцията на урина са индикатор за адекватността на микроциркулацията и перфузионното налягане на бъбреците. Проследяването на часова диуреза е част от класическите методи за мониториране на хемодинамиката в интензивната медицина и анестезиологичната практика.

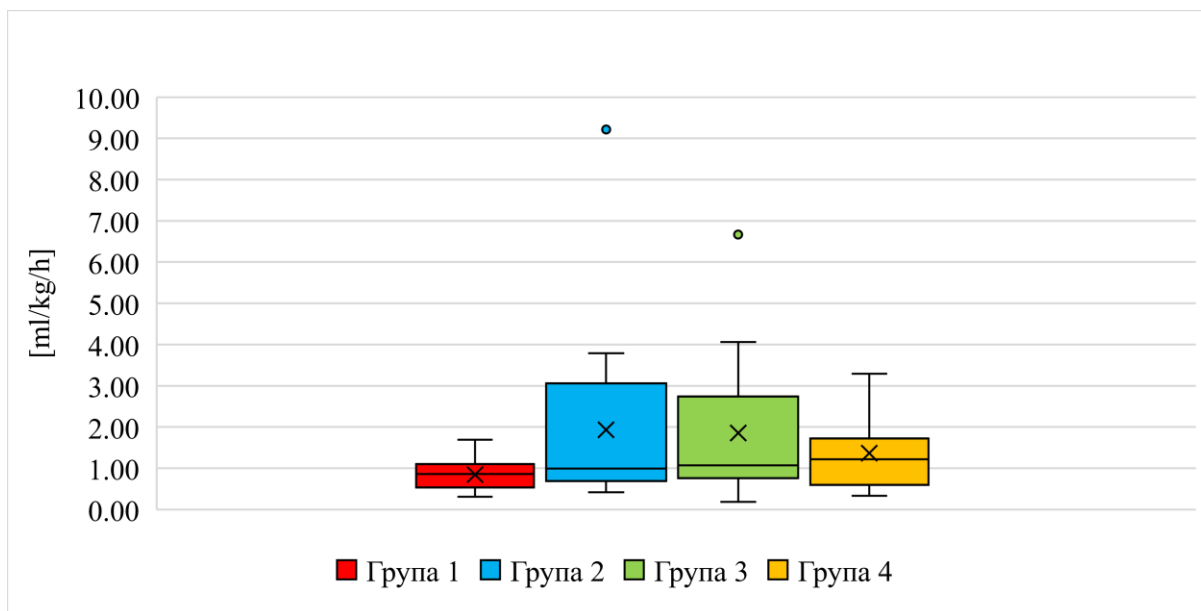
В нашето лечебно заведение за изследвания период не е проследявана часовата диуреза интраоперативно. В документацията е отчетено общото количество на диурезата от поставянето на уретралния катетър непосредствено след интубацията до постъпването в КАИЛ. За да бъдат сравними резултатите, както между отделните пациенти в проучването, така и с публикуваните от други автори резултати, ние изчислихме средната часовата диуреза на килограм на час за всеки пациент според теглото му и продължителността на операцията. Получените средни стойности по групи са представени в Таблица 24. Графично часовата диуреза при отделните групи е изобразена на Фигура 33.

		<i>N</i>	<i>Mean</i>	<i>Std. Deviation</i>	<i>Minimum</i>	<i>Maximum</i>	<i>df</i>	<i>F</i>	<i>p value</i>
Общо количество на диурезата [ml]	Група 1	19	264,5	147,98	75,00	600,00			
	Група 2	16	498,1	457,45	100,00	2000,00			
	Група 3	17	460,0	376,85	50,00	1300,00			
	Група 4	24	399,0	337,70	70,00	1200,00			
	Общо	76	399,9	346,26	50,00	2000,00	3	1,607	0,195
Диуреза [ml/kg/h]	Група 1	19	0,85	0,37	,31	1,69			
	Група 2	16	19,3	2,24	,42	9,22			
	Група 3	17	18,6	1,7	,18	6,67			
	Група 4	24	13,7	0,89	,33	3,29			
	Общо	76	14,6	1,44	,18	9,22	3	2,303	0,084

Таблица 24 Интраоперативна диуреза.



Няма статистически значима разлика в отделената часова диуреза между пациентите в четирите групи ( $p=0,084$ ). Въпреки това от Фигура 33 се вижда, че в Група 1 обемът е по-малък от останалите три групи –  $0,85\pm 0,37\text{ ml}$  в сравнение със съответно  $19,3\pm 2,24\text{ ml}$  в Група 2,  $18,6\pm 1,7\text{ ml}$  в Група 3 и  $13,7\pm 0,89\text{ ml}$  в Група 4. Средното общо количество отделена урина по време на анестезията е  $399,9\pm 346,26\text{ ml}$  за цялата извадка, като при пациентите от Група 1 е  $264,5\pm 147,98\text{ ml}$ , от Група 2 –  $498,1\pm 457,45\text{ ml}$ , в Група 3 –  $460\pm 376,85\text{ ml}$ , а в Група 4 –  $399\pm 337,70\text{ ml}$ .



Фигура 33 Часова диуреза по групи.

За лапароскопските операции е характерно ограниченото отделяне на урина подари високото интраабдоминално налягане и локалните промени в перфузията на коремните органи. Трябва да се има предвид и че не сме оценили употребата на диуретици периоперативно. За критична граница се използва диуреза под  $0,5\text{ ml/kg/h}$ . В нашата извадка общо 14 болни (18,42%) са имали часова диуреза под тази граница: в Група 1 – четирима (21%), в Група 2 – двама (12,5%), в Група 3 – трима (18%), а в Група 4 – петима (21%). Няма статистическа значимост между групите по този параметър ( $F(3)=2,523$ ,  $p=0,117$ ).

Jeon и съавтори отчитат интраоперативната диуреза в проучването си върху хемодинамиката при феохромоцитом в връзка с различните анестетични техники. Те съобщават за средно количество на диурезата от  $400\text{ (150-1100)\text{ ml}}$ , което съвпада с нашите измервания (Jeon et al., 2020).

Инфузионната терапия и прецизирането на водноелектролитния баланс интраоперативно са основна част от хемодинамичния контрол. Поддържането на адекватен вътресъдов обем без да се допуска хиперхидратация е от съществено значение за успеха на лечението като цяло и за възникването на интра- и постоперативни усложнения.

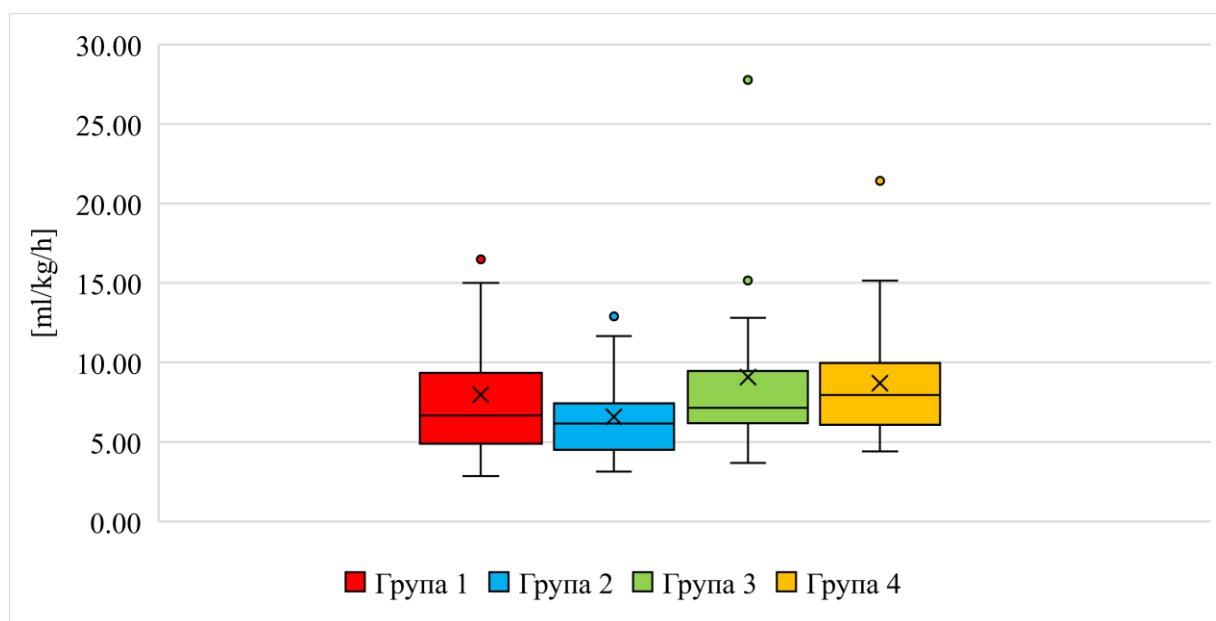
Най-често за компенсиране на предоперативната дехидратация и интраоперативните загуби на течности се използват водно-солеви кристалоидни разтвори.

Употребата на кристалоидни разтвори по време на лапароскопска адреналектомия в нашето проучване заведение е представена в Таблица 25.

		<i>N</i>	<i>Mean</i>	<i>Std. Deviation</i>	<i>Std. Error</i>	<i>Minimum</i>	<i>Maximum</i>	<i>df</i>	<i>F</i>	<i>p value</i>
Общ обем кристалоиди [ml]	Група 1	19	2,184	582,39	133,61	1000,00	3000,00			
	Група 2	16	1,883	488,36	122,09	1000,00	2800,00			
	Група 3	17	2,241	863,18	209,35	1000,00	4100,00			
	Група 4	24	2,135	383,30	986,54	1500,00	3000,00			
	Общо	76	2,118	613,32	703,53	1000,00	4100,00	3	1,100	0,355
Кристалоиди [ml/kg/h]	Група 1	19	7,97	4,12	0,94	2,86	16,48			
	Група 2	16	6,59	2,78	0,69	3,13	12,90			
	Група 3	17	9,09	5,60	1,36	3,68	27,78			
	Група 4	24	8,7	3,78	0,77	4,40	21,43			
	Общо	76	8,16	4,19	0,48	2,86	27,78	3	1,188	0,320

Таблица 25 Приложение на кристалоидни разтвори.

Няма статистически значима разлика в общия обем инфузирани кристалоиди ( $F(3)=1,100$ ,  $p=0,355$ ), нито в дозата на килограм на час ( $F(3)=1,188$ ,  $p=0,320$ ). Това е илюстрирано и на Фигура 34. Средният обем за цялата извадка е  $2118 \pm 613$  ml, а дозата е  $8,16 \pm 4,19$  ml/kg/h.



Фигура 34 Обем на инфузираните кристалоиди.

Високият процент на пациентите с предоперативна хипертония и комбинацията от антихипертензивни медикаменти предполагат обща абсолютна хиповолемия предоперативно, която не винаги е адекватно компенсирана. Препоръчва се либерална инфузионна терапия преди лапароскопската адреналектомия. Малко проучвания коментират обемът и вида на приложените разтвори интраоперативно. Не е изяснено напълно дали наблюдаваната хипотония интраоперативно се дължи на хиповолемията или на вазоплегия в следствие от резкия спад в плазмените нива на хормоните. Дали пациентите са податливи на обемно заместване се изследва чрез инвазивни тестове, които често не са част от обичайния интраоперативен мониторинг.

*Niederle* и колектив в изследването си върху приложимостта на езофагеалния доплер за оценка на волемичния статус по време на лапароскопска адреналектомия за феохромоцитом публикуват данни за обема на приложените водно-солеви разтвори. В тяхното проучване на пациентите с феохромоцитом средно са приложени  $2100 \pm 516$  ml ( $12,9 \pm 4,8$  ml/kg/h), а на тези с други хормонално активно тумори -  $1550 \pm 622$  ml ( $8,3 \pm 0,7$  mml/kg/h) като е използван целево насоченият подход (*Niederle et al.*, 2020). В сравнение с нашето проучване, в групата на катехоламин-продуциращите тумори сме използвали еквивалентно общо количество разтвори, но дозата на килограм на час е по-ниска. По отношение на останалите пациенти с активни тумори ние съобщаваме за по-голямо общо количество, но еквивалентна доза на килограм на час.

*Jeon* и съавтори също публикуват приложения обем инфузионни разтвори по време на адреналектомия по повод феохромоцитом като при пациентите без регистрирана хипотония той е  $1900$  ( $1400-3300$ ) ml, а при тези с –  $2300$  ( $1800-3800$ ) ml. Те не намират тази разлика за статистически значима (*Jeon et al.*, 2020).

*Shao* и колектив изследват ефекта на предоперативната алфа-блокада на нормотензивните пациенти с феохромоцитом върху интраоперативната хемодинамика и също описват използваните обемни разтвори. Те съобщават за  $2300$  ( $1800-2500$ ) ml кристалоиди в групата с алфа-блокада и съответно  $2000$  ( $1500-2500$ ) ml в групата без като разликата няма статистическа значимост. От друга страна намират значима разлика в употребата на колоиди –  $1500$  ( $1500-2100$ ) ml при пациентите с алфа-блокатор и  $1100$  ( $500-1800$ ) ml без като  $p=0,008$  (*Shao et al.*, 2011). При кристалоидите резултатите ни са сравними, но по отношение на колоидната консумация ние сме регистрирали по-малки количества.

Авторите не са единодушни по въпроса кои видове разтвори са по-ефективни за поддържане на хемодинамиката интраоперативно и кои имат по-добър профил на безопасност и по-малко, свързани с употребата им, усложнения (*Joosten et al.*, 2018; *Reiterer et al.*, 2022). Екипът на нашата клиника е използвал предимно кристалоиди. Употребата на колоиди е представена в Таблица 26.

Тъй като обемът на приложените колоидни разтвори варира в широки граници между отделните пациенти и нито средната стойност, нито медианата са показателни за цялата извадка, сме представили и разпределението според общия приложен обем (Таблица 27).

	Общо колоиди [ml]	Доза колоиди [ml/kg/h]
<i>Mean</i>	191.33	0.78
<i>Median</i>	0.00	0.00
<i>Mode</i>	0.00	0.00
<i>SD</i>	262.44	1.22
<i>Minimum</i>	0.00	0.00
<i>Maximum</i>	1000.00	4.51

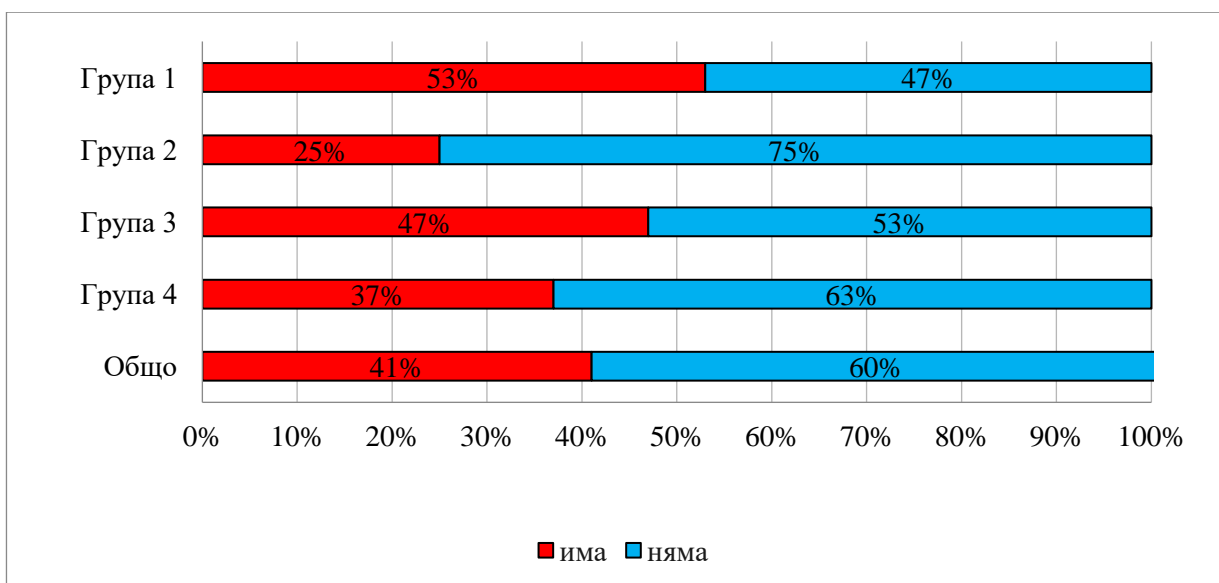
Таблица 26 Приложение на колоидни разтвори.

Колоиди [ml]	n	%
<b>0.00</b>	46	60.5
<b>50.00</b>	1	1.3
<b>250.00</b>	4	5.3
<b>300.00</b>	1	1.3
<b>500.00</b>	22	28.9
<b>1000.00</b>	2	2.6

Таблица 27 Разпределение на пациентите според обема на приложените колоиди.

При по-голямата част от пациентите (60,5%, =46) не са приложени колоидни разтвори. Най-често използваната обща доза е 500 ml (28,9%, =22).

Няма статистически значима разлика в употребата на колоиди между четирите групи както в общото количество ( $F(3)=1,322$ ,  $p=0,274$ ), така и в дозата на килограм на час ( $F(3)=0,719$ ,  $p=0,544$ ). Средният обем инфузирани колоиди за цялата извадка е  $1913 \pm 262$  ml, а средната доза е  $0,8 \pm 1,3$  ml/kg/h. Съотношението между пациентите получили синтетични плазмаекспандери и тези без е илюстрирано на Фигура 35.



Фигура 35 Приложение на колоидни разтвори.

Най-голям е процентът на пациентите, на които са приложени колоидни разтвори в Група 1 – 53% (n=10), а в Група 2 – най-малък (n=4, 25%). В Група 3 37% (n=6), а в Група 4 – 47% (n=11) са получили плазмоекспандери.

Не открихме проучвания, които специфично да изследват ефекта на колоидите и кристалоидите върху интраоперативната хемодинамика по време на лапароскопска адреналектомия. Публикация на *Reiterer* и колектив не потвърждава ползата от употребата на колоиди спрямо кристалоиди при поддържането на хемодинамиката по време на некардиохирургични оперативни интервенции (Reiterer et al., 2022).

Фактът, че въпреки различията в хемодинамичните показатели между различните групи няма разлика в проведената инфузионна терапия, може да се обясни с невъзможността за адекватна оценка на волевичния статус на пациентите с използвания хемодинамичен мониторинг.

#### 4. Опиатна консумация.

От анестетичните техники, използвани за контрол на хемодинамиката, в нашето проучване сме оценили опиатната консумация. На всички пациенти е приложен *Fentanyl*. Данните са посочени в Таблица 28.

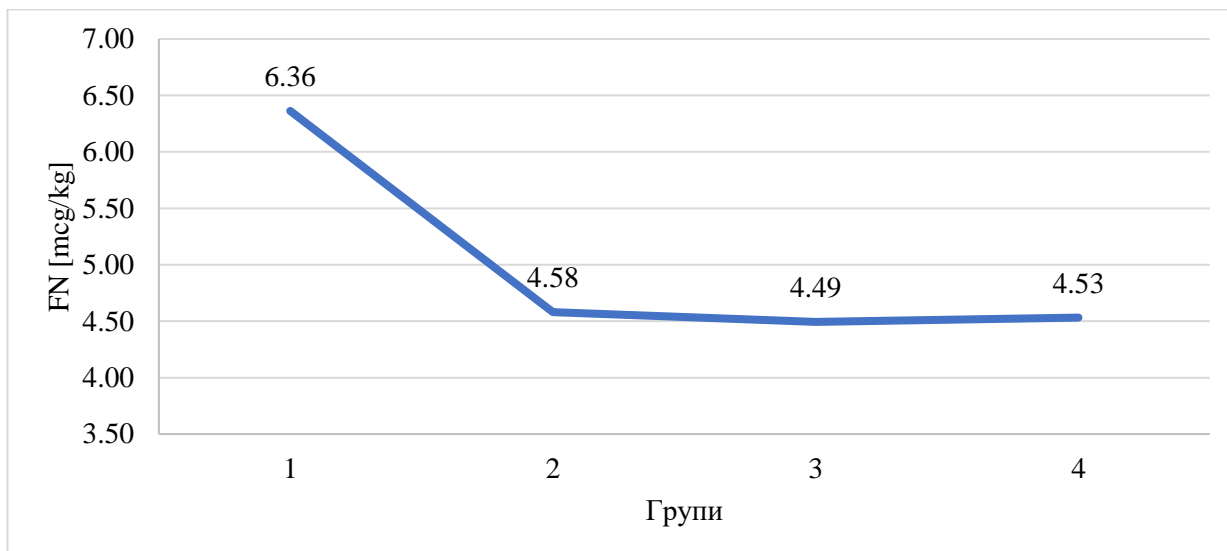
		<i>N</i>	<i>Mean</i>	<i>SD</i>	<i>Minimum</i>	<i>Maximum</i>	<i>One Way ANOVA</i>	
							<i>F(3)</i>	<i>p value</i>
Обща доза <i>Fentanyl</i> [ <i>mcg</i> ]	Група 1	19	453.95	50.18	350.00	625.00		
	Група 2	16	368.75	104.68	200.00	550.00		<b>0,032*</b>
	Група 3	17	330.88	107.36	100.00	500.00		<b>0,001*</b>
	Група 4	24	341.67	88.67	150.00	500.00		<b>0,001*</b>
	Общо	76	373.03	100.23	100.00	625.00	7,451	<b>&lt;0,001</b>
<i>Fentanyl</i> [ <i>mcg/kg</i> ]	Група 1	19	6.36	1.47	3.80	9.00		
	Група 2	16	4.58	1.43	3.10	7.30		<b>0,006*</b>
	Група 3	17	4.49	1.90	1.30	7.50		<b>0,003*</b>
	Група 4	24	4.53	1.43	1.50	7.50		<b>0,002*</b>
	Общо	76	4.99	1.72	1.30	9.00	6,564	<b>0,001</b>

Таблица 28 Опиатна консумация в различните групи.

\* стойностите на *p* са получени при сравняване на Група 1 с останалите три групи чрез *Tukey Post Hoc Multiple comparisons Test*

Най-висока е общата доза *Fentanyl* при пациентите в Група 1 – 453,95±50,18 *mcg* и разликата с останалите три групи е статистически значима (*p*<0,05). Опиатната консумация в другите три групи не се отличава статистически (*p*>0,05), съответно: Група

2 –  $368,75 \pm 104,68$  mcg; Група 3 –  $330,88 \pm 107,36$  mcg; Група 4 –  $341,67 \pm 88,67$  mcg. По отношение на дозата, изчислена според теглото на всеки отделен пациент в килограми, тенденцията се запазва. На Фигура 36 ясно се вижда, че средната доза на Fentanyl на килограм при феохромоцитомите е значително по-висока от приложената в останалите три групи.



Фигура 36 Средна доза на приложения Fentanyl в mcg/kg.

В малка част от публикациите е коментирана интраоперативната опиатна консумация. Yuan и колектив изследват приложението на блок на квадратния поясен мускул при адреналектомия и влиянието му върху постоперативното обезболяване и възстановяване. В проучването си те съобщават, че интраоперативната консумация на Fentanyl в контролната група е  $285,44 \pm 74,70$  mcg (Yuan et al., 2021). В друго проучване на Qu и съавтори върху влиянието на блокът на трансверзалната абдоминална равнина върху постоперативното обезболяване и възстановяването след ретроперитонеоскопски операции отбелязват, че в контролната група интраоперативно са използвани  $3,8 \pm 0,7$  mcg/kg Fentanyl (Qu et al., 2016). Съобщената опиатна консумация в нашето проучване е по-висока спрямо посочените в литературата.

Повишената консумация на опиати в групата на феохромоцитомите може да се обясни с опита за потискане на симпатиковата активация от освободените от тумора катехоламини интраоперативно.

## 5. Епидурална аналгезия.

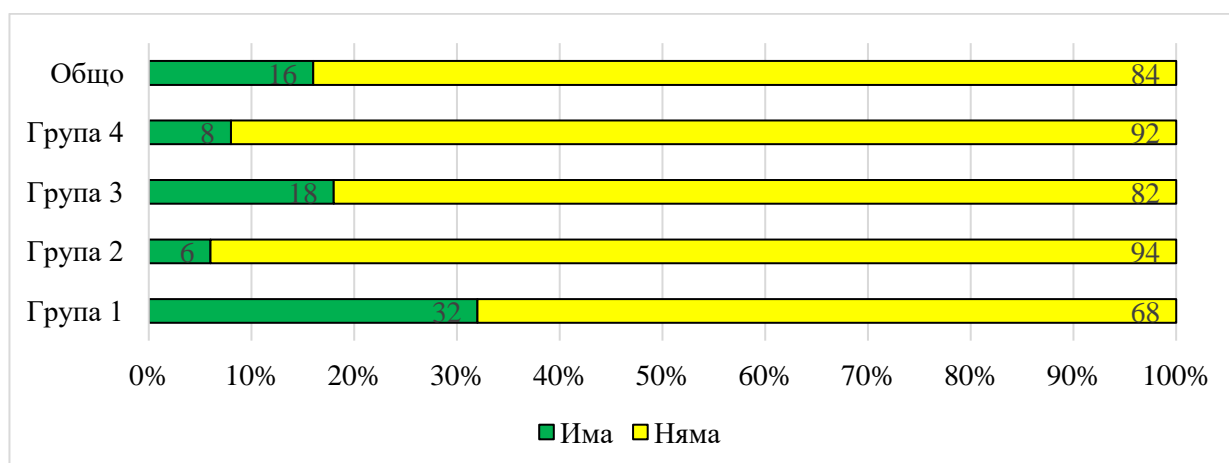
Едно от основните преимущества на лапароскопската техника е по-малките разрези, съответно по-малка болка интра- и постоперативно. Рядко епидурална аналгезия се използва при миниинвазивна хирургия поради по-големия риск от усложнения, свързани с техниката, отколкото ползите от прилагането ѝ. Адреналектомията е едно от изключенията. Епидуралното приложение на локални анестетици и опиоиди води до понижено отделяне на катехоламини поради симпатиковия блок на ниво гръбначен мозък. В резултат на това се потиска и дори напълно блокира отговорът на хирургичния стрес. При физиологични условия невроендокринната реакция включва освобождаване на

АКТХ, кортизол, адреналин, норадреналин и вазопресин, както и активиране на ренин-ангиотензин-алдостероновата система. В контекста на надбъбречна патология и още повече при хормонално активни тумори, стресовият отговор може да бъде преувеличен и да доведе до екстремни хипертонии и тахикардии.

Честотата на употреба на епидурална аналгезия в нашето проучване е представена в Таблица 29 и онагледено на Фигура 37.

	n	%	Wald $\chi^2$	p value
<b>Група 1</b>	6	32	2.454(1)	0,117
<b>Група 2</b>	1	6	6.875(1)	<b>0,009</b>
<b>Група 3</b>	3	18	5.863(1)	<b>0,015</b>
<b>Група 4</b>	2	8	10.541(1)	<b>0,001</b>
<b>Общо</b>	12	16	5.705 (3)	0.127

Таблица 29 Приложение на епидурална аналгезия.



Фигура 37 Приложение на епидурална аналгезия в % при различните групи.

Няма статистическа значимост в честотата на приложение на епидурална аналгезия между четирите групи (Kruskal-Wallis  $H(3) = 5,603$ ,  $p=0,131$ ). Значително по-малко са пациентите с епидурален катетър в Групи 2 ( $p=0,009$ ), 3 ( $p=0,015$ ) и 4 ( $p=0,001$ ) спрямо тези без. Единствено в Група 1 е съпоставимо от статистическа гледна точка съотношението на случаите с и без невроаксиална техника ( $p=0,117$ ).

В групата на феохромоцитомите открихме, че при пациентите с епидурален катетър не е използван *Glyceryl trinitrate* ( $p=0,017$ ) и времето, в което САН е било равно или над  $200 \text{ mmHg}$  е значимо по-кратко ( $\chi^2(1) = 4,861$ ,  $p=0,027$ ) като силата на корелация между тези събития и невроаксиалната техника е средна ( $r=0,700$ ).

Извършихме сравнение и на параметрите, определящи хемодинамичната нестабилност (максимални и минимални САН, СрАН, ДАН и СЧ), както и приложените медикаменти за контрол между всички пациенти с епидурален катетър и останалите в извадката. Статистически значими различия открихме при употребата на *Glyceryl trinitrate* ( $\chi^2(1) = 5,089$ ,  $p=0,024$ ) и *Nitroprusside sodium* ( $\chi^2(1) = 5,983$ ,  $p=0,014$ ). Двата медикамента са използвани по-рядко при пациентите, на които е приложена комбинация от обща и невроаксиална анестезия. Въпреки това корелационният коефициент показва слаба връзка между явленията (съответно  $r=0,259$  и  $r=0,281$ ). По отношение на



хемодинамичните показателни статистически значимо по-продължителна е била хипотонията при пациентите с епидурална аналгезия ( $t(74)=4,226$ ,  $p=0,001$ ). Средната продължителност в минути на СрАН по-ниско с 30% и повече от изходното при пациентите с невроксиална анестезия е  $16,25\pm 20,8$  min, а при тези без е  $3,91\pm 5,07$  min. При този феномен корелационният коефициент е среден по сила ( $r=0,441$ ).

*Nizamoglu* и колектив провеждат проспективно проучване при 32 лапароскопски адреналектомии за ефекта на епидуралната анестезия върху хемодинамичните промени и плазменото ниво на стрес хормоните по време на обща анестезия. Те установяват по-стабилна хемодинамика и нива на надбъбречните хормони в групата на пациентите с епидурален катетър. В тяхното проучване само по един пациент от експерименталната и контролната група има феохромоцитом (*Nizamoglu et al.*, 2011).

Групата на *Pan* също провежда проспективно рандомизирано проучване върху влиянието на епидуралната анестезия върху изявата на стрес-реакция при 40 пациенти, подложени на лапароскопска адреналектомия. Те установяват по-стабилна хемодинамика по отношение на хипертонията, с по-рядко използване на антихипертензивни медикаменти, както и по-ниски стойности на МАС в групата с комбинация на обща и епидурална анестезия. От друга страна обаче отчитат синергичния ефект по отношение на хипотонията непосредствено след увода в анестезия и преди разреза като в групата с епидурална аналгезия по-често са прилагани *Phenylephrine* и *Atropine*. В това проучване пациентите с феохромоцитом и тежки и недобре контролирани хипертонии са изключени от анализите (*Pan et al.*, 2015). *Wiseman* и екипът му, в ретроспективния си анализ върху 97 пациенти с феохромоцитом и параганглиоми съобщават, че интраоперативно приложената епидурална аналгезия е независим фактор за появата на ранна постоперативна хипотония (*Wiseman et al.*, 2020). Екипът на *Luo* демонстрира понижена нужда от прилагане на вазодилататори при пациентите с комбинирана обща и епидурална анестезия за адреналектомия по повод феохромоцитом (*Luo et al.*, 2003).

От друга страна *Jeon* и колектив не успяват да докажат ефективността на епидуралната анестезия за предотвратяване на катехоламиновите бури и хипертонията интраоперативно при пациенти с феохромоцитом и параганглиоми, но съобщават за по-честа изява на хипотония при тази група (*Jeon et al.*, 2020). *Li* и колектив също не потвърждават преимуществото на комбинацията между обща и епидурална анестезия за предотвратяване на флукуациите в хемодинамиката интраоперативно при отворена хирургия по повод феохромоцитом и параганглиом, но съобщават за по-ниска честота на постоперативните усложнения (*Li et al.*, 2018).

Както нашето, така и проведените до момента проучвания не потвърждават напълно тезата, че прилагането на епидурална аналгезия по време на лапароскопска адреналектомия предотвратява хемодинамичната нестабилност интраоперативно, но данните сочат, че при определени пациенти има преимущество за подобряване изхода от хирургичното лечение. Не са проучени и ефектите на различните медикаменти, концентрации и адюванти в разтворите за епидурално приложение.

## 6. Антихипертензивна терапия.

Интраоперативната хипертония се контролира най-често чрез задълбочаване на анестезията и прилагане на допълнителна доза опиоиди. Ако тези мероприятия не дадат

резултат се прибъгва до употребата на краткочействащи антихипертензивни медикаменти, най-често от групата на вазодилаторите. В нашата клиника са използвани *Glyceryl trinitrate* и *Nitroprusside sodium* в продължителни инфузии с титриране на дозата. На Таблица 30 Приложение на различни вазодилатори по групи е представена употребата на вазодилатори в нашата извадка.

	Група 1		Група 2		Група 3		Група 4		Общо		Kruskal-Wallis H	
	n	%	n	%	n	%	n	%	N	%	Test	p value
<i>Glyceryl trinitrate</i>	8	42	1	6	4	24	7	29	20	26	5.856	0.119
<i>Nitroprusside sodium</i>	17	89	0	0	4	24	1	4	22	29	47.140	<0.001

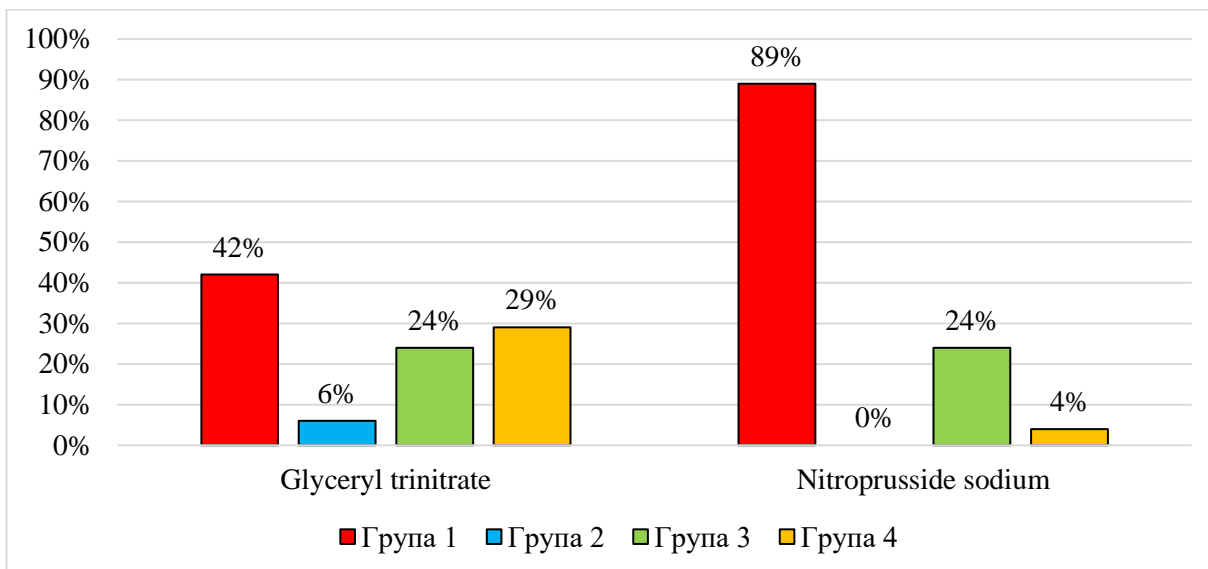
Таблица 30 Приложение на различни вазодилатори по групи.

Общо при 20 болни (26%) е използван *Glyceryl trinitrate* като в Група 1 процентът е най-висок – 42% (n=8), а в Група 2 най-нисък – 6%. В Групи 3 и 4 съответно е по 24% (n=4) и 29% (n=7). Няма статистически значима разлика в честотата на прилагане на *Glyceryl trinitrate* между четирите групи (p=0,119).

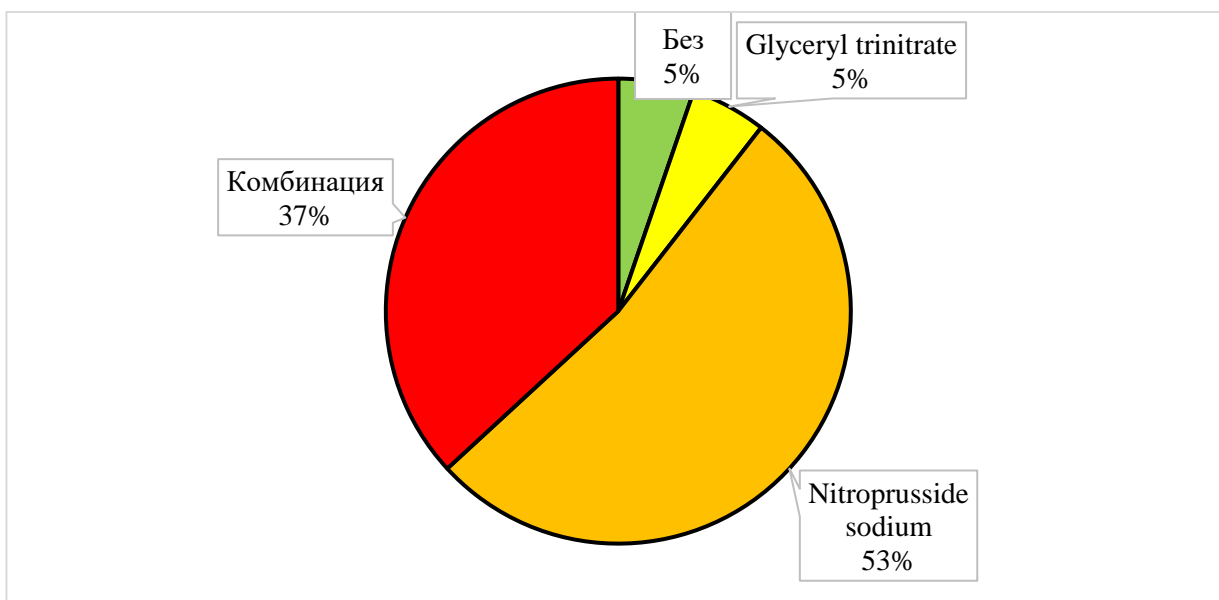
*Nitroprusside sodium* е приложен на 22 болни (29%) като за разлика от *Glyceryl trinitrate* има статистически значима разлика в честотата на употреба между групите (p<0,001). В Група 1 89% (n=17) от пациентите са получили медикамента, което е значително повече от Групи 3 и 4, в които са съответно 24% (n=4) и 4% (n=1). При нито един пациент в Група 2 не се е наложило използването на *Nitroprusside sodium*. Има умерена по сила корелация между вида на тумора и необходимостта от прилагане на *Nitroprusside sodium* (r=0,668). Тези резултати са онагледени на Фигура 38.

За контрол на хипертоничните епизоди при част от пациентите се е наложила употребата на повече от един медикамент. На Фигура 39 е представено графично разпределението на пациентите в цялата извадка според използваните медикаменти и комбинацията от тях.

Ясно се вижда, че само при 5% (n=4) от пациентите няма използван допълнително антихипертензивен медикамент. При 5% (n=4) хипертонията е контролирана само с *Glyceryl trinitrate*, а при 53% (n=40) – само с *Nitroprusside sodium*. В 37% (n=28) от случаите се е наложила употребата и на двата медикамента. *Buitenwerf* и колектив изследват хемодинамичната стабилност при пациенти с феохромоцитом в зависимост от вида да предоперативно приемания алфа-блокатор. В групата на приемалите неселективния *Phenoxybenzamine* на 21 (31,8%) от пациентите е приложен поне един медикамент с вазодилатативен ефект, на 10 (15,2%) – два, а на 6 (9,1%) – три. От друга страна на пациентите в групата с *Doxazosin* 23-ма (33,8%) болни са получили един, 22-ма (31,4%) – два, 8 (11,7%) – три, а на един пациент (1,5%) с резистентна хипертония – четири вазодилатора (*Buitenwerf et al., 2020*). Вида на лекарствените препарати не е коментиран.



Фигура 38 Приложение на различни вазодилататори по групи.



Фигура 39 Разпределени на пациентите в проучването според приложената антихипертензивна терапия интраоперативно.

Относно приложените антихипертензивни медикаменти интраоперативно в проучената от нас литература открихме информация само при адrenaлектомии за феохромоцитом. *Shao* и колектив в проучването си за влиянието на алфа-блокери предоперативно върху интраоперативната хемодинамика при нормотензивни пациенти с феохромоцитом съобщават, че хипертонията в групата на пациентите, получили алфа-блокери е контролирана с *Nitroglycerin* при 24 (63,2%) от случаите, с *Nitroprusside* при един (2,6%), с блокери на калциевите канали също при един (2,6%) и с *Phentolamine* 27 (71,1%). В групата без предоперативна подготовка *Nitroglycerin* е приложен на трима пациенти (14,3%), а *Phentolamine* на 4 (19,1%) (*Shao et al.*, 2011). От друга страна *Ma* и съавтори коментират употреба на *Nitroprusside* при 251 (58,6%) и *Phentolamine* при 209 (48,8%) от пациентите в тяхното проучване (*Ma et al.*, 2020). *Butz* и колектив също представят в проучването си върху феохромоцитом и параганглиоми, лекувани предоперативно с

*Metyrosine*, употреба на *Nitroprusside* при 22 (85%) от пациентите лекувани лапароскопски и блокер на калциевите канали при 6 (23%). Няма данни при колко от пациентите се е наложило приложението и на двата медикамента (Butz et al., 2017). *Gaujoux* и колектив прилагат *Nicardipine* във венозна инфузия при 125 (84%) от пациентите в проучването си (*Gaujoux et al.*, 2016). *Kiernan* и съавтори в тяхното проучване върху предикторите за хемодинамична нестабилност при феохромоцитом отчитат само употребата на вазоконстриктори при 74 (81%) от пациентите без да уточняват вида на медикамента (*Kiernan et al.*, 2014). От българските автори Стойнов публикува статия за приложението на *Diltiazem* във венозна инфузия по време на операция по повод феохромоцитом при 13 пациенти като описва добър ефект за контрол на хипертензията самостоятелно или в комбинация с бета-блокер (Стойнов, 1997).

Относително честата употреба на *Glyceryl trinitrate* в нашето проучване (n=20, 26% от всички пациенти) може да се обясни с хетерогенната група, в която само 25% са феохромоцитом, а също и с липсата на *Nicardipine* за венозно приложение и *Phentolamine* у нас. Избор на повечето автори за контрол на хипертонични кризи по време на лапароскопска адреналектомия при катехоламин-продуциращи тумори е *Nitroprusside sodium*, което съответства и с нашите резултати.

## 7. Терапия на интраоперативната хипотония.

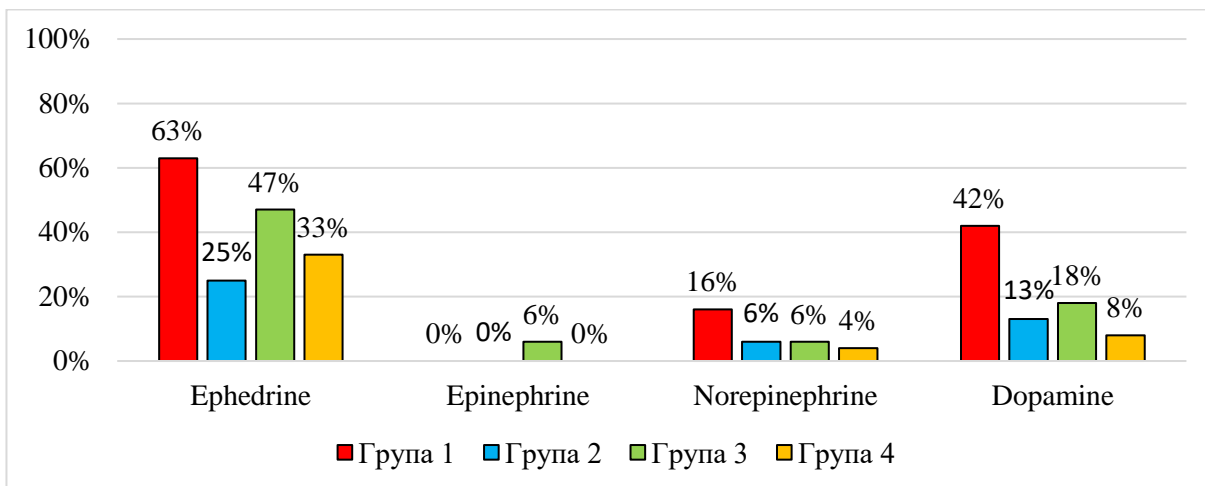
В случаите, при които възникналите епизоди на хипотония не са овладяни с промяна в дълбочината на анестезията или инфузионна терапия, са приложени симпатикомиметици. Данните за употребата им са представени в Таблица 31 и онагледени на Фигура 40.

	Група 1		Група 2		Група 3		Група 4		Общо		<i>Kruskal-Wallis H</i>	
	N	%	n	%	n	%	N	%	N	%	Test	p value
<i>Ephedrine</i>	12	63	4	25	8	47	8	33	32	42	6.221	0.101
<i>Epinephrine</i>	0	0	0	0	1	6	0	0	1	1	3.471	0.325
<i>Norepinephrine</i>	3	16	1	6	1	6	1	4	6	8	6.450	0.530
<i>Dopamine</i>	8	42	2	13	3	18	2	8	15	20	6.450	0.092

Таблица 31 Приложение на медикаменти за лечение на хипотония интраоперативно по групи.

Най-често прилаганият медикамент е индиректният симпатикомиметик *Ephedrine*, който е използван при 42% (n=32) от всички пациенти в извадката. Най-висок е процентът на прилагане в Група 1 – 63% (n=12), следва Група 3 с 47% (n=8), Група 4 с 33% (n=8), а най-нисък е в Група 2 – 25% (n=4). Статистическа значимост има по-високата нужда от *Ephedrine* в Група 1, съпоставено с Групи 2 (p=0,027) и 4 (p=0,05). Между останалите групи няма значима разлика в приложението на този медикамент.

Следващ по честота на прилагане в извадката е *Dopamine* – при 20% (n=15) от пациентите. Отново в Група 1 процентът на употреба е най-висок – 42% (n=8). В останалите три групи е използван съответно при Група 2 – 13% (n=2), Група 3 – 18% (n=3) и Група 4 – 8% (n=2). Статистически значима е само разликата между Групи 1 и 4 (p=0,027).



Фигура 40 Приложение на различните медикаменти за лечение на хипотония интраоперативно по групи.

При малка част от пациентите за поддържане на хемодинамиката е използван *Norepinephrine* – 8% (n=6). И в този случай най-честа е употребата в Група 1 – 16% (n=3). По един пациент от всяка от останалите три група също е получил този медикамент като терапия за интраоперативната хипотония. Няма статистически значима разлика в употребата на *Norepinephrine* между четирите групи.

*Epinephrine* е използван само в един случай, пациент в Група 3, при който е регистрирана екстремна брадикардия със СЧ под 30 bpm и хипотония.

Данните за извършения сравнителен анализ на честотата на употреба на симпатикомиметици между групите е представен на Таблица 32.

<i>p value</i>	<i>Dopamine</i>	<i>Epinephrine</i>	<i>Norepinephrine</i>	<i>Ephedrine</i>
Групи 1 – 2	0,058	-	0,370	<b>0,027</b>
Групи 1 – 3	0,109	0,472	0,345	0,263
Групи 1 – 4	<b>0,027</b>	-	0,220	<b>0,05</b>
Групи 2 – 3	0,530	0,515	0,742	0,170
Групи 2 – 4	0,659	-	0,646	0,420
Групи 3 – 4	0,485	0,415	0,663	0,286

Таблица 32 Сравнителен анализ на честотата на приложение на симпатикомиметици между четирите групи.

Както при антихипертензивната, така и при терапията на хипотонията открихме проучвания само върху катехоламин-продуциращи тумори. В нашето проучване най-често е използван индиректният алфа и бета агонист *Ephedrine*. Единствено в публикацията на Shao и колектив е коментирана употребата на този медикамент при общо 4 (6,8%) пациенти в цялата извадка (Shao et al., 2011). В същото проучване 11 (18,6%) пациенти са лекувани с *Dopamine*, 5 (8,5%) с *Epinephrine*, 19 (32,2%) с *Norepinephrine*, а по двама (3,4%) съответно с *Metaraminol* и *Amrinone*. В друго проучване на Livingstone и съавтори е

използван *Vasopressin* при 14 (15,9%) от пациентите (Livingstone et al., 2015). В изследването на Butz и колектив 17 (65%) пациенти са получили *Phenylephrine* като при трима за овладяване на хипотонията се е наложил и втори медикамент, съответно *Epinephrine* (n=1, 4%), *Norepinephrine* (n=1, 4%) и *Vasopressin* (n=1, 4%) (Butz et al., 2017). За Ma и колектив *Norepinephrine* е изборът за контрол на хипотонията при 285 (66,6%) от пациентите, а *Epinephrine* при 25 (5,8%) (Ma et al., 2020). Gaujoux и съавтори докладват само употребата на *Norepinephrine* при 121 (81,2%) от случаите (Gaujoux et al., 2016). Kiernan и колектив регистрират нужда от вазоконстриктор при 55 (60%) пациенти от изследваната извадка (Kiernan et al., 2014) без да уточняват вида на използваните медикаменти. Buitenwerf и съавтори изследват хемодинамиката в зависимост от вида на предоперативно приеманият алфа-блокатор. Те съобщават, че при премедикация с *Phenoxybenzamine* 24 (36,4%) от пациентите се нуждаят от един вазоконстриктор или инотроп, 23 (34,8%) от два, а двама (3%) от комбинация на три медикамента. От друга страна приемалите *Doxazosin* в 39,7% (n=27) от случаите имат нужда от поне един вазоконстриктор или инотроп, 32,4% (n=22) от два, а 8,8% (n=6) от тройна комбинация (Buitenwerf et al., 2020).

Практиката интраоперативната хипотония по време на адреналектомия да се контролира основно с *Ephedrine* и *Dopamine*, наблюдавана при нашето изследване, не се потвърждава от наличните публикации на други автори. Предпочитан медикамент в по-голяма част от публикациите е *Norepinephrine* като трябва да се има предвид, че ние разглеждаме различни по хормонална активност тумори, а не само феохромоцитомы.

Широк набор от медикаменти е използван в различните проучвания за контрол на интраоперативната хипотония. Изборът на вазоконстриктор или инотроп зависи от достъпността на отделните лекарствени средства в различните държави и медицински центрове, както и от обема на хемодинамичния мониторинг.

## 8. Антиаритмици и други медикаменти.

Хормоналната продукция на туморите на НБЖ оказва влияние както върху артериалното налягане, така и върху сърдечната честота и ритъм. Данните за приложението на антиаритмици са представени в Таблица 33 .

	Група 1		Група 2		Група 3		Група 4		Общо		<i>Kruskal-Wallis H</i>	
	n	%	n	%	n	%	N	%	N	%	<i>Test</i>	<i>p value</i>
<i>Metoprolol</i>	7	37	1	6	2	12	0	0	10	13	13.481	<b>0.004</b>
<i>Amiodaron</i>	3	16	1	6	1	6	0	0	5	7	4.272	0.234
<i>Lidocaine</i>	5	26	2	13	0	0	0	0	7	9	10.870	<b>0.012</b>
<i>Magnesium sulfat</i>	8	42	3	19	0	0	1	4	12	16	15.422	<b>0.001</b>

Таблица 33 Приложение на антиаритмици по групи.

Използваните медикаменти са от различни фармакологични групи.

*Metoprolol* е кардиоселективен бета-адренорецепторен антагонист без симпатикомиметична активност. Използван е при 10 болни (13% от цялата извадка) за контрол на сърдечната честота като 7 от тях са от Група 1, един от Група 2 и двама от Група 3. Тази разлика между групите е статистически значима (p=0,004).

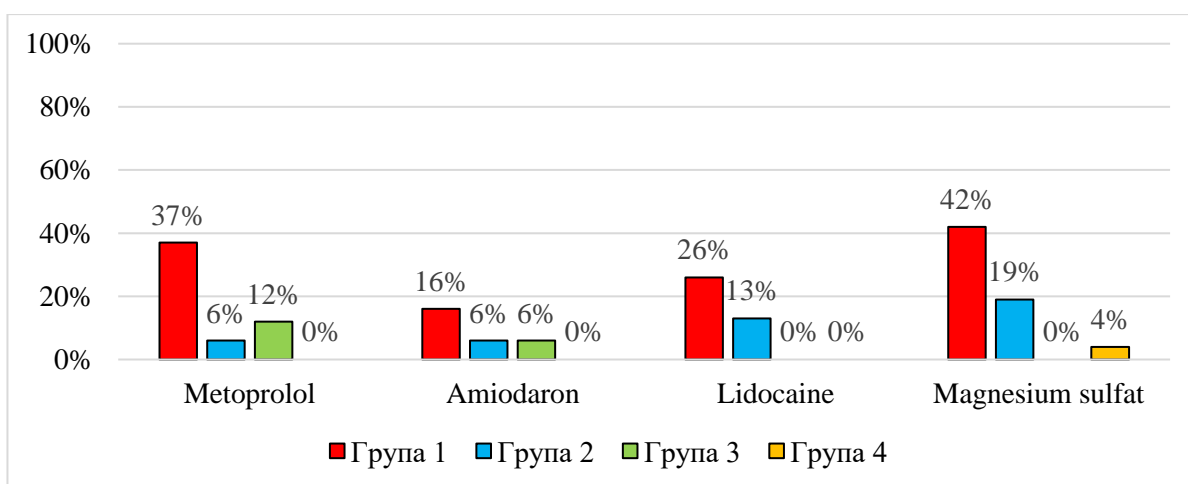


*Amiodaron* е универсален антиаритмик при камерни и надкамерни високочестотни аритмии. Той е приложен при общо петима пациенти (7%) в цялата извадка – трима в Група 1 и по един от Групи 2 и 3. Тази разлика няма статистическа значимост ( $p=0,234$ ).

*Lidocaine* е амиден локален анестетик, използван интравенозно и за лечение на камерна тахикардия. В нашето проучване е приложен при седем пациенти (9%) – петима в Група 1 и двама в Група 2. Разликата в приложението между Групи 1 и 2 не е статистически значима ( $p=0,280$ ), но спрямо четирите групи е значима ( $p=0,012$ ).

*Magnesium sulfat* е електролитен разтвор, съдържащ магнезиеви йони, който се използва за превенция и контрол на *Torsade de pointes* тахикардия, предсърдни фибрилации, както и за подобряване на ефекта от други антиаритмици. В нашата извадка е приложен при 12 пациенти (16%), от които 8 в Група 1, трима в Група 2 и един в Група 4. Статистически значимо по-често е прилаган при пациентите с феохромоцитом ( $p=0,001$ ).

Тези резултати са онагледени на Фигура 41.



Фигура 41 Приложение на антиаритмици по групи.

В проучената от нас литература не открихме информация относно употребата на *Amiodaron* и *Lidocaine* по време на обща анестезия за лапароскопска адреналектомия с цел контрол на сърдечната честота и ритъм. Откритите от нас публикации разглеждат приложението на венозни бета-блокери при феохромоцитом. *Shao* и колектив описват при 9 (22,5%) от пациентите на терапия с алфа-блокери предоперативно необходимост от интраоперативно приложение на бета-блокери, а при 13 (34,2%) – на *Labetalol* (алфа и бета блокери). В групата без алфа-блокада при трима (14,3%) е използван бета-блокери и при трима (14,3%) – *Labetalol* като вида на бета-блокери не е уточнен (*Shao et al., 2011*). *Esmolol* е бил необходим за контрол на сърдечната честота при 34 (22,8%) от пациентите в проучването на *Gaujoux* и колектив (*Gaujoux et al., 2016*). При 15 (58%) от пациентите в публикацията на *Butz* и съавтори е използван бета-блокери за контрол на комбинацията от хипертония с тахикардия като конкретния лекарствен продукт не е упоменат (*Butz et al., 2017*). И в нашето проучване бета-блокери е най-често използваният вид медикамент за лечение на тахикардия с хемодинамична значимост интраоперативно. *Labetalol* и *Esmolol* за венозно приложение не са достъпни в България.

Освен като стабилизатор на миокардните мембрани и антиаритмик, *Magnesium sulfate* се използва особено при пациенти с феохромоцитом като инхибитор на



катехоламиново освобождаване и за превенция на хипертоничните епизоди и подобряване на вазодилатацията (Minami et al., 2002). *Buitenwerf* и съавтори съобщават за приложението му предимно при пациентите, премедикирани с *Doxazosin* (Buitenwerf et al., 2020), а *Livingstone* и колектив регистрират употребата му при 20 (22,7%) от пациентите в проучването си (Livingstone et al., 2015). *Magnesium sulfate* е представен и като средство на избор при три клинични случая с живото застрашаваща екстремна, рефрактерна на *Nitroprusside* хипертония и остра сърдечна недостатъчност от *James* и *Cornje* (James and Cronjé, 2004). В нашият център също е прилаган *Magnesium sulfate* предимно при пациенти с феохромоцитом.

Екстремните тахи- и брадикардии, както и епизодите на новопоявила се хемодинамично значима аритмия са сравнително редки по време на адреналектомия, най-често по повод феохромоцитом, в следствие от екстремна хипертония. Най-често се лекуват с кратко действащ венозен бета-блокатор като при пациенти без предварителна алфа-блокада се препоръчва употребата на *Labetalol*.

## 9. Сравнение на методите за хемодинамичен мониторинг и контрол със световната практика.

Както вече споменахме поради голямото разнообразие и сравнително ниската честота на заболяванията на НБЖ, подходящи за оперативно лечение, в литературата се срещат рядко проспективни, рандомизирани, контролирани проучвания и те са с малък брой участници и ниска степен на достоверност и приложимост към общата популация. Публикуваните препоръки и алгоритми са основани на експертни мнения и емпиричен опит. По-голямата част от наличните проучвания са ретроспективно и имат много ограничения.

Според достъпните източници по отношение на предоперативната и преданестезиологичната подготовка се препоръчва: да се осъществява от мултидисциплинарен екип интернисти, хирурзи, рентгенолози и анестезиолози; да се уточни произхода, размера, ангажираността на други структури и най-вече хормоналната активност на тумора; с оглед наличието на конкретна хормонална хиперсекреция, да се търсят целенасочено метаболитни и патофизиологични промени и да бъдат оптимално компенсирани (Al-Hadhrami et al., 2011; Davies and Hardman, 2005; Kalezić et al., 2011; Schreiner et al., 2019). Тези принципи са приложени и при пациентите в нашето проучване. Специално внимание се отделя на сърдечно-съдовата система като някои автори препоръчват при всички пациенти да се прави трансторакална ехографска оценка (Ramakrishna, 2015). В нашия център тя се извършва по преценка на екипа. Конкретно при установена хиперпродукция от медулата на НБЖ, повечето автори препоръчват подготовка с алфа-блокатор до постигане на адекватна алфа-блокада (Domi et al., 2015; Phitayakorn and McHenry, 2012; Ramakrishna, 2015). Широко приети са критериите на *Roizen*, които се използват и при нас. Не са единодушни мненията кой медикамент е най-подходящ като ние прилагаме селективен кратко действащ медикамент – *Prazosine*. Нашите резултати показват, че алфа-блокери са били използвани и при пациенти без хиперпродукция на катехоламини, но с трудно контролирана хипертония, което се различава от останалите публикации. Срещат се автори, които отхвърлят препоръките за алфа-блокада предоперативно при конкретни групи пациенти, както и такива, които препоръчват други групи антихипертензивни средства като калциеви антагонисти

(Brunaud et al., 2014; Isaacs and Lee, 2017; Santos et al., 2019; Shao et al., 2011). При пациенти с феохромоцитом и малигнена хипертония се препоръчва лечение с инхибитори на синтеза (*Metyrosine*) (Butz et al., 2017; Gruber et al., 2021; Wachtel et al., 2015), които не са достъпни в България.

По отношение на интраоперативния мониторинг всички автори са единодушни, че златен стандарт е поставянето на артериална канюла и инвазивното измерване на кръвното налягане. Поставянето на централен венозен катетър се препоръчва с цел измерване на ЦВН, приложение на вазоактивни медикаменти и при необходимост бърза инфузия на голям обем водно-електролитни разтвори. Всички пациенти в нашето проучване имат поставени артериална и централна венозна канюли, но ЦВН не е системно измервано. Има автори, които използват разширен хемодинамичен мониторинг като няма данни това да повлиява значимо изхода от хирургичното лечение и честотата на постоперативните усложнения (Memtsoudis et al., 2005; Ramakrishna, 2015; Sherburne et al., 2020).

В избора на анестезиологични техники се прилагат общите принципи при лапароскопска хирургия, с изключение на поставянето на епидурален катетър, особено при пациенти с феохромоцитом. Ние, както и други автори също сме използвали този подход, заради теоретичните преимущества, въпреки че те не се потвърждават напълно от наличните проучвания (Jeon et al., 2020; Li et al., 2018; Nizamoglu et al., 2011; Pan et al., 2015; Wiseman et al., 2020).

*Norepinephrine*, *Magnesium sulfat* и *Nitroprussid sodium* са най-препоръчваните и често използвани вазоактивни медикаменти за контрол на хемодинамиката, както в световните публикации, така и в нашето проучване. Разлика има по отношение на медикаментите *Labetalol*, *Esmolol*, *Phentolamine*, *Metaraminol*, *Nicardipine*, *Phenylephrine*, които не са налични за приложение в България. От друга страна ние регистрираме по-честа употреба на *Ephedrine* и *Dopamine* интраоперативно.

Ранният постоперативен период в нашата институция протича в клиника по интензивно лечение с цел стриктно наблюдение и контрол на възможните постоперативни усложнения, най-вече свързаните с хемодинамиката. Тази теза се поддържа и от повечето автори.

## 10. Ограничения на проучването.

При интерпретация и приложение на резултатите и изводите от това проучване трябва да се имат предвид някои потенциални ограничения.

Дизайнът на проучването е ретроспективен, подборът на пациентите е нерандомизиран и няма контролна група. Данните са от един медицински център, който е със сравнително голяма капацитет на работа, според спецификите на заболяванията и размерите на страната. От една страна може да се допусне, че към него са насочени пациентите с по-висок риск. От друга страна екипите, извършили анестезиологичните и хирургични интервенции са с дългогодишен практичен опит. Следователно ситуацията в по-малки центрове може да се различава значително.

Особеностите в увода и поддържането на анестезията, както и тяхното влияние върху хемодинамиката не са взети под внимание при извършване на анализите. Причината е недостатъчната информация в медицинските досиета относно приложеното количество инхалаторен анестетик в различните етапи или скоростта на инфузия на *Propofol* при пациентите на *TIVA*. Ограничение в анализа на данните създава и недостатъчната

информация относно продължителността и конкретната достигната доза на алфа-блокера предоперативно в наличната документация. Също така при създадения дизайн са избрани само пет критични етапа на анестезията за оценка, което дава възможност да се пропуснат други критични моменти, свързани с хемодинамиката.

По отношение на методологията, друг възможен недостатък е начинът на регистриране и качеството на данните в оригиналните документи. Не е използвана автоматична система за отчитане на мониторните показания, а всеки анестезиолог е въвеждал данните на ръка в анестезиологичните листи като това може да доведе до пристрастия в регистриране на стойностите, както и пропускане на част от тях. Интервалът на засичане също е относително голям – пет минути.

Тъй като голяма част от патологията, включена в проучването се числи към редките болести, въпреки големия времеви интервал, общият брой на включените в проучването пациенти е относително малък. Не е равен и броят на пациентите в отделните групи. Това определя и сравнително малка честота на част от техниките и явленията. Описаните обстоятелства обясняват невъзможността за откриване на малки различия между групите и намаляват силата на статистическите зависимости. Могат да се открият само феномени с много голяма статистическа взаимовръзка.

## 11. Заключение.

Проведеното от нас ретроспективно клинично проучване оценява хемодинамичните особености интраоперативно при различни патологии, лекувани чрез лапароскопска адреналектомия, както и използваните методи за контрол на хемодинамиката. Обхваща 76 планови лапароскопски адреналектомии, извършени за периода от единадесет години, разделени в четири групи според хормоналната активност на тумора – феохромоцитом, хипералдостеронизъм, хиперглюкокортизолизъм и други, неактивни. Процентното съотношение между различните групи тумори в литературните източници варира според начина на поставяне на диагнозата, дали става въпрос за популация, лекувана консервативно или хирургично, размера на извадката, както и периода на изследване. Константен остава факта обаче, че честотата на диагностициране и нуждата от хирургично лечение на тези заболявания нараства с годините.

За хормонално активните тумори на НБЖ е характерна относително по-ранната възраст на диагностициране в сравнение с неактивните или с неоплазми с друга локализация. Въпреки относително младата възраст на пациентите в проучването ( $51,87 \pm 11,6$ ), извадката се характеризира със значителен коморбидитет. Най-голям е относителният дял на хипертоничната болест ( $n=72, 94,7\%$ ) като тя се откроява като най-често срещаното придружаващо заболяване и в отделните групи. Впечатление прави статистически значимо по-високият процент кардиомиопатии, регистрирани в групата на феохромоцитомите ( $n=15, 78,9\%$ ), в сравнение с общата извадка ( $n=24, 31,6\%$ ), както и с всяка от останалите групи ( $n=3, 18,8\%$ ;  $n=5, 29,4\%$ ;  $n=1, 4,2\%$ ). От посочените данни става ясно, че най-много пациенти са класифицирани в *ASA III*,  $64,47\%$  ( $n=49$ ), т.е. имат поне едно тежко системно заболяване. Тази тенденция се запазва и при разпределението в отделните групи. По отношение на предоперативната антихипертензивна терапия единствено в групата на феохромоцитомите нито един пациент не получава тройна комбинация. От друга страна при кортикостероидпродуциращите няма пациенти без антихипертензивно лечение, а в групата с хипералдостеронизъм дори няма и пациенти на монотерапия. Според нашите резултати по-голям процент от пациентите са получавали двойна и тройна антихипертензивна комбинация, в сравнение с цитираните публикации от други автори. Това може да се обясни както с факта, че те разглеждат само пациенти с феохромоцитом, така и с различия в кардиологичните протоколи. Липсва и информация

относно наличието на есенциална хипертония в допълнение към ендокринно индуцираната.

При пациентите с феохромоцитом, класически подход за постигане на нормотензия е включването на алфа-блокери към обичайната предоперативната антихипертензивна терапия, което отговаря и на наблюдаваните от нас 100% (n=19) премедикации в тази група. В нашето лечебно заведение превантивно се прилага алфа-блокада предоперативно на всички пациенти с тумор на НБЖ и тежка, трудно контролируема хипертония, дори и без доказана катехоламинова продукция. Въпреки това хипертензивни епизоди са регистрирани при висок процент от пациентите във всички групи.

Размерът е считан за самостоятелен фактор за интраоперативна хемодинамична нестабилност. Туморите в нашата извадка са сравнително по-големи от описаните в повечето проучвания - общо 35,53% (n=27) са с голям размер ( $\geq 50\text{ mm}$ ), а 2,63% (n=2) са  $\geq 80\text{ mm}$ . Становището е, че при пациенти с по-големи тумори вероятността да имат хемодинамични флукуации в периоперативния период е по-голяма.

Основният фактор за хемодинамичната стабилност, по който са и разделени пациентите в проучването, е хормоналната активност на тумора. Всеки от надбъбречните хормони повлиява по множество и различни механизми сърдечно-съдовата система и хемодинамичната стабилност по време на обща анестезия за лапароскопска адреналектомия.

При сравняване на средните стойности на хемодинамичните показатели в различните етапи от анестезията и хирургичното лечение прави впечатление общо по-ниските стойности, публикувани от другите научни групи. Причините за общо по-ниските абсолютни стойности и по-малката продължителност на хипертонията в цитираните изследвания спрямо нашите резултати могат да се търсят както в избора на анестетична техника и протокола за контрол, различните фармакологични средства, коморбидитета и предоперативната подготовка на пациентите, характеристиките на туморите в конкретните извадки, така и в хирургичната техника. Не са достатъчно данните, за да се сравни и определи кои са факторите с най-значимо влияние. Резултатите ни показват, че при оценка на хипертонията интраоперативно по индивидуализиран критерий ( $САН \geq 30\%$  от изходното) откриваме епизоди при 49% (n=37) от всички пациенти в извадката, а по абсолютен ( $САН \geq 160\text{ mmHg}$ ) – с 10% повече (n=44, 59%).

Както при хипертонията, така и при диагностицирането на хипотонията има разлика между абсолютния и индивидуализирания подход. При абсолютната граница от  $СрАН \leq 65\text{ mmHg}$  хипотония се отчита при 53-ма пациенти (70%) в сравнение с 38 (50%) при използването на спад на СрАН с повече от 30% от изходното.

Според нашите резултати при феохромоцитомите честотата на хипертоничните епизоди е по-голяма спрямо останалите групи и само при тях се наблюдават екстремни хипертензивни кризи със САН над  $200\text{ mmHg}$ . Също така тежестта на хипотонията не се различава с тази, регистрирана при другите хормонпродуциращи или неактивни тумори, но продължителността е по-голяма.

По отношение техниките за контрол, инфузионната терапия е основен фактор в поддържането на хемодинамиката интраоперативно. Малко проучвания коментират обемът и вида на приложените разтвори. Не е изяснено напълно дали по време на адреналектомия наблюдаваната хипотония се дължи на хиповолемията или на вазоплегия в следствие от резкия спад в плазмените нива на хормоните. Ефективността на обемното заместване се изследва чрез инвазивни тестове, които често не са част от обичайния интраоперативен мониторинг. Също така авторите не са единодушни по въпроса кои видове разтвори са по-ефективни за поддържане на хемодинамиката интраоперативно и

кои имат по-добър профил на безопасност и по-малко, свързани с употребата им, усложнения. Фактът, че въпреки различията в хемодинамичните показатели между различните групи в нашето проучване няма разлика в проведената инфузионна терапия, може да се обясни с невъзможността за адекватна оценка на волемичния статус на пациентите с използвания хемодинамичен мониторинг.

Дълбочината на анестезията и приложението на опиеве агонисти са други специфични похвати, използвани от анестезиолозите интраоперативно за копиране на флуктоациите в хемодинамичните показатели. Резултатите ни показват повишен консумация на опиати в групата на феохромоцитомите, което може да се обясни с опита за потискане на симпатиковата активация от освободените от тумора катехоламини интраоперативно.

Комбинацията от обща анестезия с епидурална аналгезия не е характерна за лапароскопските операции, но се прилага при адреналектомии с цел потискане на стресовия отговор и постигане на по-добра хемодинамична стабилност. Както нашето, така и проведените до момента проучвания не потвърждават напълно тезата, че прилагането на епидурална аналгезия по време на лапароскопска адреналектомия предотвратява хемодинамичната нестабилност интраоперативно. Данните сочат, че при определени пациенти има преимущество за подобряване изхода от хирургичното лечение, но е самостоятелен фактор за появата на интраоперативна хипотония и повишава необходимостта от употребата на вазоконстриктори и инотропи.

При невъзможност хипертонията да се контролира само чрез промяна в дълбочината на анестезията и аналгезията се прибегва до употребата на вазодилатори. Относително честата употреба на *Glyceryl trinitrate* в нашето проучване (n=20, 26% от всички пациенти) може да се обясни с хетерогенната група, в която само 25% са феохромоцитомите, а също и с липсата на *Nicardipine* за венозно приложение и *Phentolamine* у нас. Избор на повечето автори за контрол на хипертонични кризи по време на лапароскопска адреналектомия при катехоламин-продуциращи тумори е *Nitroprusside sodium*, което съответства и с нашите резултати.

Широк набор от медикаменти е използван в различните проучвания за контрол на интраоперативната хипотония. Изборът на вазоконстриктор или инотроп зависи от достъпността на отделните лекарствени средства в различните държави и медицински центрове, както и от обема на хемодинамичния мониторинг. Практиката интраоперативната хипотония по време на адреналектомия да се контролира основно с *Ephedrine* и *Dopamine*, наблюдавана при нашето изследване, не се потвърждава от наличните публикации на други автори. В литературата предпочитан медикамент е *Norepinephrine*, но трябва да се има предвид, че ние разглеждаме различни по хормонална активност тумори, а не само феохромоцитомите.

Екстремните тахи- и брадикардии, както и епизодите на новопоявила се хемодинамично значима аритмия са сравнително редки по време на адреналектомия, най-често по повод феохромоцитом, в следствие от екстремна хипертония. Най-често се лекуват с кратко действащ венозен бета-блокатор като при пациенти без предварителна алфа-блокада се препоръчва употребата на *Labetalol*.

Практиката в нашия център отговаря на публикуваните в литературата препоръки и алгоритми като различия се откриват само с част от авторите по отношение обема на хемодинамичния мониторинг и някои от прилаганите медикаменти.

## VI. Изводи

1. Честотата на лапароскопските адреналектомии нараства в годините, а с нея и необходимостта от унифициране на методите за хемодинамичен контрол интраоперативно.
2. Изследваната популация се характеризира с висок коморбидитет като по-голямата част от пациентите се представят предоперативно с хипертония, която изисква етиологично уточняване, а тези с феохромоцитом и с кардиомиопатия, което налага целенасоченото ѝ търсене и оценка.
3. Интубацията и манипулацията върху жлезата непосредствено преди клампажа на венозните съдове са критични моменти по отношение на хипертензията при пациенти с феохромоцитом.
4. При всички пациенти, подложени на адреналектомия се установява интраоперативна хемодинамична нестабилност, но при тези с феохромоцитом е значително по-изразена, с поява на екстремна хипертония и по-висока честота и продължителност на хипотонията.
5. Предоперативната алфа-блокада не предотвратява напълно епизодите на екстремна хипертония при пациентите с феохромоцитом, а в останалите групи не повлиява появата на хипертония интраоперативно, но трябва да се прецизира добре, с оглед регистрираната при всички интраоперативна хипотония.
6. Опиатната консумация при пациентите с феохромоцитом е значително по-висока от тази при останалите групи.
7. Приложението на епидурална аналгезия към общата анестезия намаляване необходимостта от използване на вазодилататори, а при пациентите с феохромоцитом и продължителността на екстремна хипертония, но повишава риска от поява на хипотония.
8. Честотата на приложение на изследваните техники за хемодинамичен контрол е значително по-висока при пациентите с феохромоцитом, в сравнение с останалите групи.
9. Практиката в нашия център отговаря на публикуваните в литературата препоръки и алгоритми като различия се откриват само с част от авторите по отношение обема на хемодинамичния мониторинг и някои от прилаганите медикаменти.

## VII. Приноси

Научно-теоретични и научно-практични приноси на дисертационния труд:

1. За първи път в България се извършва анализ на хемодинамични показатели по време на лапароскопска адреналектомия.
2. За първи път се прави сравнение на интраоперативната хемодинамична нестабилност при различните патологични процеси на НБЖ.
3. За първи път в България се извършва анализ на приложените техники за хемодинамичен контрол по време на лапароскопска адреналектомия.
4. За първи път се проследява влиянието на предоперативната подготовка с алфа-блокери върху интраоперативната хемодинамика при пациенти с тумори на НБЖ, различни от феохромоцитом.
5. За първи път се извършва сравнение на практиките за хемодинамичен контрол по време на лапароскопска адреналектомия в България с тези в Европа и света.



## VIII. Приложения

- Приложение №1* Протокол/ Решение на Комисията по етика на научните изследвания
- Приложение №2* Общоболнична декларация за обработка на лични данни
- Приложение №3* Лист за предоперативна анестезиологична консултация и оценка
- Приложение №4* Протокол за предварителен разяснителен разговор относно анестезията между пациента и анестезиолога
- Приложение №5* Информация за пациента относно прием в интензивно отделение
- Приложение №6* Стойности на показателите за хемодинамика в различните етапи от анестезията в Група 1
- Приложение №7* Стойности на показателите за хемодинамика в различните етапи от анестезията в Група 2
- Приложение №8* Стойности на показателите за хемодинамика в различните етапи от анестезията в Група 3
- Приложение №9* Стойности на показателите за хемодинамика в различните етапи от анестезията в Група 4
- Приложение №10* Стойности на показателите за хемодинамика в различните етапи от анестезията в общата извадка
- Приложение №11* Статистически анализ на разликите в стойности на показателите за хемодинамика в различните етапи от анестезията между четирите групи
- Приложение №12* Средни стойности на показателите за хемодинамична нестабилност в общата извадка и в различните групи. Статистически анализ на разликите в показателите за хемодинамична нестабилност между четирите групи
- Приложение №13* Списък с фигурите в дисертационния труд
- Приложение №14* Списък с таблиците в дисертационния труд
- Приложение №15* Декларация за оригиналност

МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ ВАРНА  
„Проф. д-р Параскев Стоянов“  
Ул. „Марин Дринов“ 55, Варна 9002, България  
тел. : 052/ 65 00 57, Факс: 052/ 65 00 19  
e-mail: uni@mu-varna.bg, [www.mu-varna.bg](http://www.mu-varna.bg)



MEDICAL UNIVERSITY – VARNA  
"Prof. Dr. Paraskev Stoyanov"  
55, Marin Drinov Str., 9002 Varna, Bulgaria  
Tel.: +359 52/ 65 00 57, Fax: + 359 52/ 65 00 19  
e-mail: uni@mu-varna.bg, [www.mu-varna.bg](http://www.mu-varna.bg)

Препис-извлечение!

ПРОТОКОЛ / РЕШЕНИЕ № 89  
на КОМИСИЯТА ПО ЕТИКА НА НАУЧНИТЕ ИЗСЛЕДВАНИЯ  
ПРИ МУ - ВАРНА

Заседание на 19.12.2019 г,

На заседанието присъстват:

Председател: Проф. Бистра Галунска, д.фарм.

Членове:

1. Проф, д-р Албена Керековска, д.м.
2. Проф. д-р Мария Цанева, д.м.
3. Проф. д-р Йото Йотов, д.м.
4. Проф. д-р Методи Абаджиев, д.м.н,
5. Доц. д-р Параскева Манчева, д.м.н.
6. Доц. д-р Илко Плачков, д.м.
7. Доц. д-р Мария Желязкова, д.м.
8. Доц. Веселина Славова, д.ф.
9. Мирослава Николова - технически секретар

По уважителни причини отсъстват: Иванка Кондова - юрист, проф. д-р Цветан Тончев, д.м., проф. д-р Виолета Йотова, д.м.н. и проф. д-р Антон Тончев, д.м.н.

Заседанието на Комисията по Етика на научните изследвания (КЕНИМУВ) при МУ-Варна има кворум и протече по предварително обявения дневен ред. То беше открито и ръководено от проф. Бистра Галунска, д.фарм. Протоколът води Мирослава Николова от отдел „Административен“ на Научноизследователския институт към МУ-Варна.

Дневен ред:

1. Разглеждане, изготвяне и приемане на становище на комисията относно начална оценка на етичните аспекти на научни изследвания:

1.3. „Особености на хемодинамичния контрол при провеждане на обща анестезия за лапароскопска адреналепомия” с гл. изследовател д-р Катерина Илиева - Катедра „Анестезиология, спешна и интензивна медицина“, МУ - Варна

Заседанието на Комисията по Етика на научните изследвания (КЕНИМУВ) при МУ-Варна има кворум и протече по предварително обявения дневен ред. То беше открито и ръководено от проф. Бистра Галунска, д.фарм, Протоколът води Мирослава Николова от отдел „Административен“ на Научноизследователския институт от МУ-Варна,

---

По т. 1,3, от дневния ред доц. д-р Илко Плачков, д.м, представи рецензията си относно заявеното научно изследване на тема: „Особености на хемодинамичния контрол при провеждане на обща анестезия за лапароскопска адреналектомия” с гл, изследовател д-р Катерина Илиева - докторант към Катедра Анестезиология, спешна и интензивна медицина<sup>h</sup>, МУ - Варна.

На заседанието присъства д-р Катерина Илиева - главен изследовател в проучването.

Комисията разгледа и обсъди приложените документи, изслуша доклада на рецензента, който представя обобщена информация за научното изследване, оценка на етичните аспекти и мотивирано предложение за положително становище,

На базата на приложените документи, доклада на рецензента за оценка на етичните аспекти,

Комисията гласува както следва:

Гласували: 10

Одобрили: 10 Против: няма Въздържали се: няма

**РЕШЕНИЕ:** Комисията по Етика на научните изследвания при МУ Варна одобрява провеждането на научното изследване: „Особености на хемодинамичния контрол при провеждане на обща анестезия за лапароскопска адреналектомия” с гл, изследовател д-р Катерина Георгиева Илиева - докторант към Катедра „Анестезиология, спешна и интензивна медицина”, МУ- Варна.

Във връзка с изискването за извършване на текущ надзор на хода на проучването [съгласно Наредба N2 31 за определяне на правилата за добра клинична практика., чл 203, ал. 5 от Закона за здравето и Правилника на КЕНИ (2012 г.)/

Главният изследовател се задължава:

- Да уведоми писмено Комисията по етика на научните изследвания при МУ-Варна за стартирането на научното изследване;
- Да представи на Комисията писмен доклад за прогреса на проучването - в срок до 1 година от неговото начало, включващ данни относно броя участващи в изследването до момента лица, броя прекратени участия и причините за тях, отчитани ползи и рискове за участниците, направени промени в одобреното изследване и друга важна нова информация, както и очаквана

продължителност на проучването; - да представи на Комисията писмен окончателен доклад при приключване на научното изследване; - да информира писмено Комисията при планиране от изследователския екип на промени в методите, плана, процедурите или постановката на вече одобреното проучване;

Местната Комисия по етика на научните изследвания е създадена и работи съгласно правилата на Добрата клинична практика и съобразно изискванията на национални и международни документи в обласпа на етиката на научните изследвания и научните публикации. Комисията спазва законите и наредбите, действащи на територията на Република България.

---

Поради изчерпване на дневния ред, заседанието бе закрито от проф. Бистра Галунска, д.фарм.

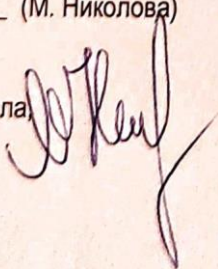
ПРЕДСЕДАТЕЛ КЕНИМУВ:

\_\_\_\_\_/п/\_\_\_\_ (проф. Б. Галунска, д.ф.)

СЕКРЕТАР КЕНИМУВ:

\_\_\_\_\_/п/\_\_\_\_ (М. Николова)

Вярно с оригинала  
(М. Николова)



УНИВЕРСИТЕТСКА МНОГОПРОФИЛНА БОЛНИЦА  
ЗА АКТИВНО ЛЕЧЕНИЕ "СВЕТА МАРИНА" ЕАД - ВАРНА

бул. "Христо Смирненски" - 1  
Тел: +359 52/ 302 851 до 56; Факс: +359 52/ 302 874  
e-mail: officeub@mail.bg  
web: www.svetamarina.com



UNIVERSITY MULTIPROFILE HOSPITAL  
FOR ACTIVE TREATMENT "ST. MARINA" - VARNA

1, Hristo Smirnenski Blvd., 9010, Varna  
Tel: +359 52/ 302 851 to 56; Fax: +359 52/ 302 874  
e-mail: officeub@mail.bg  
web: www.svetamarina.com

УВЕДОМЕН СЪМ И РАЗБИРАМ, ЧЕ:

1. УМБАЛ „Света Марина” ЕАД, ЕИК: 103562052, гр. Варна, бул. „Христо Смирненски” № 1 е администратор на лични данни.
2. Мога да установя контакт с администратора на горепосочения адрес, на ел. поща officeub@mail.bg, или чрез длъжностното лице по защита на данните, на тел. 052 978 802.
3. Моите лични данни се обработват във връзка с оказваната ми от администратора медицинска помощ – за нуждите на медицинската диагноза, лечение, и т.н., както и за изпълнението на всички законови задължения на администратора във връзка с медицинските услуги и тяхното отчитане, проверка и др. подобни пред компетентните за това органи: Министерство на здравеопазването, НЗОК и др.
4. Моите лични данни се обработват на едно или повече от следните основания:
  - 4.1. за спазването на законово задължение, което се прилага спрямо администратора;
  - 4.2. за да бъдат защитени мои или на друго физическо лице жизненоважни интереси;
  - 4.3. за изпълнението на задача от обществен интерес;
  - 4.4. за целите на законните интереси на администратора: за получаване на дължимото възнаграждение за оказаната медицинска помощ, установяване на съответствие на дейността с приложимите нормативни изисквания и др.;
5. Личните данни на пациентите, които УМБАЛ „Света Марина” ЕАД обработва са следните: имена, ЕГН, адрес, телефонен номер, електронна поща, месторабота, социален статус, данни за здравословното състояние, генетични данни и други, в зависимост от вида на медицинската услуга, нормативните изисквания към дейността на лечебното заведение и неговите легитимни интереси.
6. УМБАЛ „Света Марина” ЕАД може да предостави моите лични данни на трети лица, когато това е необходимо за изпълнение на нормативно вменени задължения, или когато е в интерес на моето здраве. Такива трети лица са компетентни органи на власт, медицински специалисти, застрахователи: НЗОК, Министерство на здравеопазването, медицински специалисти – консултанти, съдилища и др.
7. УМБАЛ „Света Марина” ЕАД ще съхранява моите лични данни за периода, за който са необходими, за да бъдат изпълнени целите, за които са събрани, включително за да се спазят нормативните изисквания в областта на здравеопазването, данъчната система и др.
8. Следва да уведомявам УМБАЛ „Света Марина” ЕАД при всяка промяна в моите лични данни, за да бъдат те точни и пълни.
9. Имам следните права във връзка с личните ми данни:
  - 9.1. Достъп до информация: това право ми дава възможност да получа копие на личните данни, които УМБАЛ „Света Марина” ЕАД съхранява за мен, и да проверя, дали има законово основание за тяхната обработка.
  - 9.2. Коригиране: имам възможност да изискам от УМБАЛ „Света Марина” ЕАД да коригира всяка непълна или неточна информация за мен.
  - 9.3. Изтриване: имам възможност да изискам от УМБАЛ „Света Марина” ЕАД да изтрие или премахне мои лични данни, когато няма валидна причина да продължи обработката им. Също така имам правото да искам данните ми да се изтрият или премахнат, когато съм упражнил/а правото си да възразя срещу тяхната обработка.
  - 9.4. Възражение срещу обработка: в случаите, които УМБАЛ „Света Марина” ЕАД разчита на легитимните си интереси като основание за обработка, аз мога да възразя срещу тази обработка.

9.5.Ограничаване на обработката: имам възможност да изискам от УМБАЛ „Света Марина” ЕАД временно да преустанови обработването на моите лични данни, ако например желая да бъде установена точността на данните или причините за тяхното обработване.

9.6.Преносимост на данните: това мое право е ограничено до случаите, когато данните са предоставени от мен за целите на договор и ми дава възможност да изиска от УМБАЛ „Света Марина” ЕАД да предостави съхраняваните в електронна форма мои данни на трето лице.

Ако искам да упражня някое от правата си, описани по-горе, мога да се свържа с длъжностното лице по защита на данните на тел.: 052 978 802.

При такова искане от моя страна е възможно да бъде необходимо да предоставя информация, потвърждаваща моята самоличност, като част от мерките за защита на данните, за да се гарантира, че лична информация не се предоставя на лице, което няма право да я получи.

Имам право да подам оплакване по всяко време до Комисията за защита на личните данни, българският регулаторен орган по защита на данните.

Горното прочетох (беше ми прочетено), разбрах, за което се подписвам:

Пациент/Родител/Настойник/Попечител на пациента:

.....  
.....(име, презиме, фамилия)

Подпис:.....



**ЛИСТ ЗА ПРЕДОПЕРАТИВНА АНЕСТЕЗИОЛОГИЧНА КОНСУЛТАЦИЯ И ПРЕЦЕНКА**

Име.....  
 год ръст..... тегло..... Кр. група..... ЕГН.....  
 И.З. №.....  
 Отделение..... Стая.....  
 Лекуващ лекар (оператор).....  
 Диагноза.....

**I. Въпросник за пациента:**

Опериран(а) ли сте досега?			
Кога	Къде	Операция	Вид упойка (местна, обща)
<b>ОТБЕЛЕЖЕТЕ С "X" ОТГОВОРА</b>			<b>ДА</b>
			<b>НЕ</b>
<b>1. Имали ли сте проблеми с анестетиците (упойката)?</b>			
<b>2. Лекувани ли сте някога в реанимация (интензивно отделение)?</b>			
<b>3. Имате ли придружаващи заболявания?</b>			
<b>4. Алергия - към храни, прах, полени, лекарства:</b> (като се посочват по възможност точно)			
<b>5. Прием на лекарства в момента - какви?</b>			
<b>6. Прием на лекарства в миналото - какви?</b>			
<b>7. Привикнали ли сте към:</b>			
Алкохол			
Тютюнопушене			
Наркотици			
<b>8. Страдате ли от заболявания на ЦНС?</b>			
Прекара ли сте инсулт?			
Имате ли парези?			
Имали ли сте травми на главата?			
<b>9. Страдате ли от заболявания на периферната нервна система?</b>			
Имате ли миастения гравис?			
Имали ли сте гърчове и с какво сте се лекували?			
<b>10. Боледувате ли от психични заболявания?</b>			
<b>11. Имате ли заболявания на дихателната система?</b>			
Повишена температура през последните две седмици			
Хрема, болки в гърлото, кашлица			
Имате ли задух?			
Имате ли хроничен фарингит или ларингит, промяна в гласа			
Имате ли бронхиална астма			
Имате ли бронхит или пневмония			
Прекарвали ли сте туберкулоза или друго белодробно заболяване?			
<b>12. Имате ли заболявания на сърдечно - съдовата система?</b>			
Високо артериално налягане и с какво го лекувате?			
Прекарвали ли сте инфаркт и кога? .....			
Имате ли ритъмни смущения и с какво ги лекувате? .....			
Имате ли сърдечен стимулатор (пейсмейкър)?			
Оплаквали ли сте се от стягащи болки в сърцето?			
<b>13. Имате ли заболяване на черния дроб?</b>			
Пожълтявали ли сте някога?			
Прекарвали ли сте вирусен хепатит?			
Имате ли цироза?			
<b>14. Имате ли бъбречно заболяване?</b>			
<b>15. Имате ли заболяване на опорно - двигателния апарат?</b>			
<b>16. Боледувате ли от диабет (Захарна болест)?</b>			
<b>17. Имате ли анемия или друго кръвно заболяване ?</b>			
<b>18. Боледувате ли от глаукома, имате ли проблеми със зрението?</b>			
<b>19. Боледували ли сте от инфекциозни заболявания?</b>			
<b>20. Боледували ли сте от венерическо заболяване?</b>			
<b>21. Боледувате ли от СПИН?</b>			
<b>22. Боледувате ли от язва?</b>			
<b>23. Кървите ли продължително при нараняване?</b>			
<b>24. Извършвано ли Ви е кръвопреливане, имало ли е усложнения?</b>			



25. Имате ли подвижни (клатещи се) зъбни протези, имате ли клатоци се зъби?		
26. Имате ли рязка промяна в телесното тегло?		
27. Оплаквате ли се от склонност към гадене и повръщане?		
28. Ако сте жена, бременна ли сте (кърмите ли)?		
29. Ако сте жена, ползвате ли противозачатъчни средства?		

II. Физикален преглед:

Артериално налягане..... Пулс..... Дихателна честота..... Темп.....

Сърце:..... Бели дробове (дишане).....

Дихателни пътища.....

Крайници.....

Други.....

III. Лаборатория: Hgb..... Htc..... Кр. Захар.....

Кр. урея..... Креатинин..... Общ белтък.....

Електролити: Na..... K..... Ca..... Cl.....

EKG.....

Ro - графии.....

Други..... (в точки)

Анестезиологичен риск - ASA клас:.....

ASA I: (0-1) - пациенти в добро здраве. Включва най - лекия контингент болни, без доказани органични

съпътстващи заболявания.

ASA II: (2-3) - пациент със системно заболяване в лека до средна форма. Органични заболявания, невяляещи

върху основните функции.

ASA III: (4-7) - пациенти със системно заболяване в тежка форма, ограничаващо неговата активност, но без да

го инвалидизира. Клинично значими заболявания.

ASA IV: (8-15) - пациенти със системно заболяване в тежка форма, водещо до инвалидност и/или заплашаващо

живота му - категория с животозастрашаващи придружаващи страдания.

ASA V: (>16) - "Морибунден пациент" при който очакваната продължителност на живота е до 24 часа със или

без операция.

"E" - Ако се налага оперативна интервенция по спешност, към съответния клас се прибавя "E" (Emergency).

Доклад от клиничен преглед и подготовка за анестезия:

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

Анестезиолог:

(подпис)

ИНФОРМИРАНО СЪГЛАСИЕ НА ПАЦИЕНТА:

Декларирам, че съм съгласен/а да бъда опериран/а с регионална или обща анестезия, като ми бяха обяснени всички рискове на анестезията:

Име:..... Подпис:.....

Дата: ..... 20.....г.



Университетска многопрофилна болница за активно лечение "СВЕТА  
МАРИНА" ЕАД - гр. ВАРНА

Варна 9000, бул. "Хр. Смирненски" №1; тел. 302 851/860; факс: 302 874;  
Изп. директор: 302 875; секретариат: 302 876; e-mail: officeub@mail.bg

КЛИНИКА ПО АНЕСТЕЗИОЛОГИЯ,  
РЕАНИМАЦИЯ И ИНТЕНЗИВНО ЛЕЧЕНИЕ  
НАЧАЛНИК: ПРОФ. Д-Р В. ПЛАТИКАНОВ, ДМ  
(Бул. "Христо Смирненски" №1, тел. 30 28 51/55, вѣтр. 610)

**ПРОТОКОЛ ЗА ПРЕДВАРИТЕЛЕН РАЗЯСНИТЕЛЕН РАЗГОВОР ОТНОСНО  
АНЕСТЕЗИЯТА МЕЖДУ ПАЦИЕНТА И АНЕСТЕЗИОЛОГА**

Уважаеми пациенти,

С този протокол ние бихме желали да Ви изясним някои основни положения във връзка с предстоящото обезболяване (анестезия) по време на хирургическата интервенция. Прочетете този протокол на спокойствие и отбележете нововъзникналите въпроси. Вашият анестезиолог ще се срещне с Вас и в съвместен разговор ще Ви бъде разяснено протичането на анестезията и ще получите отговор на Вашите въпроси.

Вечерта преди операцията Вие ще получите една таблетка за сън, с която ще прекарате нощта спокойно. Сутринта 30-40 минути преди операцията ще Ви бъде поставена една мускулна инжекция или ще получите една успокоителна таблетка, която има за цел да намали страха Ви. След това с помощта на персонала, ще бъдете съпроводени до операционната зала и ще бъдете поети от анестезиологичните екипи.

За наблюдението на Вашата сърдечна дейност ще Ви бъдат залепени ЕКГ-електроди. Посредством маншета, поставена на Вашата ръка ще Ви бъде измерено кръвното налягане.

В една вена на предмишницата или на гърба на дланта Ви ще бъде поставена пластмасова канюла (периферен венозен път), през която ще текат инфузионни разтвори и ще се правят различни медикаменти. За точен контрол на Вашето артериално налягане и доставка на кислород на Вашето тяло при определени операции, ще Ви бъде поставена след местна упойка пластмасова канюла в един пулсиращ съд (артерия).

При всички убеждения на кожата съществува винаги малък риск от възпаление (инфекция), кървене от мястото на убеждане (хематом), запушване на съдовете (тромбоза) или нарушаване на целостта на периферен нерв.

В началото на обезболяването (анестезията) Вие ще вдишвате кислород с помощта на маска, поставена върху носа и устата, след което през последния венозен източник, ще Ви бъдат инжектирани упойващи средства и Вие бавно ще заспите.

Възможни са реакции на непоносимост (АЛЕРГИЯ) към медикаментите и инфузионните разтвори. Изключително рядко се наблюдава и екстремно покачване на телесната температура (малигна хипертермия), което е тежко странично явление на общата анестезия, без възможност да бъде предвидено.

Едва когато Вие заспите дълбоко, през устата ще Ви бъде поставена дихателна тръба (тубус) за подържане на дишането по време на операцията. В редки случаи при въвеждане на тубуса могат да се увредят зъбите (счупване, изкъртване), да се наруши целостта на гласните връзки или попадане на стомашен сок в белите дробове (аспирация). Смущения при преглъщане и дрезгавия глас след отстраняването на тубуса са преходни.

За дрениране на стомашния сок по време на операцията се поставя тънка стомашна сонда през носа. Като усложнение може да се появи кръвотечение от носа, което е преходно.

При определени оперативни интервенции се поставя централен венозен катетър в една вена на шията или под ключицата. Този катетър е необходим за преценяването на сърдечната дейност и за директно инжектиране в сърцето на медикаментите. Възможните рискове при поставянето на катетъра са въздушна емболия (попадане на въздух във вената), сърдечни ритъмни смущения, пневмоторакс (въздух в плевралната кухина) и др.

Най-накрая за проследяване на бъбречната функция се поставя един катетър в пикочния мехур. При наличие на уголемена простата може да се появи кръвотечение от пикочния канал, а при по-дълъг престой на катетъра до инфекция на пикочния мехур.

За да бъде оперативното поле удобно за хирурга, Вашето тяло може да се постави в различни положения. Въпреки нашите усилия – увиване на засегнатата част, поставяне на подложки и т.н., не винаги могат да се избегнат някои усложнения – притискане на нерв, най-често на ръката или крака, което може да доведе до увреждане на нерва или до периферна пареза. По правило описаните оплаквания отзвучават до една седмица.

През време на цялата операция, Вашият анестезиолог ще наблюдава не само дали спите достатъчно дълбоко или имате болка, а и ще **следи и контролира** най-важните жизнени функции и при промяна на някои от тях, ще реагира моментално, осигурявайки Ви максимален комфорт.

След тежки операции постъпвате в интензивно отделение, където поставените върху Вас катетри и кабели ограничават Вашите движения. За по нататъшния успешен ход на лечението Вашето сътрудничество е от изключително значение.

След като премине действието на упойката съвсем нормално е да се появи болка в областта на раната. Съобщете веднага, ако прецените че се нуждаете от болкоуспокояващи медикаменти. Трябва да имате в предвид, че силно действащите обезболяващи могат да повлияят негативно върху Вашето съзнание и дишане. За това въпреки болката, освен ако тя не е много силна се опитайте да дишате спокойно и дълбоко.

Понякога след операцията Вие може да бъдете объркани (дезориентирани), което не е необичайно. Всеки човек реагира по различен начин на медикаментите и ефекта от операцията. Бъдете спокойни, това състояние е преходно и преминава за няколко часа.

Бихме желали да Ви уведомим, че поради наличието на много прясно оперирани пациенти и с оглед на провежданите терапевтични мероприятия, свиждането в интензивното отделение (КАИЛ) е забранено.

#### Спинална / епидурална анестезия

След локално обезболяване с тънка игла се прониква в близост до гръбначния мозък и се поставя анестетик. Възможен е дискомфорт, понякога болка в мястото на пункцията. В редки случаи има главоболие и повръщане, които са преходни.

Във Ваш интерес е да спазвате следните основни указания:

- 6 часа преди операцията да не ядете нищо;
- 4 часа преди операцията да не пиете никакви течности;
- Контакти лещи, както и свалящи се зъбни протези, да се извадят преди операцията и да се съхраняват внимателно;
- В деня на операцията, ние Ви молим да не се гримирате, да не си лакирате ноктите и да не си слагате никакви накити;

Моля, ако имате допълнителни въпроси и желания, маркирайте ги. В персонален разговор с анестезиолога ще Ви бъде изяснено всичко. При определени условия имате право на **ИЗБОР НА КОНКРЕТЕН АНЕСТЕЗИОЛОГ**.

**ПЕРДВАРИТЕЛНО БЛАГОДАРИМ ЗА ВАШЕТО СЪТРУДНИЧЕСТВО!**

### **ИНФОРМИРАНО СЪГЛАСИЕ**

С моя подпис декларирам, че съм прочел/а разяснителния протокол и съм уведомен/а за възможните рискове от анестезията.

Имена.....

Дата .....20..... г.

Подпис: .....



## ДОКУМЕНТ № 4

## ИНФОРМАЦИЯ ЗА ПАЦИЕНТА (РОДИТЕЛЯ /НАСТОЙНИКА/ПОПЕЧИТЕЛЯ)

Подтискане на дихателната активност изисква незабавно осигуряване на проходимост на дихателните пътища и включване на изкуствена (механична) белодробна вентилация (МВ). Това става чрез поставяне на интубационна тръба през устната кухина, като тя достига до трахеята на пациентите. Когато се прецени, че МВ ще продължава повече от 7-10 дни, се предприема извършване на трахеостомия. При нея през отвор на трахеята се поставя трахеостомна каниюла в трахеята. Така пътя на постъпващите в белия дроб газове се скъсява. Почистването на трахеята от секрети е по-лесно и броят на усложненията от подтискане на тръбата върху трахеята е по-малък. Контролът на механичната вентилация се извършва чрез анализ на газовете O<sub>2</sub> и CO<sub>2</sub>. Това е важно и за лечение на съществуващия мозъчен оток, който може да предизвика вторични увреждания на мозъчната кора. Техните стойности трябва да отговарят на нормалните за възрастта

Контрол на параклиничните параметри в пълен обем се извършва непрекъснато.

На пациентът задължително се поставя уретрален катетър в пикочния мехур, за да се елиминира събраната урина. Друг специален катетър се поставя във венозен съд, най-често централна вена, за да получават пациентите необходимото количество течности и хранителни разтвори. Интубацията на трахеята с ендотрахеална тръба, поставяне на трахеостомна каниюла и споменатите преди процедури, се считат за инвазивни и могат да доведат до различни усложнения.

В резултат на проведеното лечение и извършени изследвания идва момент, когато активното терапевтично поведение при някои пациенти завършва и всички мерки за възстановяване на индивида се свеждат до общи грижи: сондово хранене, активни аспирации, тоалет на дихателните пътища, промени на положението в леглото.

Осигуряване на адекватна дихателна функция и оксигенация, последством O<sub>2</sub> с маска, интубация, апаратна вентилация;

- осигуряване и поддържане на адекватна циркулация посредством поставяне на централен венозен източник за провеждане на инфузионна терапия, прилагане при необходимост на катехоламини, профилактика на ритъмни нарушения, поставяне на уретрален катетър и назогастрална сонда;
- рехабилитация през целия болничен престой;

Лечение на придружаващите състояния – травматични поражения, интоксикации, заболявания на други органи и системи, възпалителни и ендокринни заболявания.

При лечението се осигурява спазване правата на пациента, установени в Закона за здравето.

Правата на пациента се упражняват при спазване на Правилника за устройството, дейността и вътрешния ред на лечебното заведение.

Окончателната диагноза се поставя на база физикалното и апаратно изследване.

Пациентът се дехоспитализира в напълно възстановено съзнание и нормотермия, със стабилна хемодинамика и основни жизнени функции,

След постъпването на пациента в клиниката, неговите близки могат допълнително да бъдат разпитвани с оглед уточняване на детайли от заболяването. Финансовите взаимоотношения с болницата са съгласно действащото законодателство. Сведения за Вашият близък можете да получавате всеки работен ден след 10ч. от Началник клиника/отделение или оторизирано от него лице.

Ако желаете да откажете лечение на Вашия близък, това трябва да направите писмено, с което да поемете рисковете за това действие.

След като прочетох горното, декларирам че съм информиран/а за заболяването, лечението, възможните усложнения, финансовите страни, както и за условията в болницата.

Име.....Презиме.....Фамилия.....

Роднинска връзка.....

Дата..... Подпис.....

Стойности на показателите за хемодинамика в различните етапи от анестезията в Група 1.

<b>Група 1</b>	<i>MEAN</i>	<i>SD</i>	<i>Range</i>	<i>Min</i>	<i>Max</i>	<i>Me</i>	<i>IQR</i>
<b>САН предоп.</b>	144	12	50	110	160	150	10
<b>СрАН предоп.</b>	100	9	37	77	113	103	10
<b>ДАН предоп.</b>	79	8	30	60	90	80	15
<b>СЧ предоп.</b>	80	10	40	55	95	80	15
<b>САН интубация</b>	165	30	120	90	210	160	40
<b>СрАН интубация</b>	114	20	87	63	150	120	27
<b>ДАН интубация</b>	89	16	70	50	120	90	20
<b>СЧ интубация</b>	89	15	50	60	110	90	20
<b>САН пневмоп.</b>	134	42	150	70	220	120	50
<b>СрАН пневмоп.</b>	95	26	103	50	153	93	27
<b>ДАН пневмоп.</b>	75	20	80	40	120	80	25
<b>СЧ пневмоп.</b>	67	19	90	40	130	70	15
<b>САН кламп.</b>	193	37	140	120	260	200	50
<b>СрАН кламп.</b>	131	26	93	80	173	133	30
<b>ДАН кламп.</b>	101	21	80	60	140	100	20
<b>СЧ кламп.</b>	99	21	90	60	150	100	20
<b>САН след екстуб.</b>	123	28	100	80	180	120	40
<b>СрАН след екстуб.</b>	87	17	60	60	120	83	25
<b>ДАН след екстуб.</b>	69	13	40	50	90	70	20
<b>СЧ след екстуб.</b>	87	8	30	70	100	90	10

Стойности на показателите за хемодинамика в различните етапи от анестезията в Група 2.

<b>Група 2</b>	<i>MEAN</i>	<i>SD</i>	<i>Range</i>	<i>Min</i>	<i>Max</i>	<i>Me</i>	<i>IQR</i>
<b>САН предоп.</b>	143	19	50	120	170	140	40
<b>СрАН предоп.</b>	97	11	30	87	117	93	15
<b>ДАН предоп.</b>	74	10	30	60	90	70	10
<b>СЧ предоп.</b>	72	8	20	60	80	70	10
<b>САН интубация</b>	129	23	65	100	165	140	48
<b>СрАН интубация</b>	91	13	42	73	115	90	21
<b>ДАН интубация</b>	71	10	30	60	90	70	20
<b>СЧ интубация</b>	77	12	30	60	90	75	20
<b>САН пневмоп.</b>	107	15	50	80	130	110	30
<b>СрАН пневмоп.</b>	79	11	30	63	93	83	20
<b>ДАН пневмоп.</b>	65	10	30	50	80	70	10
<b>СЧ пневмоп.</b>	69	9	30	60	90	70	15
<b>САН кламп.</b>	103	13	30	90	120	100	28
<b>СрАН кламп.</b>	75	9	30	63	93	73	13
<b>ДАН кламп.</b>	61	9	30	50	80	60	18
<b>СЧ кламп.</b>	67	8	25	55	80	70	10
<b>САН след екстуб.</b>	145	9	30	130	160	150	10
<b>СрАН след екстуб.</b>	103	11	33	83	117	103	20
<b>ДАН след екстуб.</b>	83	13	50	50	100	80	18
<b>СЧ след екстуб.</b>	92	12	30	80	110	90	20



Стойности на показателите за хемодинамика в различните етапи от анестезията в Група 3.

<b>Група 3</b>	<i>MEAN</i>	<i>SD</i>	<i>Range</i>	<i>Min</i>	<i>Max</i>	<i>Me</i>	<i>IQR</i>
<b>САН предоп.</b>	135	16	45	110	155	140	30
<b>СрАН предоп.</b>	100	12	37	77	113	100	15
<b>ДАН предоп.</b>	82	11	40	60	100	80	10
<b>СЧ предоп.</b>	79	11	40	60	100	80	20
<b>САН интубация</b>	132	33	110	80	190	130	45
<b>СрАН интубация</b>	95	22	70	60	130	96.67	35
<b>ДАН интубация</b>	77	17	50	50	100	80	25
<b>СЧ интубация</b>	79	14	60	50	110	80	15
<b>САН пневмоп.</b>	116	28	100	80	180	110	20
<b>СрАН пневмоп.</b>	80	18	60	53	113	78.33	20
<b>ДАН пневмоп.</b>	62	14	40	40	80	60	20
<b>СЧ пневмоп.</b>	72	16	50	40	90	80	25
<b>САН кламп.</b>	111	20	80	90	170	110	25
<b>СрАН кламп.</b>	80	13	47	63	110	80	15
<b>ДАН кламп.</b>	65	10	30	50	80	70	10
<b>СЧ кламп.</b>	79	14	40	60	100	80	20
<b>САН след екстуб.</b>	138	21	70	100	170	140	40
<b>СрАН след екстуб.</b>	100	15	57	67	123	96.67	22
<b>ДАН след екстуб.</b>	81	14	50	50	100	80	20
<b>СЧ след екстуб.</b>	93	14	50	70	120	90	25

Стойности на показателите за хемодинамика в различните етапи от анестезията в Група 4.

<b>Група 4</b>	<i>MEAN</i>	<i>SD</i>	<i>Range</i>	<i>Min</i>	<i>Max</i>	<i>Me</i>	<i>IQR</i>
<b>САН предоп.</b>	132	14	50	110	160	130	20
<b>СрАН предоп.</b>	98	11	47	73	120	97	7
<b>ДАН предоп.</b>	81	11	50	50	100	80	4
<b>СЧ предоп.</b>	76	10	30	60	90	78	14
<b>САН интубация</b>	131	31	100	80	180	130	55
<b>СрАН интубация</b>	95	20	67	60	127	97	32
<b>ДАН интубация</b>	77	15	50	50	100	80	25
<b>СЧ интубация</b>	80	13	50	50	100	80	20
<b>САН пневмоп.</b>	112	22	90	70	160	110	30
<b>СрАН пневмоп.</b>	83	16	63	50	113	83	20
<b>ДАН пневмоп.</b>	68	14	50	40	90	70	20
<b>СЧ пневмоп.</b>	66	12	60	40	100	65	10
<b>САН кламп.</b>	113	15	60	80	140	110	18
<b>СрАН кламп.</b>	82	12	47	60	107	80	17
<b>ДАН кламп.</b>	67	12	40	50	90	65	10
<b>СЧ кламп.</b>	71	10	40	50	90	70	11
<b>САН след екстуб.</b>	129	15	60	100	160	130	18
<b>СрАН след екстуб.</b>	94	10	40	73	113	93	10
<b>ДАН след екстуб.</b>	77	9	30	60	90	78	10
<b>СЧ след екстуб.</b>	81	9	35	65	100	80	20

Стойности на показателите за хемодинамика в различните етапи от анестезията в общата извадка.

<b>Общо</b>	<i>MEAN</i>	<i>SD</i>	<i>Range</i>	<i>Min</i>	<i>Max</i>	<i>Me</i>	<i>IQR</i>
<b>САН предоп.</b>	138	16	60	110	170	140	30
<b>СрАН предоп.</b>	99	11	47	73	120	100	13
<b>ДАН предоп.</b>	79	11	50	50	100	80	20
<b>СЧ предоп.</b>	77	10	45	55	100	80	14
<b>САН интубация</b>	139	33	130	80	210	140	50
<b>СрАН интубация</b>	99	21	90	60	150	97	35
<b>ДАН интубация</b>	79	16	70	50	120	80	20
<b>СЧ интубация</b>	82	14	60	50	110	80	20
<b>САН пневмоп.</b>	117	30	150	70	220	113	30
<b>СрАН пневмоп.</b>	84	19	103	50	153	85	23
<b>ДАН пневмоп.</b>	68	16	80	40	120	70	20
<b>СЧ пневмоп.</b>	68	15	90	40	130	70	15
<b>САН кламп.</b>	130	43	180	80	260	120	40
<b>СрАН кламп.</b>	93	28	113	60	173	83	32
<b>ДАН кламп.</b>	74	21	90	50	140	70	20
<b>СЧ кламп.</b>	79	19	100	50	150	70	20
<b>САН след екстуб.</b>	133	21	100	80	180	130	30
<b>СрАН след екстуб.</b>	96	15	63	60	123	93	23
<b>ДАН след екстуб.</b>	77	13	50	50	100	80	20
<b>СЧ след екстуб.</b>	87	12	55	65	120	90	10

Статистически анализ на разликите в стойности на показателите за хемодинамика в различните етапи от анестезията между четирите групи.

	<i>Sum of Squares</i>	<i>df</i>	<i>Mean Square</i>	<i>F</i>	<i>P value</i>
САН предоп.	1844,289	3	614,763	2,640	0,056
СрАН предоп.	135,681	3	45,227	,394	0,758
ДАН предоп.	595,269	3	198,423	1,854	0,145
СЧ предоп.	683,562	3	227,854	2,365	0,078
САН интубация	16901,954	3	5633,985	6,277	<b>0,001</b>
СрАН интубация	6128,091	3	2042,697	5,521	<b>0,002</b>
ДАН интубация	2926,554	3	975,518	4,403	<b>0,007</b>
СЧ интубация	1550,214	3	516,738	2,902	<b>0,041</b>
САН пневмоп.	7941,546	3	2647,182	3,245	<b>0,027</b>
СрАН пневмоп.	3052,139	3	1017,380	2,879	<b>0,042</b>
ДАН пневмоп.	1803,160	3	601,053	2,612	0,058
СЧ пневмоп.	489,320	3	163,107	,758	0,522
САН кламп.	100743,931	3	33581,310	62,085	<b>0,000</b>
СрАН кламп.	38737,725	3	12912,575	47,601	<b>0,000</b>
ДАН кламп.	18541,821	3	6180,607	30,424	<b>0,000</b>
СЧ кламп.	11757,132	3	3919,044	19,682	<b>0,000</b>
САН след екстуб.	5120,622	3	1706,874	4,428	<b>0,006</b>
СрАН след екстуб.	2763,335	3	921,112	4,989	<b>0,003</b>
ДАН след екстуб.	1934,665	3	644,888	4,354	<b>0,007</b>
СЧ след екстуб.	1648,449	3	549,483	4,723	<b>0,005</b>

Средни стойности на показателите за хемодинамична нестабилност в общата извадка и в различните групи.

	Група 1		Група 2		Група 3		Група 4		Общо	
	<i>A</i>	<i>SD</i>	<i>A</i>	<i>SD</i>	<i>A</i>	<i>SD</i>	<i>A</i>	<i>SD</i>	<i>A</i>	<i>SD</i>
<b>САН макс</b>	223	19	156	20	159	26	150	20	171	37
<b>СрАН макс</b>	151	15	112	15	113	15	107	12	121	23
<b>ДАН макс</b>	115	16	91	13	90	13	86	10	95	17
<b>СЧ макс</b>	117	20	96	12	94	18	87	8	98	19
<b>САН мин</b>	85	18	88	8	85	16	88	12	87	14
<b>СрАН мин</b>	59	14	61	6	61	13	63	9	62	11
<b>ДАН мин</b>	47	14	48	8	49	11	51	9	49	10
<b>СЧ мин</b>	61	10	58	7	63	13	58	12	62	11
<b>САН<math>\geq</math>30% [min]</b>	30.00	15.18	1.88	3.10	4.71	5.72	0.83	1.90	9.21	14.61
<b>СЧ<math>\geq</math>100 [min]</b>	27.63	54.22	16.88	33.86	4.41	6.82	0.00	0.00	11.45	32.72
<b>САН<math>\geq</math>200 [min]</b>	13.42	11.31	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	3.36	8.06
<b>СрАН<math>\leq</math>30% [min]</b>	12.89	12.06	3.44	5.07	1.88	3.10	4.79	12.20	5.93	10.33
<b>СЧ<math>\leq</math>50 [min]</b>	1.84	3.80	0.63	2.50	2.81	5.15	1.88	5.48	1.80	4.48

Статистически анализ на разликите в показателите за хемодинамична нестабилност между четирите групи.

	<i>Sum of Squares</i>	<i>df</i>	<i>Mean Square</i>	<i>F</i>	<i>P value</i>
<b>САН макс</b>	67716,299	3	22572,100	49,621	<b>0,000</b>
<b>СрАН макс</b>	23753,035	3	7917,678	39,450	<b>0,000</b>
<b>ДАН макс</b>	10382,857	3	3460,952	20,899	<b>0,000</b>
<b>СЧ макс</b>	10374,407	3	3458,136	15,577	<b>0,000</b>
<b>САН мин</b>	173,729	3	57,910	0,295	0,829
<b>СрАН мин</b>	176,563	3	58,854	0,470	,704
<b>ДАН мин</b>	247,988	3	82,663	0,744	0,530
<b>СЧ мин</b>	308,408	3	102,803	0,869	0,461
<b>САН<math>\geq</math>30% [min]</b>	11102,019	3	3700,673	54,370	<b>0,000</b>
<b>СЧ<math>\geq</math>100 [min]</b>	9434,501	3	3144,834	3,196	<b>0,028</b>
<b>САН<math>\geq</math>200 [min]</b>	2566,776	3	855,592	26,753	<b>0,000</b>
<b>СрАН<math>\leq</math>30% [min]</b>	1346,664	3	448,888	4,917	<b>0,004</b>
<b>СЧ<math>\leq</math>50 [min]</b>	38,661	3	12,887	0,634	0,596

Списък с фигурите в дисертационния труд

Фигура 1 Определяне на интраоперативните целеви стойности на кръвното налягане според изходните показатели, адаптирана по Meng (Meng et al., 2018).....	40
Фигура 2 Поведение при периперативна хипотония, адаптирана по Lonjaret (Lonjaret et al., 2014). .....	46
Фигура 3 Диаграма на процеса на подбор на обекти в проучването.....	57
Фигура 4 Лапароскопска апаратура.....	60
Фигура 5 Позициониране на пациента. ....	60
Фигура 6 Канюлиране на вътрешната югуларна вена. ....	62
Фигура 7 Поставяне на катетър в радиалната артерия. ....	63
Фигура 8 Мониторинг на вентилацията.....	66
Фигура 9 Анестезиологичен апарат.....	65
Фигура 10 Хемодинамичен мониторинг. ....	65
Фигура 11 Разпределение по групи. ....	68
Фигура 12 Разпределение в годините.....	69
Фигура 13 Разпределение по пол в различните групи.....	70
Фигура 14 Разпределение по възраст. ....	71
Фигура 15 Разпределение според теглото.....	72
Фигура 16 Процентно разпределение на пациентите според придружаващите заболявания.....	73
Фигура 17 Разпределение според ASA. ....	75
Фигура 18 Разпределение според броя на приеманите антихипертензивни медикаменти предоперативно. ....	76
Фигура 19 Разпределение според проведената подготовка с алфа-блокери.....	77
Фигура 20 Разпределение според страната на хирургичната интервенция.....	79
Фигура 21 Размер на тумора. ....	79
Фигура 22 Продължителност на общата анестезия. ....	81
Фигура 23 Динамика на САН в хода на лапароскопска адреналектомия. ....	84
Фигура 24 Динамика на СрАН в хода на лапароскопска адреналектомия. ....	85
Фигура 25 Динамика на ДАН в хода на лапароскопска адреналектомия. ....	86
Фигура 26 Динамика на СЧ в хода на лапароскопска адреналектомия. ....	87
Фигура 27 Максимални стойности на САН и ДАН.....	88
Фигура 28 Епизод на САН $\geq 30\%$ от изходното. ....	89
Фигура 29 Минимални стойности на САН и ДАН. ....	90
Фигура 30 Максимални и минимални стойности на СрАН.....	91
Фигура 31 Стойности на СрАН $\leq 30\%$ от изходното.....	91
Фигура 32 Максимални и минимални стойности на СЧ. ....	93
Фигура 33 Часова диуреза по групи. ....	96
Фигура 34 Обем на инфузираните кристалоиди. ....	97
Фигура 35 Приложение на колоидни разтвори. ....	99
Фигура 36 Средна доза на приложения Fentanyl в mcg/kg.....	101
Фигура 37 Приложение на епидурална аналгезия в % при различните групи.....	102
Фигура 38 Приложение на различни вазодилататори по групи.....	105
Фигура 39 Разпределени на пациентите в проучването според приложената антихипертензивна терапия интраоперативно. ....	105
Фигура 40 Приложение на различните медикаменти за лечение на хипотония интраоперативно по групи. ....	107
Фигура 41 Приложение на антиаритмици по групи. ....	109



Списък с таблиците в дисертационния труд

Таблица 1 Честота на различните видове случайно открити надбъбречни тумори, адаптирана по Lee (Lee et al., 2017).....	10
Таблица 2 Физиологични ефекти на адренорецепторите върху сърдечно-съдовата система (Motiejunaite et al., 2021). ....	15
Таблица 3 Афинитет на катехоламините към адренергичните рецептори и техните физиологични и фармакологични ефекти (Motiejunaite et al., 2021). ....	16
Таблица 4 Предимства и недостатъци на различните хирургични техники и достъпи при адреналектомия (Alemanno et al., 2017; Prager et al., 2002). ....	20
Таблица 5 Класификация на Vaughan Williams на антиаритмичните медикаменти, адаптирана по Kwon (Kwon and Kim, 2017).....	50
Таблица 6 Разпределение в годините. ....	69
Таблица 7 Разпределение по пол в различните групи. ....	70
Таблица 8 Разпределение по възраст. ....	70
Таблица 9 Разпределение според теглото. ....	71
Таблица 10 Разпределение според придружаващите заболявания.....	72
Таблица 11 Статистическа значимост в заболеваемостта от социално-значими, хронични заболявания. ....	74
Таблица 12 Разпределение според ASA.....	74
Таблица 13 Разпределение според броя на приеманите антихипертензивни медикаменти предоперативно.....	75
Таблица 14 Статистическа значимост на разпределението според антихипертензивната терапия.....	76
Таблица 15 Разпределение според проведената подготовка с алфа-блоккер. ....	77
Таблица 16 Разпределение според страната на хирургичната интервенция. ....	78
Таблица 17 Размер на тумора.....	79
Таблица 18 Продължителност на общата анестезия. ....	80
Таблица 19 Нива на хормоните, продуцирани от туморите. ....	82
Таблица 20 Средна продължителност в минути на САН $\geq$ 30% от изходното. ....	89
Таблица 21 Статистическа значимост на разликата в средната продължителност в минути на САН $\geq$ 30% от изходното между четирите групи. ....	90
Таблица 22 Средни стойности в минути на СрАН $\leq$ 30% от изходното.....	92
Таблица 23 Интраоперативно регистрирани аритмии и миокардна исхемия. ....	94
Таблица 24 Интраоперативна диуреза. ....	95
Таблица 25 Приложение на кристалоидни разтвори. ....	97
Таблица 26 Приложение на колоидни разтвори.....	99
Таблица 27 Разпределение на пациентите според обема на приложените колоиди.....	99
Таблица 28 Опиатна консумация в различните групи.....	100
Таблица 29 Приложение на епидурална аналгезия.....	102
Таблица 30 Приложение на различни вазодилататори по групи. ....	104
Таблица 31 Приложение на медикаменти за лечение на хипотония интраоперативно по групи. ....	106
Таблица 32 Сравнителен анализ на честотата на приложение на симпатикомиметици между четирите групи. ....	107
Таблица 33 Приложение на антиаритмици по групи.....	108



МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ  
„ПРОФ. Д-Р ПАРАСКЕВ СТОЯНОВ” – ВАРНА  
ДОКТОРАНТСКО УЧИЛИЩЕ



## ДЕКЛАРАЦИЯ ЗА ОРИГИНАЛНОСТ

ПО ЧЛ. 27, АЛ. 2 ОТ ППЗРАСРБ

Долуподписаната Катерина Георгиева Илиева  
ЕГН: 9001186051, с постоянен адрес: гр. Разград, ул. Абритус №17.

В качеството ми на участник в процедура за придобиване на  
ОНС „Доктор“

по специалност Анестезиология и интензивно лечение,  
Катедра „Анестезиология, спешна и интензивна медицина“, Факултет  
„Медицина“ в Медицински университет „Проф. д-р Параскев Стоянов“ -  
Варна,

Декларирам, че представения от мен дисертационен труд на тема:  
„Особености на хемодинамичния контрол при провеждане на обща  
анестезия за лапароскопска адреналектомия” е оригинална  
научно-приложна разработка и не е част от колективен труд.

Дата: 01.08.2022 г.

гр. Варна

Декларатор:

.....

## IX. Научни публикации във връзка с дисертационния труд

1. „Оток на ларинкса след лапароскопска радикална простатектомия – клиничен случай“  
К. Илиева, К. Бербенлиева, С. Джемал, А. Занев, Н. Младенов, Д. Личев, Д. Анакиевски, В. Платиканов  
Анестезиология и интензивно лечение, Брой 1/2020 г., 44 – 47 стр.  
линк към пълния текст на статията:  
[https://anesthesiology.bg/wp-content/uploads/2021/02/spisanie\\_2020\\_Anest\\_BROI\\_1\\_2020.pdf](https://anesthesiology.bg/wp-content/uploads/2021/02/spisanie_2020_Anest_BROI_1_2020.pdf)
2. “Анестезиологични особености при лапароскопска адреналектомия”  
Катерина Илиева, Атанас Занев, Боряна Найденова  
Варненски медицински форум т.11, 2022 г. брой 1, 27-38 стр.  
линк към пълния текст на статията:  
<https://journals.mu-varna.bg/index.php/vmf/article/view/8250/7270>
3. “Влияние на предоперативната алфа-блокада върху интраоперативната хемодинамична нестабилност по време на обща анестезия за лапароскопска адреналектомия за феохромоцитом”  
Катерина Илиева, Атанас Занев, Боряна Найденова  
Варненски медицински форум т.11, 2022 г., брой 2  
линк към пълния текст на статията:  
<https://journals.mu-varna.bg/index.php/vmf/article/view/8534>

## Х. Книгопис

1. Атанасова, М., Иванова, Г., 2016. АНЕСТЕЗИОЛОГИЧНИ СЪОБРАЖЕНИЯ ПРИ СИНДРОМ НА КОН - КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ. Анестезиология И Интензивно Лечение 3, 39–41.
2. Борисова, 2019. ПРЕПОРЪКИ ЗА ДОБРА КЛИНИЧНА ПРАКТИКА ПРИ ЗАБОЛЯВАНИЯ НА НАДБЪБРЕЧНИТЕ ЖЛЕЗИ.
3. Василев, В., 2010. Надбъбречни инциденталомии. Наука Ендокринология 1, 26–29.
4. Гърчев, В., 2020. Физиология на човека.
5. Еленкова, А., 2010. Феохромцитом: съвременни подходи и бъдещи тенденции. Наука Ендокринология 3, 118–127.
6. Живкова, 2011. Надбъбречни инциденталомии. Ендокринология 4–5.
7. Захариева, 2012. Заболявания на надбъбречната жлеза. Парадигма.
8. Захариева, Ганчев, 2006. Клинични проблеми, които поставят надбъбречните инциденталомии. Ендокринология Том XI №3, 149–160.
9. Златанова, Сидерова, Христозов, 2021. Метаболитен синдром при надбъбречни хормонално-неактивни аденоми. МЕДинфо 5.
10. Златанова, Сидерова, Христозов, 2020а. Метаболитен синдром и надбъбречни инциденталомии – имат ли връзка? Ендокринология Том XXV №3, 141–147.
11. Златанова, Сидерова, Христозов, 2020б. Нарушения във въглехидратната обмяна при надбъбречни хормонално неактивни аденоми. Обща Медицина 22 (5), 80–84.
12. Изпълнителна агенция по лекарствата, 2022. Регистри на лекарствени продукти [WWW Document]. URL <https://www.bda.bg/bg/%D1%80%D0%B5%D0%B3%D0%B8%D1%81%D1%82%D1%80%D0%B8/%D1%80%D0%B5%D0%B3%D0%B8%D1%81%D1%82%D1%80%D0%B8-%D0%BD%D0%B0-%D0%BB%D0%B5%D0%BA%D0%B0%D1%80%D1%81%D1%82%D0%B2%D0%B5%D0%BD%D0%B8-%D0%BF%D1%80%D0%BE%D0%B4%D1%83%D0%BA%D1%82%D0%B8> (accessed 6.6.22).
13. Колев, Н., Игнатов, В., Тонев, А., Златаров, А., Панайотов, Пл., Енчева, Е., Кирилова, К., Божков, В., Иванов, К., 2014. Съвременен хирургичен лечение на надбъбречните тумори. Presented at the XIV Национален конгрес по хирургия с международно участие, София, България, pp. 747–750.
14. Министерство на здравеопазването, 2010. НАРЕДБА № 10 ОТ 4 МАРТ 2010 Г. ЗА УТВЪРЖДАВАНЕ НА МЕДИЦИНСКИ СТАНДАРТ “АНЕСТЕЗИЯ И ИНТЕНЗИВНО ЛЕЧЕНИЕ” Издадена от Министерство на здравеопазването [WWW Document]. <https://blsbg.com>. URL [https://blsbg.com/bg/meditsinski-standarti\\_p2240.html](https://blsbg.com/bg/meditsinski-standarti_p2240.html) (accessed 6.6.22).
15. Национален статистически институт, 2021. Здравеопазване 2021 | Национален статистически институт [WWW Document]. URL <https://nsi.bg/bg/content/19297/%D0%BF%D1%83%D0%B1%D0%BB%D0%B8%D0%BA%D0%B0%D1%86%D0%B8%D1%8F/%D0%B7%D0%B4%D1%80%D0%B0%D0%B2%D0%B5%D0%BE%D0%BF%D0%B0%D0%B7%D0%B2%D0%B0%D0%BD%D0%B5-2021> (accessed 6.6.22).

16. Одисеева, Е., Бучкова, К., Петров, Н., Младенов, Н., Сергеев, С., 2011. РЕТРОПЕРИТОНЕАЛЕН ПАРААНГЛИОМ - РЯДКА ЕКСТРА - АДРЕНАЛНА ЛОКАЛИЗАЦИЯ НА ФЕОХРОМОЦИТОМ. *Анестезиология И Интензивно Лечение* 1, 35–37.
17. Стойнов, Ю., 1997. Дилтиаземът като антиадренергично средство при екстирпация на феохромоцитом. *Ендокринология* 2, 45–48.
18. Стоянов, Христозов, Бохчелян, Дечева, Икономов, 2009. Ендокринна система - клиничко-физиологичен компендиум. Медицински университет - Варна.
19. Цанева, П., Тодоров, Г., 2012. СЪРДЕЧНИ И БЕЛОДРОБНИ УСЛОЖНЕНИЯ ПРИ ОПЕРАТИВНО ЛЕЧЕНИЕ НА ФЕОХРОМОЦИТОМ. *Анестезиология И Интензивно Лечение* 4, 25–28.
20. Цанева, П., Тодоров, Г., 2011. СЪРДЕЧНИ И БЕЛОДРОБНИ УСЛОЖНЕНИЯ ПРИ ОПЕРАТИВНО ЛЕЧЕНИЕ НА ФЕОХРОМОЦИТОМ. *Анестезиология И Интензивно Лечение* 2, 40–45.
21. Царянски, Г., 2011. Принципи на анестезиологичния подход при пациенти със сърдечно съдова патология. *Анестезиология И Интензивно Лечение* 4, 53–56.
22. Цветанова, К., Арабаджиев, Г., Цветкова, С., Маринова, Р., Атанасова, М., Найденова, Б., 2020. “СТРЕС-ХИРУРГИЧЕН ОТГОВОР” И ВЛИЯНИЕТО МУ ВЪРХУ ХЕМОДИНАМИКАТА И СЕРУМНИТЕ НИВА НА ХОЛЕСТЕРОЛА И ТРИГЛИЦЕРИДИТЕ ПРИ ПАЦИЕНТИ ПОДЛОЖЕНИ НА ЛАПАРОСКОПСКА И КОНВЕНЦИОНАЛНА ХИРУРГИЯ. *Анестезиология И Интензивно Лечение* 2, 29–37.
23. Цветанова, К., Атанасова, М., Ивова, Б., Йорданов, А., 2015. Невро-ендокринни и хемодинамични промени в хода а общата анестезия при роботизирани и конвенционални операции. *Анестезиология И Интензивно Лечение* 4, 34–36.
24. Absalom, A., Pledger, D., Kong, A., 1999. Adrenocortical function in critically ill patients 24 h after a single dose of etomidate. *Anaesthesia* 54, 861–867. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2044.1999.01003.x>
25. Alemanno, G., Bergamini, C., Prosperi, P., Valeri, A., 2017. Adrenalectomy: indications and options for treatment. *Updat. Surg.* 69, 119–125. <https://doi.org/10.1007/s13304-017-0441-0>
26. Al-Hadhrami, R.M., Gahndour, N., Qudeera, S., Moazin, M., Nafakh, R., 2011. Adrenal incidentaloma: Anesthetic management, the challenge and the outcome. *Anesth. Essays Res.* 5, 217–223. <https://doi.org/10.4103/0259-1162.94787>
27. Al-Jalabneh, T., Al-Shawabkeh, O., Al-Gwairy, I., Abu-Zeitoun, O., Al-Njadat, I., Al-Soudi, M., Zarour, A., 2021. Laparoscopic Versus Open Adrenalectomy: a Retrospective Comparative Study. *Med. Arch. Sarajevo Bosnia Herzeg.* 75, 41–44. <https://doi.org/10.5455/medarh.2021.75.41-44>
28. Al-Thani, H., Al-Thani, N., Al-Sulaiti, M., Tabeb, A., Asim, M., El-Menyar, A., 2022. A Descriptive Comparative Analysis of the Surgical Management of Adrenal Tumors: The Open, Robotic, and Laparoscopic Approaches. *Front. Surg.* 9.
29. Amoores, J.N., 2012. Oscillometric sphygmomanometers: a critical appraisal of current technology. *Blood Press. Monit.* 17, 80–88. <https://doi.org/10.1097/MBP.0b013e32835026b0>
30. Annane, D., 2008. Adrenal Insufficiency in Sepsis. *Curr. Pharm. Des.* 14, 1882–1886. <https://doi.org/10.2174/138161208784980626>

31. Arnaldi, G., Masini, A.M., Giacchetti, G., Taccaliti, A., Faloi, E., Mantero, F., 2000. Adrenal incidentaloma. *Braz. J. Med. Biol. Res. Rev. Bras. Pesqui. Medicas E Biol.* 33, 1177–1189. <https://doi.org/10.1590/s0100-879x2000001000007>
32. Arriza, J.L., Weinberger, C., Cerelli, G., Glaser, T.M., Handelin, B.L., Housman, D.E., Evans, R.M., 1987. Cloning of human mineralocorticoid receptor complementary DNA: structural and functional kinship with the glucocorticoid receptor. *Science* 237, 268–275. <https://doi.org/10.1126/science.3037703>
33. Audenet, F., Méjean, A., Chartier-Kastler, E., Roupêt, M., 2013. Adrenal tumours are more predominant in females regardless of their histological subtype: a review. *World J. Urol.* 31, 1037–1043. <https://doi.org/10.1007/s00345-012-1011-1>
34. Aykanat, V.M., Myles, P.S., Weinberg, L., Burrell, A., Bellomo, R., 2022. Low-Concentration Norepinephrine Infusion for Major Surgery: A Safety and Feasibility Pilot Randomized Controlled Trial. *Anesth. Analg.* 134, 410–418. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000005811>
35. Bai, S., Yao, Z., Zhu, X., Li, Z., Jiang, Y., Wang, R., Wen, N., 2019. Risk factors for postoperative cardiovascular morbidity after pheochromocytoma surgery: a large single center retrospective analysis. *Endocr. J.* 66, 165–173. <https://doi.org/10.1507/endocrj.EJ18-0402>
36. Ban, E.J., Yap, Z., Kandil, E., Lee, C.R., Kang, S.-W., Lee, J., Jeong, J.J., Nam, K.-H., Chung, W.Y., 2020. Hemodynamic stability during adrenalectomy for pheochromocytoma. *Medicine (Baltimore)* 99, e19104. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000019104>
37. Baranowski, E.S., Arlt, W., Idkowiak, J., 2018. Monogenic Disorders of Adrenal Steroidogenesis. *Horm. Res. Paediatr.* 89, 292–310. <https://doi.org/10.1159/000488034>
38. Benes, J., Chytra, I., Altmann, P., Hluchy, M., Kasal, E., Svitak, R., Pradl, R., Stepan, M., 2010. Intraoperative fluid optimization using stroke volume variation in high risk surgical patients: results of prospective randomized study. *Crit. Care* 14, R118. <https://doi.org/10.1186/cc9070>
39. Bhargava, P., Sangster, G., Haque, K., Garrett, J., Donato, M., D'Agostino, H., 2019. A Multimodality Review of Adrenal Tumors. *Curr. Probl. Diagn. Radiol.* 48, 605–615. <https://doi.org/10.1067/j.cpradiol.2018.10.002>
40. Bijker, J.B., van Klei, W.A., Kappen, T.H., van Wolfswinkel, L., Moons, K.G.M., Kalkman, C.J., 2007. Incidence of intraoperative hypotension as a function of the chosen definition: literature definitions applied to a retrospective cohort using automated data collection. *Anesthesiology* 107, 213–220. <https://doi.org/10.1097/01.anes.0000270724.40897.8e>
41. Boccara, G., Ouattara, A., Godet, G., Dufresne, E., Bertrand, M., Riou, B., Coriat, P., 2003. Terlipressin versus norepinephrine to correct refractory arterial hypotension after general anesthesia in patients chronically treated with renin-angiotensin system inhibitors. *Anesthesiology* 98, 1338–1344. <https://doi.org/10.1097/00000542-200306000-00007>
42. Bogdonoff, D.L., 2002. Pheochromocytoma: specialist cases that all must be prepared to treat? *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 16, 267–269. <https://doi.org/10.1053/jcan.2002.124131>
43. Boscaro, M., Sonino, N., Scarda, A., Barzon, L., Fallo, F., Sartori, M.T., Patrassi, G.M., Girolami, A., 2002. Anticoagulant prophylaxis markedly reduces

- thromboembolic complications in Cushing's syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 87, 3662–3666. <https://doi.org/10.1210/jcem.87.8.8703>
44. Brunaud, L., Boutami, M., Nguyen-Thi, P.-L., Finnerty, B., Germain, A., Weryha, G., Fahey, T.J., Mirallie, E., Bresler, L., Zarnegar, R., 2014. Both preoperative alpha and calcium channel blockade impact intraoperative hemodynamic stability similarly in the management of pheochromocytoma. *Surgery* 156, 1410–1417; discussion 1417-1418. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2014.08.022>
  45. Bruynzeel, H., Feelders, R.A., Groenland, T.H.N., van den Meiracker, A.H., van Eijck, C.H.J., Lange, J.F., de Herder, W.W., Kazemier, G., 2010. Risk Factors for Hemodynamic Instability during Surgery for Pheochromocytoma. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 95, 678–685. <https://doi.org/10.1210/jc.2009-1051>
  46. Bryskin, R., Weldon, B.C., 2010. Dexmedetomidine and magnesium sulfate in the perioperative management of a child undergoing laparoscopic resection of bilateral pheochromocytomas. *J. Clin. Anesth.* 22, 126–129. <https://doi.org/10.1016/j.jclinane.2009.01.017>
  47. Buitenwerf, E., Osinga, T.E., Timmers, H.J.L.M., Lenders, J.W.M., Feelders, R.A., Eekhoff, E.M.W., Haak, H.R., Corssmit, E.P.M., Bisschop, P.H.L.T., Valk, G.D., Veldman, R.G., Dullaart, R.P.F., Links, T.P., Voogd, M.F., Wietasch, G.J.K.G., Kerstens, M.N., 2020. Efficacy of  $\alpha$ -Blockers on Hemodynamic Control during Pheochromocytoma Resection: A Randomized Controlled Trial. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 105, dgz188. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgz188>
  48. Bulus, H., Uslu, H.Y., Karakoyun, R., Koçak, S., 2013. Comparison of laparoscopic and open adrenalectomy. *Acta Chir. Belg.* 113, 203–207. <https://doi.org/10.1080/00015458.2013.11680912>
  49. Burford, N.G., Webster, N.A., Cruz-Topete, D., 2017. Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis Modulation of Glucocorticoids in the Cardiovascular System. *Int. J. Mol. Sci.* 18, 2150. <https://doi.org/10.3390/ijms18102150>
  50. Burton, J.H., 1995. Etomidate. *Acad. Emerg. Med. Off. J. Soc. Acad. Emerg. Med.* 2, 72–74. <https://doi.org/10.1111/j.1553-2712.1995.tb03089.x>
  51. Buryakina, S.A., Tarbaeva, N.V., Volevodz, N.N., Karmazanovsky, G.G., Kovalevich, L.D., Shestakova, M.V., Dedov, I.I., 2020. [Adrenal incidentaloma. Part 1. Computed tomography of adrenal incidentaloma: the possibilities and difficulties of differential diagnosis]. *Ter. Arkh.* 92, 185–194. <https://doi.org/10.26442/00403660.2020.12.200451>
  52. Butterworth, J., Mackey, D., Wasnick, J., 2020. Morgan and Mikhail's Clinical Anesthesiology, 6th edition.
  53. Butz, J.J., Weingarten, T.N., Cavalcante, A.N., Bancos, I., Young, W.F., McKenzie, T.J., Schroeder, D.R., Martin, D.P., Sprung, J., 2017. Perioperative hemodynamics and outcomes of patients on metyrosine undergoing resection of pheochromocytoma or paraganglioma. *Int. J. Surg.* 46, 1–6. <https://doi.org/10.1016/j.ijisu.2017.08.026>
  54. Cambos, S., Tabarin, A., 2020. Management of adrenal incidentalomas: Working through uncertainty. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 34, 101427. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2020.101427>
  55. Carbone, E., Borges, R., Eiden, L.E., García, A.G., Hernández-Cruz, A., 2019. Chromaffin Cells of the Adrenal Medulla: Physiology, Pharmacology, and Disease. *Compr. Physiol.* 9, 1443–1502. <https://doi.org/10.1002/cphy.c190003>
  56. Castinetti, F., Freminville, J.-B.D., Guerin, C., Cornu, E., Sarlon, G., Amar, L., 2022. Controversies about the systematic preoperative pharmacological



- treatment before pheochromocytoma or paraganglioma surgery. *Eur. J. Endocrinol.* 186, D17–D24. <https://doi.org/10.1530/EJE-21-0692>
57. CDC, 2022. Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR) | MMWR [WWW Document]. URL <https://www.cdc.gov/mmwr/index.html> (accessed 6.6.22).
  58. Celen, O., O'Brien, M.J., Melby, J.C., Beazley, R.M., 1996. Factors influencing outcome of surgery for primary aldosteronism. *Arch. Surg. Chic. Ill* 1960 131, 646–650. <https://doi.org/10.1001/archsurg.1996.01430180072015>
  59. Chai, Y.J., Yu, H.W., Song, R.-Y., Kim, S.-J., Choi, J.Y., Lee, K.E., 2019. Lateral Transperitoneal Adrenalectomy Versus Posterior Retroperitoneoscopic Adrenalectomy for Benign Adrenal Gland Disease: Randomized Controlled Trial at a Single Tertiary Medical Center. *Ann. Surg.* 269, 842–848. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000002603>
  60. Chatzellis, E., Kaltsas, G., 2000. Adrenal Incidentalomas, in: Feingold, K.R., Anawalt, B., Boyce, A., Chrousos, G., de Herder, W.W., Dhatariya, K., Dungan, K., Hershman, J.M., Hofland, J., Kalra, S., Kaltsas, G., Koch, C., Kopp, P., Korbonits, M., Kovacs, C.S., Kuohung, W., Laferrère, B., Levy, M., McGee, E.A., McLachlan, R., Morley, J.E., New, M., Purnell, J., Sahay, R., Singer, F., Sperling, M.A., Stratakis, C.A., Trencé, D.L., Wilson, D.P. (Eds.), *Endotext*. MDText.com, Inc., South Dartmouth (MA).
  61. Chen, H., Sippel, R.S., O'Dorisio, M.S., Vinik, A.I., Lloyd, R.V., Pacak, K., North American Neuroendocrine Tumor Society (NANETS), 2010. The North American Neuroendocrine Tumor Society consensus guideline for the diagnosis and management of neuroendocrine tumors: pheochromocytoma, paraganglioma, and medullary thyroid cancer. *Pancreas* 39, 775–783. <https://doi.org/10.1097/MPA.0b013e3181ebb4f0>
  62. Chen, Y., Scholten, A., Chomsky-Higgins, K., Nwaogu, I., Gosnell, J.E., Seib, C., Shen, W.T., Suh, I., Duh, Q.-Y., 2018. Risk Factors Associated With Perioperative Complications and Prolonged Length of Stay After Laparoscopic Adrenalectomy. *JAMA Surg.* 153, 1036–1041. <https://doi.org/10.1001/jamasurg.2018.2648>
  63. Chobanian, A.V., Bakris, G.L., Black, H.R., Cushman, W.C., Green, L.A., Izzo, J.L., Jones, D.W., Materson, B.J., Oparil, S., Wright, J.T., Roccella, E.J., Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. National Heart, Lung, and Blood Institute, National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee, 2003. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertens. Dallas Tex* 1979 42, 1206–1252. <https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000107251.49515.c2>
  64. Chow, J.H., Abuelkasem, E., Sankova, S., Henderson, R.A., Mazzeffi, M.A., Tanaka, K.A., 2020. Reversal of Vasodilatory Shock: Current Perspectives on Conventional, Rescue, and Emerging Vasoactive Agents for the Treatment of Shock. *Anesth. Analg.* 130, 15–30. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000004343>
  65. Chuan-yu, S., Yat-faat, H., Wei-hong, D., Yuan-cheng, G., Qing-feng, H., Ke, X., Bin, G., Guo-wei, X., 2014. Laparoscopic Adrenalectomy for Adrenal Tumors. *Int. J. Endocrinol.* 2014, 241854. <https://doi.org/10.1155/2014/241854>
  66. Cividjian, A., Petitjeans, F., Liu, N., Ghignone, M., de Kock, M., Quintin, L., 2017. Do we feel pain during anesthesia? A critical review on surgery-evoked

- circulatory changes and pain perception. *Best Pract. Res. Clin. Anaesthesiol., Opioid free anaesthesia* 31, 445–467. <https://doi.org/10.1016/j.bpa.2017.05.001>
67. Conn, J.W., Louis, L.H., 1956. Primary aldosteronism, a new clinical entity. *Ann. Intern. Med.* 44, 1–15. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-44-1-1>
  68. Cove, M.E., Pinsky, M.R., 2012. Perioperative hemodynamic monitoring. *Best Pract. Res. Clin. Anaesthesiol.* 26, 453–462. <https://doi.org/10.1016/j.bpa.2012.10.003>
  69. Creamer, J., Matthews, B.D., 2013. Laparoscopic adrenalectomy for cancer. *Surg. Oncol. Clin. N. Am.* 22, 111–124, vi–vii. <https://doi.org/10.1016/j.soc.2012.08.006>
  70. Dai, S., Li, X., Yang, Y., Cao, Y., Wang, E., Dong, Z., 2020. A retrospective cohort analysis for the risk factors of intraoperative hypotension. *Int. J. Clin. Pract.* 74, e13521. <https://doi.org/10.1111/ijcp.13521>
  71. Dakik, H.A., Chehab, O., Eldirani, M., Sbeity, E., Karam, C., Abou Hassan, O., Msheik, M., Hassan, H., Msheik, A., Kaspar, C., Makki, M., Tamim, H., 2019. A New Index for Pre-Operative Cardiovascular Evaluation. *J. Am. Coll. Cardiol.* 73, 3067–3078. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.04.023>
  72. Darvas, K., Pinkola, K., Borsodi, M., Tarjányi, M., Winternitz, T., Horányi, J., 2000. General anaesthesia for laparoscopic adrenalectomy. *Med. Sci. Monit. Int. Med. J. Exp. Clin. Res.* 6, 560–563.
  73. Davies, M., Hardman, J., 2005. Anaesthesia and adrenocortical disease. *Contin. Educ. Anaesth. Crit. Care Pain* 5, 122–126. <https://doi.org/10.1093/bjaceaccp/mki033>
  74. Del Pizzo, J.J., Schiff, J.D., Vaughan, E.D., 2005. Laparoscopic adrenalectomy for pheochromocytoma. *Curr. Urol. Rep.* 6, 78–85. <https://doi.org/10.1007/s11934-005-0071-9>
  75. Di Dalmazi, G., 2019. Adrenal Incidentaloma: Picking out the High-Risk Patients. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes Off. J. Ger. Soc. Endocrinol. Ger. Diabetes Assoc.* 127, 178–184. <https://doi.org/10.1055/a-0713-0598>
  76. Di Dalmazi, G., Vicennati, V., Pizzi, C., Mosconi, C., Tucci, L., Balacchi, C., Cosentino, E.R., Paolisso, P., Fanelli, F., Gambineri, A., Pelusi, C., Repaci, A., Garelli, S., Galiè, N., Borghi, C., Golfieri, R., Pagotto, U., 2020. Prevalence and Incidence of Atrial Fibrillation in a Large Cohort of Adrenal Incidentalomas: A Long-Term Study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 105, dgaa270. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa270>
  77. Domi, R., 2011. Cushing's surgery: Role of the anesthesiologist. *Indian J. Endocrinol. Metab.* 15 Suppl 4, S322-328. <https://doi.org/10.4103/2230-8210.86975>
  78. Domi, R., Sula, H., Kaci, M., Paparisto, S., Bodeci, A., Xhemali, A., 2015. Anesthetic Considerations on Adrenal Gland Surgery. *J. Clin. Med. Res.* 7, 1–7. <https://doi.org/10.14740/jocmr1960w>
  79. Domi, R., Sula, H., Ohri, I., Beqiri, A., Kaci, M., Bodeci, A., Laho, H., 2014. Anesthetic challenges of patients with cardiac comorbidities undergoing major urologic surgery. *Int. Arch. Med.* 7, 17. <https://doi.org/10.1186/1755-7682-7-17>
  80. Dușu, M., Ivașcu, R., Tudorache, O., Morlova, D., Stanca, A., Negoită, S., Corneci, D., 2018. Neuromuscular monitoring: an update. *Romanian J. Anaesth. Intensive Care* 25, 55–60. <https://doi.org/10.21454/rjaic.7518.251.nrm>
  81. Ebbehøj, A., Li, D., Kaur, R.J., Zhang, C., Singh, S., Li, T., Atkinson, E., Achenbach, S., Khosla, S., Arlt, W., Young, W.F., Rocca, W.A., Bancos, I., 2020. Epidemiology of adrenal tumours in Olmsted County, Minnesota, USA: a

- population-based cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 8, 894–902. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(20\)30314-4](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(20)30314-4)
82. Erbil, Y., Ozbey, N., Barbaros, U., Unalp, H.R., Salmaslioglu, A., Özarmagan, S., 2009. Cardiovascular Risk in Patients with Nonfunctional Adrenal Incidentaloma: Myth or Reality? *World J. Surg.* 33, 2099–2105. <https://doi.org/10.1007/s00268-009-0178-0>
  83. Eurostat, 2022. Health in the European Union – facts and figures [WWW Document]. URL [https://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php?title=Health\\_in\\_the\\_European\\_Union\\_%E2%80%93\\_facts\\_and\\_figures](https://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php?title=Health_in_the_European_Union_%E2%80%93_facts_and_figures) (accessed 6.6.22).
  84. Feih, J.T., Rinka, J.R.G., Zundel, M.T., 2019. Methylene Blue Monotherapy Compared With Combination Therapy With Hydroxocobalamin for the Treatment of Refractory Vasoplegic Syndrome: A Retrospective Cohort Study. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 33, 1301–1307. <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2018.11.020>
  85. Fellahi, J.-L., Futier, E., Vaisse, C., Collange, O., Huet, O., Loriau, J., Gayat, E., Tavernier, B., Biais, M., Asehnoune, K., Cholley, B., Longrois, D., 2021. Perioperative hemodynamic optimization: from guidelines to implementation— an experts’ opinion paper. *Ann. Intensive Care* 11, 58. <https://doi.org/10.1186/s13613-021-00845-1>
  86. Fernández-Cruz, L., Taurá, P., Sáenz, A., Benarroch, G., Sabater, L., 1996. Laparoscopic approach to pheochromocytoma: hemodynamic changes and catecholamine secretion. *World J. Surg.* 20, 762–768; discussion 768. <https://doi.org/10.1007/s002689900116>
  87. Ferriere, A., Tabarin, A., 2020. Cushing’s syndrome: Treatment and new therapeutic approaches. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 34, 101381. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2020.101381>
  88. French, W.B., Rothstein, W.B., Scott, M.J., 2021. Time to Use Peripheral Norepinephrine in the Operating Room. *Anesth. Analg.* 133, 284–288. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000005558>
  89. Frustaci, A., Letizia, C., Verardo, R., Grande, C., Francone, M., Sansone, L., Russo, M.A., Chimenti, C., 2019. Primary aldosteronism-associated cardiomyopathy: Clinical-pathologic impact of aldosterone normalization. *Int. J. Cardiol.* 292, 141–147. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2019.06.055>
  90. Fu, D.-G., 2015. Cardiac Arrhythmias: Diagnosis, Symptoms, and Treatments. *Cell Biochem. Biophys.* 73, 291–296. <https://doi.org/10.1007/s12013-015-0626-4>
  91. Fu, S.-Q., Wang, S.-Y., Chen, Q., Liu, Y.-T., Li, Z.-L., Sun, T., 2020. Laparoscopic versus open surgery for pheochromocytoma: a meta-analysis. *BMC Surg.* 20, 167. <https://doi.org/10.1186/s12893-020-00824-6>
  92. Funder, J.W., Carey, R.M., Mantero, F., Murad, M.H., Reincke, M., Shibata, H., Stowasser, M., Young, W.F., 2016. The Management of Primary Aldosteronism: Case Detection, Diagnosis, and Treatment: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 101, 1889–1916. <https://doi.org/10.1210/jc.2015-4061>
  93. Futier, E., Lefrant, J.-Y., Guinot, P.-G., Godet, T., Lorne, E., Cuvillon, P., Bertran, S., Leone, M., Pastene, B., Piriou, V., Molliex, S., Albanese, J., Julia, J.-M., Tavernier, B., Imhoff, E., Bazin, J.-E., Constantin, J.-M., Pereira, B., Jaber, S., INPRESS Study Group, 2017. Effect of Individualized vs Standard Blood Pressure Management Strategies on Postoperative Organ Dysfunction

- Among High-Risk Patients Undergoing Major Surgery: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 318, 1346–1357. <https://doi.org/10.1001/jama.2017.14172>
94. Gajraj, H., Young, A.E., 1993. Adrenal incidentaloma. *Br. J. Surg.* 80, 422–426. <https://doi.org/10.1002/bjs.1800800405>
  95. García, M.I.D.O., Palasí, R., Gómez, R.C., Marco, J.L.P., Merino-Torres, J.F., 2019. Surgical and Pharmacological Management of Functioning Pheochromocytoma and Paraganglioma, in: Mariani-Costantini, R. (Ed.), *Paraganglioma: A Multidisciplinary Approach*. Codon Publications, Brisbane (AU).
  96. Gaujoux, S., Bonnet, S., Lentschener, C., Thillois, J.-M., Duboc, D., Bertherat, J., Samama, C.M., Dousset, B., 2016. Preoperative risk factors of hemodynamic instability during laparoscopic adrenalectomy for pheochromocytoma. *Surg. Endosc.* 30, 2984–2993. <https://doi.org/10.1007/s00464-015-4587-x>
  97. Geerts, B.F., van den Bergh, L., Stijnen, T., Aarts, L.P.H.J., Jansen, J.R.C., 2012. Comprehensive review: is it better to use the Trendelenburg position or passive leg raising for the initial treatment of hypovolemia? *J. Clin. Anesth.* 24, 668–674. <https://doi.org/10.1016/j.jclinane.2012.06.003>
  98. George, A.A., John, K.J., Selvaraj, V., Mishra, A.K., 2021. Endocrinological abnormalities and Takotsubo cardiomyopathy. *Monaldi Arch. Chest Dis. Arch. Monaldi Mal. Torace* 91. <https://doi.org/10.4081/monaldi.2021.1859>
  99. Gill, R., Goldstein, S., 2022. Evaluation And Management of Perioperative Hypertension, in: *StatPearls*. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL).
  100. Giovannitti, J.A., Thoms, S.M., Crawford, J.J., 2015. Alpha-2 Adrenergic Receptor Agonists: A Review of Current Clinical Applications. *Anesth. Prog.* 62, 31–38. <https://doi.org/10.2344/0003-3006-62.1.31>
  101. Goddard, K., Sampson, C., Bedy, S.-M., Ghadban, R., Stilley, J., 2021. Effect of Ketamine on Cardiovascular Function During Procedural Sedation of Adults. *Cureus* 13. <https://doi.org/10.7759/cureus.14228>
  102. Goertz, A.W., Lindner, K.H., Schütz, W., Schirmer, U., Beyer, M., Georgieff, M., 1994. Influence of phenylephrine bolus administration on left ventricular filling dynamics in patients with coronary artery disease and patients with valvular aortic stenosis. *Anesthesiology* 81, 49–58. <https://doi.org/10.1097/00000542-199407000-00009>
  103. Goldstein, R.E., O'Neill, J.A., Holcomb, G.W., Morgan, W.M., Neblett, W.W., Oates, J.A., Brown, N., Nadeau, J., Smith, B., Page, D.L., Abumrad, N.N., Scott, H.W., 1999. Clinical experience over 48 years with pheochromocytoma. *Ann. Surg.* 229, 755–764; discussion 764–766. <https://doi.org/10.1097/00000658-199906000-00001>
  104. Gomez-Sanchez, E.P., Ahmad, N., Romero, D.G., Gomez-Sanchez, C.E., 2004. Origin of Aldosterone in the Rat Heart. *Endocrinology* 145, 4796–4802. <https://doi.org/10.1210/en.2004-0295>
  105. Goodwin, J.E., Geller, D.S., 2012. Glucocorticoid-induced hypertension. *Pediatr. Nephrol. Berl. Ger.* 27, 1059–1066. <https://doi.org/10.1007/s00467-011-1928-4>
  106. Grabowski, J.E., Talamini, M.A., 2009. Physiological Effects of Pneumoperitoneum. *J. Gastrointest. Surg.* 13, 1009–1016. <https://doi.org/10.1007/s11605-008-0662-0>
  107. Grace, A., 2008. Management of cardiac arrhythmia. *Clin. Med. Lond. Engl.* 8, 175–176.

108. Gregory, A., Stapelfeldt, W.H., Khanna, A.K., Smischney, N.J., Boero, I.J., Chen, Q., Stevens, M., Shaw, A.D., 2021. Intraoperative Hypotension Is Associated With Adverse Clinical Outcomes After Noncardiac Surgery. *Anesth. Analg.* 132, 1654–1665. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000005250>
109. Gregory, Stapelfeldt, Khanna, Smischney, Ij, Chen, Stevens, Shaw, 2021. Intraoperative Hypotension Is Associated With Adverse Clinical Outcomes After Noncardiac Surgery. *Anesth. Analg.* 132. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000005250>
110. Gruber, L.M., Jasim, S., Ducharme-Smith, A., Weingarten, T., Young, W.F., Bancos, I., 2021. The Role for Metyrosine in the Treatment of Patients With Pheochromocytoma and Paraganglioma. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 106, e2393–e2401. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgab130>
111. Hahn, R.G., 2017. Adverse effects of crystalloid and colloid fluids. *Anaesthesiol. Intensive Ther.* 49, 303–308. <https://doi.org/10.5603/AIT.a2017.0045>
112. Hallqvist, L., Granath, F., Fored, M., Bell, M., 2021. Intraoperative Hypotension and Myocardial Infarction Development Among High-Risk Patients Undergoing Noncardiac Surgery: A Nested Case-Control Study. *Anesth. Analg.* 133, 6–15. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000005391>
113. Harvey, S., Harrison, D.A., Singer, M., Ashcroft, J., Jones, C.M., Elbourne, D., Brampton, W., Williams, D., Young, D., Rowan, K., PAC-Man study collaboration, 2005. Assessment of the clinical effectiveness of pulmonary artery catheters in management of patients in intensive care (PAC-Man): a randomised controlled trial. *Lancet Lond. Engl.* 366, 472–477. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)67061-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67061-4)
114. Hemal, A.K., Kumar, R., Misra, M.C., Gupta, N.P., Chumber, S., 2003. Retroperitoneoscopic Adrenalectomy for Pheochromocytoma: Comparison With Open Surgery. *JSLs* 7, 341–345.
115. Hildebrand, L.B., Koepfli, E., Kimberger, O., Sigurdsson, G.H., Brandt, S., 2011. Hypotension during fluid-restricted abdominal surgery: effects of norepinephrine treatment on regional and microcirculatory blood flow in the intestinal tract. *Anesthesiology* 114, 557–564. <https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e31820bfc81>
116. Hinojosa-Amaya, J.M., Cuevas-Ramos, D., Fleseriu, M., 2019. Medical Management of Cushing’s Syndrome: Current and Emerging Treatments. *Drugs* 79, 935–956. <https://doi.org/10.1007/s40265-019-01128-7>
117. Hochberg, Z., Pacak, K., Chrousos, G.P., 2003. Endocrine withdrawal syndromes. *Endocr. Rev.* 24, 523–538. <https://doi.org/10.1210/er.2001-0014>
118. Hori, D., Brown, C., Ono, M., Rappold, T., Sieber, F., Gottschalk, A., Neufeld, K.J., Gottesman, R., Adachi, H., Hogue, C.W., 2014. Arterial pressure above the upper cerebral autoregulation limit during cardiopulmonary bypass is associated with postoperative delirium. *Br. J. Anaesth.* 113, 1009–1017. <https://doi.org/10.1093/bja/aeu319>
119. Hu, Z.-Y., Liu, J., 2009. Mechanism of cardiac preconditioning with volatile anaesthetics. *Anaesth. Intensive Care* 37, 532–538. <https://doi.org/10.1177/0310057X0903700402>
120. Inabnet, W.B., Pitre, J., Bernard, D., Chapuis, Y., 2000. Comparison of the hemodynamic parameters of open and laparoscopic adrenalectomy for pheochromocytoma. *World J. Surg.* 24, 574–578. <https://doi.org/10.1007/s002689910094>

121. Isaacs, M., Lee, P., 2017. Preoperative alpha-blockade in pheochromocytoma and paraganglioma: is it always necessary? *Clin. Endocrinol. (Oxf.)* 86, 309–314. <https://doi.org/10.1111/cen.13284>
122. Jaiswal, S.K., Memon, S.S., Lila, A., Sarathi, V., Goroshi, M., Garg, R., Barnabas, R., Hemantkumar, I., Patel, R.D., Oak, S., Dalvi, A., Garale, M., Patil, V., Shah, N.S., Bandgar, T., 2021. Preoperative Amlodipine Is Efficacious in Preventing Intraoperative HDI in Pheochromocytoma: Pilot RCT. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 106, e2907–e2918. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgab231>
123. James, M.F., Cronjé, L., 2004. Pheochromocytoma Crisis: The Use of Magnesium Sulfate: *Anesth. Analg.* 99, 680–686. <https://doi.org/10.1213/01.ANE.0000133136.01381.52>
124. Jeon, S., Cho, A.-R., Ri, H.-S., Lee, H.-J., Hong, J.-M., Lee, D., Park, E.J., Kim, J., Kang, C., 2020. The effect of combined Epidural-general Anesthesia on Hemodynamic Instability during Pheochromocytoma and Paraganglioma Surgery: A multicenter retrospective cohort study. *Int. J. Med. Sci.* 17, 1956–1963. <https://doi.org/10.7150/ijms.47299>
125. Jones, R.M., Hill, A.B., 1981. Severe hypertension associated with pancuronium in a patient with a pheochromocytoma. *Can. Anaesth. Soc. J.* 28, 394–396. <https://doi.org/10.1007/BF03007810>
126. Joosten, A., Delaporte, A., Alexander, B., Su, F., Creteur, J., Vincent, J.-L., Cannesson, M., Rinehart, J., 2019a. Automated Titration of Vasopressor Infusion Using a Closed-loop Controller: In Vivo Feasibility Study Using a Swine Model. *Anesthesiology* 130, 394–403. <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000002581>
127. Joosten, A., Delaporte, A., Ickx, B., Touihri, K., Stany, I., Barvais, L., Van Obbergh, L., Loi, P., Rinehart, J., Cannesson, M., Van der Linden, P., 2018. Crystalloid versus Colloid for Intraoperative Goal-directed Fluid Therapy Using a Closed-loop System: A Randomized, Double-blinded, Controlled Trial in Major Abdominal Surgery. *Anesthesiology* 128, 55–66. <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000001936>
128. Joosten, A., Hafiane, R., Pustetto, M., Van Obbergh, L., Quackels, T., Buggenhout, A., Vincent, J.-L., Ickx, B., Rinehart, J., 2019b. Practical impact of a decision support for goal-directed fluid therapy on protocol adherence: a clinical implementation study in patients undergoing major abdominal surgery. *J. Clin. Monit. Comput.* 33, 15–24. <https://doi.org/10.1007/s10877-018-0156-x>
129. Kakazu, C., Lippmann, M., 2016. Schneider regimen vs a volatile inhalation anaesthetic (desflurane) for laparoscopic adrenalectomy and additional considerations for delivery of anaesthesia. *BJA Br. J. Anaesth.* 116, 431. <https://doi.org/10.1093/bja/aew002>
130. Kalezić, N., Malenković, V., Zivaljević, V., Sabljak, V., Diklić, A., Ivan, P., 2011. Contemporary approach to preoperative preparation of patients with adrenal cortex hormones dysfunction. *Acta Chir. Iugosl.* 58, 117–122. <https://doi.org/10.2298/aci1102117k>
131. Kassim, T.A., Clarke, D.D., Mai, V.Q., Clyde, P.W., Mohamed Shakir, K.M., 2008. Catecholamine-induced cardiomyopathy. *Endocr. Pract. Off. J. Am. Coll. Endocrinol. Am. Assoc. Clin. Endocrinol.* 14, 1137–1149. <https://doi.org/10.4158/EP.14.9.1137>
132. Kendale, S., Kulkarni, P., Rosenberg, A.D., Wang, J., 2018. Supervised Machine-learning Predictive Analytics for Prediction of Postinduction

- Hypotension. *Anesthesiology* 129, 675–688.  
<https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000002374>
133. Kendrick, J.B., Kaye, A.D., Tong, Y., Belani, K., Urman, R.D., Hoffman, C., Liu, H., 2019. Goal-directed fluid therapy in the perioperative setting. *J. Anaesthesiol. Clin. Pharmacol.* 35, S29–S34.  
[https://doi.org/10.4103/joacp.JOACP\\_26\\_18](https://doi.org/10.4103/joacp.JOACP_26_18)
  134. Khan, A.I., Fischer, M., Pedoto, A.C., Seier, K., Tan, K.S., Dalbagni, G., Donat, S.M., Arslan-Carlon, V., 2020. The impact of fluid optimisation before induction of anaesthesia on hypotension after induction. *Anaesthesia* 75, 634–641. <https://doi.org/10.1111/anae.14984>
  135. Khanna, A., English, S.W., Wang, X.S., Ham, K., Tumlin, J., Szerlip, H., Busse, L.W., Altaweel, L., Albertson, T.E., Mackey, C., McCurdy, M.T., Boldt, D.W., Chock, S., Young, P.J., Krell, K., Wunderink, R.G., Ostermann, M., Murugan, R., Gong, M.N., Panwar, R., Hästbacka, J., Favory, R., Venkatesh, B., Thompson, B.T., Bellomo, R., Jensen, J., Kroll, S., Chawla, L.S., Tidmarsh, G.F., Deane, A.M., ATHOS-3 Investigators, 2017. Angiotensin II for the Treatment of Vasodilatory Shock. *N. Engl. J. Med.* 377, 419–430.  
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa1704154>
  136. Kiernan, C.M., Du, L., Chen, X., Broome, J.T., Shi, C., Peters, M.F., Solorzano, C.C., 2014. Predictors of hemodynamic instability during surgery for pheochromocytoma. *Ann. Surg. Oncol.* 21, 3865–3871.  
<https://doi.org/10.1245/s10434-014-3847-7>
  137. Kikura, M., Nishino, J., Suzuki, Y., Uraoka, M., 2019. Effect of Furosemide under Hyperchloremic Acidosis on Intraoperative Oliguria and Acute Kidney Injury in Patients with Normal Renal Function. *Nephron* 142, 320–327. <https://doi.org/10.1159/000499938>
  138. Kim, W.W., Kim, D.-H., Cho, J.W., Rah, C.-S., Lee, Y.-M., Chung, K.-W., Koh, J.-M., Lee, S.H., Hong, S.J., Kim, Y.J., Sung, T.-Y., 2022. The association between the type of anesthesia and hemodynamic instability during pheochromocytoma surgery: a retrospective cohort study. *Surg. Endosc.*  
<https://doi.org/10.1007/s00464-021-08910-3>
  139. Kinney, M.A., Warner, M.E., vanHeerden, J.A., Horlocker, T.T., Young, W.F., Schroeder, D.R., Maxson, P.M., Warner, M.A., 2000. Perianesthetic risks and outcomes of pheochromocytoma and paraganglioma resection. *Anesth. Analg.* 91, 1118–1123. <https://doi.org/10.1097/0000539-200011000-00013>
  140. Kittnar, O., 2020. Selected sex related differences in pathophysiology of cardiovascular system. *Physiol. Res.* 69, 21–31.  
<https://doi.org/10.33549/physiolres.934068>
  141. Kluger, M., Collier, J., Borotkanics, R., van Schalkwyk, J., Rice, D., 2022. The effect of intra-operative hypotension on acute kidney injury, postoperative mortality and length of stay following emergency hip fracture surgery. *Anaesthesia* 77. <https://doi.org/10.1111/anae.15555>
  142. Kocak, S., Aydintug, S., Canakci, N., 2002. Alpha blockade in preoperative preparation of patients with pheochromocytomas. *Int. Surg.* 87, 191–194.
  143. Koch, K.U., Mikkelsen, I.K., Aanerud, J., Espelund, U.S., Tietze, A., Oettingen, G.V., Juul, N., Nikolajsen, L., Østergaard, L., Rasmussen, M., 2020. Ephedrine versus Phenylephrine Effect on Cerebral Blood Flow and Oxygen Consumption in Anesthetized Brain Tumor Patients: A Randomized Clinical



144. Kolev, N., Ignatov, V., Tonev, A., Zlatarov, A., Petrov, D., Shterev, S., Naydenova, B., Dimov, D., Ivanov, G., Andonov, B., Drenakova, P., Kirilova, T., Ivanov, K., 2016. Laparoscopic Surgery for Adrenal Tumors. *Scr. Sci. Medica* 48, 59. <https://doi.org/10.14748/ssm.v48i0.2267>
145. Kolev, N.Y., Ignatov, V.L., Tonev, A.Y., Zlatarov, A.K., Encheva, E.P., Kirilova, T.N., Bojkov, V.M., Ivanov, K.D., 2013. ADRENAL ONCOCYTOMA IN CHILDREN – case report. *J. IMAB – Annu. Proceeding Sci. Pap.* 19, 470–472. <https://doi.org/10.5272/jimab.2013193.470>
146. Kumar, A., Pappachan, J.M., Fernandez, C.J., 2021. Catecholamine-induced cardiomyopathy: an endocrinologist’s perspective. *Rev. Cardiovasc. Med.* 22, 1215–1228. <https://doi.org/10.31083/j.rcm2204130>
147. Kwon, C.H., Kim, S.-H., 2017. Intraoperative management of critical arrhythmia. *Korean J. Anesthesiol.* 70, 120–126. <https://doi.org/10.4097/kjae.2017.70.2.120>
148. Lafont, M., Fagour, C., Haissaguerre, M., Darancette, G., Wagner, T., Corcuff, J.B., Tabarin, A., 2015. Per-operative hemodynamic instability in normotensive patients with incidentally discovered pheochromocytomas. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 100, 417–421. <https://doi.org/10.1210/jc.2014-2998>
149. Lal, G., Duh, Q.-Y., 2003. Laparoscopic adrenalectomy--indications and technique. *Surg. Oncol.* 12, 105–123. [https://doi.org/10.1016/s0960-7404\(03\)00036-7](https://doi.org/10.1016/s0960-7404(03)00036-7)
150. Lam, A.K.-Y., 2017. Update on Adrenal Tumours in 2017 World Health Organization (WHO) of Endocrine Tumours. *Endocr. Pathol.* 28, 213–227. <https://doi.org/10.1007/s12022-017-9484-5>
151. Langer, T., Santini, A., Zadek, F., Chiodi, M., Pugni, P., Cordolcini, V., Bonanomi, B., Rosini, F., Marcucci, M., Valenza, F., Marengi, C., Inglese, S., Pesenti, A., Gattinoni, L., 2019. Intraoperative hypotension is not associated with postoperative cognitive dysfunction in elderly patients undergoing general anesthesia for surgery: results of a randomized controlled pilot trial. *J. Clin. Anesth.* 52, 111–118. <https://doi.org/10.1016/j.jclinane.2018.09.021>
152. Lee, J.-M., Kim, M.K., Ko, S.-H., Koh, J.-M., Kim, B.-Y., Kim, S.W., Kim, S.-K., Kim, H.J., Ryu, O.-H., Park, J., Lim, J.S., Kim, S.Y., Shong, Y.K., Yoo, S.J., 2017. Clinical Guidelines for the Management of Adrenal Incidentaloma. *Endocrinol. Metab.* 32, 200–218. <https://doi.org/10.3803/EnM.2017.32.2.200>
153. Lenders, J.W.M., Duh, Q.-Y., Eisenhofer, G., Gimenez-Roqueplo, A.-P., Grebe, S.K.G., Murad, M.H., Naruse, M., Pacak, K., Young, W.F., Endocrine Society, 2014. Pheochromocytoma and paraganglioma: an endocrine society clinical practice guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 99, 1915–1942. <https://doi.org/10.1210/jc.2014-1498>
154. Levin, H., Heifetz, M., 1990. Pheochromocytoma and severe protracted postoperative hypoglycaemia. *Can. J. Anaesth. J. Can. Anesth.* 37, 477–478. <https://doi.org/10.1007/BF03005631>
155. Levitzki, A., 1978. Catecholamine receptors. *Rev. Physiol. Biochem. Pharmacol.* 82, 1–26. <https://doi.org/10.1007/BFb0030496>
156. Levy, J.H., 1993. The ideal agent for perioperative hypertension and potential cytoprotective effects. *Acta Anaesthesiol. Scand.* 37, 20–25. <https://doi.org/10.1111/j.1399-6576.1993.tb03819.x>

157. Li, N., Kong, H., Li, S.-L., Zhu, S.-N., Wang, D.-X., 2018. Combined epidural-general anesthesia was associated with lower risk of postoperative complications in patients undergoing open abdominal surgery for pheochromocytoma: A retrospective cohort study. *PloS One* 13, e0192924. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0192924>
158. Lienhart, A., Auroy, Y., Péquignot, F., Benhamou, D., Warszawski, J., Bovet, M., Jouglu, E., 2006. Survey of anesthesia-related mortality in France. *Anesthesiology* 105, 1087–1097. <https://doi.org/10.1097/00000542-200612000-00008>
159. Lilot, M., Bellon, A., Gueugnon, M., Laplace, M.-C., Baffeuf, B., Hacquard, P., Barthomeuf, F., Parent, C., Tran, T., Soubirou, J.-L., Robinson, P., Bouvet, L., Vassal, O., Lehot, J.-J., Piriou, V., 2018. Comparison of cardiac output optimization with an automated closed-loop goal-directed fluid therapy versus non standardized manual fluid administration during elective abdominal surgery: first prospective randomized controlled trial. *J. Clin. Monit. Comput.* 32, 993–1003. <https://doi.org/10.1007/s10877-018-0106-7>
160. Lin, S., Neelankavil, J., Wang, Y., 2021. Cardioprotective Effect of Anesthetics: Translating Science to Practice. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 35, 730–740. <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2020.09.113>
161. Liu, B., Zhang, T.-N., Knight, J.K., Goodwin, J.E., 2019. The Glucocorticoid Receptor in Cardiovascular Health and Disease. *Cells* 8, 1227. <https://doi.org/10.3390/cells8101227>
162. Liu, H., Li, B., Yu, X., Huang, Y., 2018. Perioperative management during laparoscopic resection of large pheochromocytomas: A single-institution retrospective study. *J. Surg. Oncol.* 118, 709–715. <https://doi.org/10.1002/jso.25205>
163. Livingstone, M., Duttchen, K., Thompson, J., Sunderani, Z., Hawboldt, G., Sarah Rose, M., Pasiaka, J., 2015. Hemodynamic Stability During Pheochromocytoma Resection: Lessons Learned Over the Last Two Decades. *Ann. Surg. Oncol.* 22, 4175–4180. <https://doi.org/10.1245/s10434-015-4519-y>
164. London, M., 2022. Hemodynamic management during anesthesia in adults - UpToDate [WWW Document]. URL <https://www.uptodate.com/contents/hemodynamic-management-during-anesthesia-in-adults/print> (accessed 6.2.22).
165. Lonjaret, L., Lairez, O., Minville, V., Geeraerts, T., 2014. Optimal perioperative management of arterial blood pressure. *Integr. Blood Press. Control* 7, 49–59. <https://doi.org/10.2147/IBPC.S45292>
166. Luis-García, C., Arbonés-Aran, E., Teixell-Aleu, C., Lorente-Poch, L., Trillo-Urrutia, L., 2018. Clevidipine for hypertension treatment in pheochromocytoma surgery. *Rev. Esp. Anestesiol. Reanim.* 65, 225–228. <https://doi.org/10.1016/j.redar.2017.07.001>
167. Luo, A., Guo, X., Yi, J., Ren, H., Huang, Y., Ye, T., 2003. Clinical features of pheochromocytoma and perioperative anesthetic management. *Chin. Med. J. (Engl.)* 116, 1527–1531.
168. Ma, L., Shen, L., Zhang, X., Huang, Y., 2020. Predictors of hemodynamic instability in patients with pheochromocytoma and paraganglioma. *J. Surg. Oncol.* 122, 803–808. <https://doi.org/10.1002/jso.26079>

169. Maccora, D., Walls, G., Sadler, G., Mihai, R., 2017. Bilateral adrenalectomy: a review of 10 years' experience. *Ann. R. Coll. Surg. Engl.* 99, 119–122. <https://doi.org/10.1308/rcsann.2016.0266>
170. Magill, S.B., 2014. Pathophysiology, diagnosis, and treatment of mineralocorticoid disorders. *Compr. Physiol.* 4, 1083–1119. <https://doi.org/10.1002/cphy.c130042>
171. Magomedova, L., Cummins, C.L., 2016. Glucocorticoids and Metabolic Control. *Handb. Exp. Pharmacol.* 233, 73–93. [https://doi.org/10.1007/164\\_2015\\_1](https://doi.org/10.1007/164_2015_1)
172. Mannelli, M., 2006. Management and treatment of pheochromocytomas and paragangliomas. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1073, 405–416. <https://doi.org/10.1196/annals.1353.044>
173. Marcus, N.J., Olson, E.B., Bird, C.E., Philippi, N.R., Morgan, B.J., 2009. Time-dependent adaptation in the hemodynamic response to hypoxia. *Respir. Physiol. Neurobiol.* 165, 90–96. <https://doi.org/10.1016/j.resp.2008.10.013>
174. Mascha, E.J., Yang, D., Weiss, S., Sessler, D.I., 2015. Intraoperative Mean Arterial Pressure Variability and 30-day Mortality in Patients Having Noncardiac Surgery. *Anesthesiology* 123, 79–91. <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000000686>
175. Mathis, M.R., Naik, B.I., Freundlich, R.E., Shanks, A.M., Heung, M., Kim, M., Burns, M.L., Colquhoun, D.A., Rangrass, G., Janda, A., Engoren, M.C., Saager, L., Tremper, K.K., Kheterpal, S., Aziz, M.F., Coffman, T., Durieux, M.E., Levy, W.J., Schonberger, R.B., Soto, R., Wilczak, J., Berman, M.F., Berris, J., Biggs, D.A., Coles, P., Craft, R.M., Cummings, K.C., Ellis, T.A., Fleishut, P.M., Helsten, D.L., Jameson, L.C., van Klei, W.A., Kooij, F., LaGorio, J., Lins, S., Miller, S.A., Molina, S., Nair, B., Paganelli, W.C., Peterson, W., Tom, S., Wanderer, J.P., Wedeven, C., Multicenter Perioperative Outcomes Group Investigators, 2020. Preoperative Risk and the Association between Hypotension and Postoperative Acute Kidney Injury. *Anesthesiology* 132, 461–475. <https://doi.org/10.1097/ALN.00000000000003063>
176. Meineri, M., 2016. Transesophageal echocardiography: what the anesthesiologist has to know. *Minerva Anesthesiol.* 82, 895–907.
177. Meissner, A., Rolf, N., Van Aken, H., 1997. Thoracic epidural anesthesia and the patient with heart disease: benefits, risks, and controversies. *Anesth. Analg.* 85, 517–528.
178. Memtsoudis, S.G., Swamidoss, C., Psoma, M., 2005. Anesthesia for Adrenal Surgery, in: Linos, D., van Heerden, J.A. (Eds.), *Adrenal Glands: Diagnostic Aspects and Surgical Therapy*. Springer, Berlin, Heidelberg, pp. 287–297. [https://doi.org/10.1007/3-540-26861-8\\_28](https://doi.org/10.1007/3-540-26861-8_28)
179. Meng, L., Yu, W., Wang, T., Zhang, L., Heerdt, P.M., Gelb, A.W., 2018. Blood Pressure Targets in Perioperative Care. *Hypertension* 72, 806–817. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11688>
180. Mets, B., 2016. Should Norepinephrine, Rather than Phenylephrine, Be Considered the Primary Vasopressor in Anesthetic Practice? *Anesth. Analg.* 122, 1707–1714. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000001239>
181. Michard, F., Biais, M., Lobo, S.M., Futier, E., 2019. Perioperative hemodynamic management 4.0. *Best Pract. Res. Clin. Anaesthesiol.* 33, 247–255. <https://doi.org/10.1016/j.bpa.2019.04.002>
182. Miller, E. and L.R.D., 2015. *Miller's Anesthesia* 8th edition, 8th ed.

183. Minami, T., Adachi, T., Fukuda, K., 2002. An effective use of magnesium sulfate for intraoperative management of laparoscopic adrenalectomy for pheochromocytoma in a pediatric patient. *Anesth. Analg.* 95, 1243–1244, table of contents. <https://doi.org/10.1097/00000539-200211000-00024>
184. Monk, T.G., Bronsert, M.R., Henderson, W.G., Mangione, M.P., Sum-Ping, S.T.J., Bentt, D.R., Nguyen, J.D., Richman, J.S., Meguid, R.A., Hammermeister, K.E., 2015. Association between Intraoperative Hypotension and Hypertension and 30-day Postoperative Mortality in Noncardiac Surgery. *Anesthesiology* 123, 307–319. <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000000756>
185. Moraca, R.J., Sheldon, D.G., Thirlby, R.C., 2003. The Role of Epidural Anesthesia and Analgesia in Surgical Practice. *Ann. Surg.* 238, 663–673. <https://doi.org/10.1097/01.sla.0000094300.36689.ad>
186. Murphy, M.B., Murray, C., Shorten, G.D., 2001. Fenoldopam: a selective peripheral dopamine-receptor agonist for the treatment of severe hypertension. *N. Engl. J. Med.* 345, 1548–1557. <https://doi.org/10.1056/NEJMra010253>
187. Myrberg, T., Lindelöf, L., Hultin, M., 2019. Effect of preoperative fluid therapy on hemodynamic stability during anesthesia induction, a randomized study. *Acta Anaesthesiol. Scand.* 63, 1129–1136. <https://doi.org/10.1111/aas.13419>
188. Nashel, D.J., 1986. Is atherosclerosis a complication of long-term corticosteroid treatment? *Am. J. Med.* 80, 925–929. [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(86\)90639-x](https://doi.org/10.1016/0002-9343(86)90639-x)
189. Naylor, A.J., Sessler, D.I., Maheshwari, K., Khanna, A.K., Yang, D., Mascha, E.J., Suleiman, I., Reville, E.M., Cote, D., Hutcherson, M.T., Nguyen, B.M., Elsharkawy, H., Kurz, A., 2020. Arterial Catheters for Early Detection and Treatment of Hypotension During Major Noncardiac Surgery: A Randomized Trial. *Anesth. Analg.* 131, 1540–1550. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000004370>
190. Nguyen, V., Tiemann, D., Park, E., Salehi, A., 2017. Alpha-2 Agonists. *Anesthesiol. Clin.* 35, 233–245. <https://doi.org/10.1016/j.anclin.2017.01.009>
191. Niederle, M.B., Fleischmann, E., Kabon, B., Niederle, B., 2020. The determination of real fluid requirements in laparoscopic resection of pheochromocytoma using minimally invasive hemodynamic monitoring: a prospectively designed trial. *Surg. Endosc.* 34, 368–376. <https://doi.org/10.1007/s00464-019-06777-z>
192. Nieman, L.K., Biller, B.M.K., Findling, J.W., Murad, M.H., Newell-Price, J., Savage, M.O., Tabarin, A., Endocrine Society, 2015. Treatment of Cushing’s Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 100, 2807–2831. <https://doi.org/10.1210/jc.2015-1818>
193. Nieman, L.K., Biller, B.M.K., Findling, J.W., Newell-Price, J., Savage, M.O., Stewart, P.M., Montori, V.M., 2008. The diagnosis of Cushing’s syndrome: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 93, 1526–1540. <https://doi.org/10.1210/jc.2008-0125>
194. Nizamoğlu, A., Salihoğlu, Z., Bolayrl, M., 2011. Effects of epidural-and-general anesthesia combined versus general anesthesia during laparoscopic adrenalectomy. *Surg. Laparosc. Endosc. Percutan. Tech.* 21, 372–379. <https://doi.org/10.1097/SLE.0b013e31822dd5e1>

195. Nomine-Criqui, C., Germain, A., Ayav, A., Bresler, L., Brunaud, L., 2017. Robot-assisted adrenalectomy: indications and drawbacks. *Updat. Surg.* 69, 127–133. <https://doi.org/10.1007/s13304-017-0448-6>
196. Nygård, E., Kofoed, K.F., Freiberg, J., Holm, S., Aldershvile, J., Eliassen, K., Kelbaek, H., 2005. Effects of high thoracic epidural analgesia on myocardial blood flow in patients with ischemic heart disease. *Circulation* 111, 2165–2170. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000163551.33812.1A>
197. Ogedegbe, G., Pickering, T., 2010. Principles and techniques of blood pressure measurement. *Cardiol. Clin.* 28, 571–586. <https://doi.org/10.1016/j.ccl.2010.07.006>
198. Ortoleva, J.P., Cobey, F.C., 2019. A Systematic Approach to the Treatment of Vasoplegia Based on Recent Advances in Pharmacotherapy. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 33, 1310–1314. <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2018.11.025>
199. Osranek, M., Bursi, F., Gura, G.M., Young, W.F., Seward, J.B., 2003. Echocardiographic features of pheochromocytoma of the heart. *Am. J. Cardiol.* 91, 640–643. [https://doi.org/10.1016/s0002-9149\(02\)03331-3](https://doi.org/10.1016/s0002-9149(02)03331-3)
200. Overgaard, C.B., Dzavik, V., 2008. Inotropes and vasopressors: review of physiology and clinical use in cardiovascular disease. *Circulation* 118, 1047–1056. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.728840>
201. P. Headrick, J., Pepe, S., N. Peart, J., 2012. Non-Analgesic Effects of Opioids: Cardiovascular Effects of Opioids and their Receptor Systems. *Curr. Pharm. Des.* 18, 6090–6100. <https://doi.org/10.2174/138161212803582360>
202. Pacak, K., 2007. Preoperative management of the pheochromocytoma patient. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 92, 4069–4079. <https://doi.org/10.1210/jc.2007-1720>
203. Pacak, K., Eisenhofer, G., Ahlman, H., Bornstein, S.R., Gimenez-Roqueplo, A.-P., Grossman, A.B., Kimura, N., Mannelli, M., McNicol, A.M., Tischler, A.S., International Symposium on Pheochromocytoma, 2007. Pheochromocytoma: recommendations for clinical practice from the First International Symposium. October 2005. *Nat. Clin. Pract. Endocrinol. Metab.* 3, 92–102. <https://doi.org/10.1038/ncpendmet0396>
204. Palmer, B.F., 2015. Regulation of Potassium Homeostasis. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol. CJASN* 10, 1050–1060. <https://doi.org/10.2215/CJN.08580813>
205. Pan, Y.-S., Hu, Y.-F., Tian, F.-B., Xu, K., 2015. Effects of epidural preemptive analgesia on stress reaction in retroperitoneal laparoscopic adrenalectomy surgery: a randomized controlled study. *Int. J. Clin. Exp. Med.* 8, 9862–9868.
206. Papadakis, M., Manios, A., Schoretsanitis, G., Trompoukis, C., 2016. Landmarks in the history of adrenal surgery. *Horm. Athens Greece* 15, 136–141. <https://doi.org/10.14310/horm.2002.1612>
207. Parks, J.K., Elliott, A.C., Gentilello, L.M., Shafi, S., 2006. Systemic hypotension is a late marker of shock after trauma: a validation study of Advanced Trauma Life Support principles in a large national sample. *Am. J. Surg.* 192, 727–731. <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2006.08.034>
208. Patel, S., 2002. Cardiovascular effects of intravenous anesthetics. *Int. Anesthesiol. Clin.* 40, 15–33. <https://doi.org/10.1097/00004311-200201000-00004>
209. Patricie E. Molina, P.E.M., 2018. *Endocrine Physiology, 5e* | AccessMedicine | McGraw Hill Medical [WWW Document]. URL

<https://accessmedicine.mhmedical.com/book.aspx?bookid=2343> (accessed 11.10.21).

210. Perry, R.R., Keiser, H.R., Norton, J.A., Wall, R.T., Robertson, C.N., Travis, W., Pass, H.I., Walther, M.M., Linehan, W.M., 1990. Surgical management of pheochromocytoma with the use of metyrosine. *Ann. Surg.* 212, 621–628. <https://doi.org/10.1097/00000658-199011000-00010>
211. Peyton, P.J., Wallin, M., Hallbäck, M., 2019. New generation continuous cardiac output monitoring from carbon dioxide elimination. *BMC Anesthesiol.* 19, 28. <https://doi.org/10.1186/s12871-019-0699-5>
212. Phitayakorn, McHenry, 2012. Perioperative considerations in patients with adrenal tumors. *J. Surg. Oncol.* 106. <https://doi.org/10.1002/jso.23129>
213. Piccoli, M., Pecchini, F., Serra, F., Nigro, C., Colli, G., Gozzo, D., Zirilli, L., Madeo, B., Rochira, V., Mullineris, B., 2021. Robotic Versus Laparoscopic Adrenalectomy: Pluriannual Experience in a High-Volume Center Evaluating Indications and Results. *J. Laparoendosc. Adv. Surg. Tech. A* 31, 375–381. <https://doi.org/10.1089/lap.2020.0839>
214. Pingle, S.-R., Shah, T., Mosleh, W., Kim, A.S., 2020. Cushing syndrome cardiomyopathy: an unusual manifestation of small-cell lung cancer. *ESC Heart Fail.* 7, 3189–3192. <https://doi.org/10.1002/ehf2.12860>
215. Pinsky, M.R., 2005. Cardiovascular issues in respiratory care. *Chest* 128, 592S-597S. [https://doi.org/10.1378/chest.128.5\\_suppl\\_2.592S](https://doi.org/10.1378/chest.128.5_suppl_2.592S)
216. Pinsky, M.R., 1990. The effects of mechanical ventilation on the cardiovascular system. *Crit. Care Clin.* 6, 663–678.
217. Pinsky, M.R., Payen, D., 2005. Functional hemodynamic monitoring. *Crit. Care Lond. Engl.* 9, 566–572. <https://doi.org/10.1186/cc3927>
218. Plouin, P.F., Duclos, J.M., Soppelsa, F., Boubilil, G., Chatellier, G., 2001. Factors associated with perioperative morbidity and mortality in patients with pheochromocytoma: analysis of 165 operations at a single center. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 86, 1480–1486. <https://doi.org/10.1210/jcem.86.4.7392>
219. Prager, G., Heinz-Peer, G., Passler, C., Kaczirek, K., Schindl, M., Scheuba, C., Niederle, B., 2002. Surgical strategy in adrenal masses. *Eur. J. Radiol.* 41, 70–77. [https://doi.org/10.1016/s0720-048x\(01\)00441-7](https://doi.org/10.1016/s0720-048x(01)00441-7)
220. Prys-Roberts, C., 2000. Phaeochromocytoma--recent progress in its management. *Br. J. Anaesth.* 85, 44–57. <https://doi.org/10.1093/bja/85.1.44>
221. Prys-Roberts, C., Farndon, J.R., 2002. Efficacy and safety of doxazosin for perioperative management of patients with pheochromocytoma. *World J. Surg.* 26, 1037–1042. <https://doi.org/10.1007/s00268-002-6667-z>
222. Qu, G., Cui, X.-L., Liu, H.-J., Ji, Z.-G., Huang, Y.-G., 2016. Ultrasound-guided Transversus Abdominis Plane Block Improves Postoperative Analgesia and Early Recovery in Patients Undergoing Retroperitoneoscopic Urologic Surgeries: A Randomized Controlled Double-blinded Trial. *Chin. Med. Sci. J. Chung-Kuo Hsueh Ko Hsueh Tsa Chih* 31, 137–141. [https://doi.org/10.1016/s1001-9294\(16\)30041-4](https://doi.org/10.1016/s1001-9294(16)30041-4)
223. Rackley, C.R., 2020. Monitoring During Mechanical Ventilation. *Respir. Care* 65, 832–846. <https://doi.org/10.4187/respcare.07812>
224. Ramakrishna, H., 2015. Pheochromocytoma resection: Current concepts in anesthetic management. *J. Anaesthesiol. Clin. Pharmacol.* 31, 317–323. <https://doi.org/10.4103/0970-9185.161665>
225. Rani, D.D., Harsoor, S., 2012. Depth of general anaesthesia monitors. *Indian J. Anaesth.* 56, 437–441. <https://doi.org/10.4103/0019-5049.103956>

226. Ratti, F., Cipriani, F., Reineke, R., Catena, M., Paganelli, M., Comotti, L., Beretta, L., Aldrighetti, L., 2016. Intraoperative monitoring of stroke volume variation versus central venous pressure in laparoscopic liver surgery: a randomized prospective comparative trial. *HPB* 18, 136–144. <https://doi.org/10.1016/j.hpb.2015.09.005>
227. Rebet, O., Andremont, O., Gérard, J.-L., Fellahi, J.-L., Hanouz, J.-L., Fischer, M.-O., 2016. Preload dependency determines the effects of phenylephrine on cardiac output in anaesthetised patients: A prospective observational study. *Eur. J. Anaesthesiol.* 33, 638–644. <https://doi.org/10.1097/EJA.0000000000000470>
228. Reincke, M., Rump, L.C., Quinkler, M., Hahner, S., Diederich, S., Lorenz, R., Seufert, J., Schirpenbach, C., Beuschlein, F., Bidlingmaier, M., Meisinger, C., Holle, R., Endres, S., Participants of German Conn's Registry, 2009. Risk factors associated with a low glomerular filtration rate in primary aldosteronism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 94, 869–875. <https://doi.org/10.1210/jc.2008-1851>
229. Reiterer, C., Kabon, B., Halvorson, S., Sessler, D.I., Mascha, E.J., Kurz, A., Crystalloid-Colloid Research Group, 2022. Hemodynamic Responses to Crystalloid and Colloid Fluid Boluses during Noncardiac Surgery. *Anesthesiology* 136, 127–137. <https://doi.org/10.1097/ALN.00000000000004040>
230. Riestler, A., Weismann, D., Quinkler, M., Lichtenauer, U.D., Sommerey, S., Halbritter, R., Penning, R., Spitzweg, C., Schopohl, J., Beuschlein, F., Reincke, M., 2015. Life-threatening events in patients with pheochromocytoma. *Eur. J. Endocrinol.* 173, 757–764. <https://doi.org/10.1530/EJE-15-0483>
231. Roach, J.K., Thiele, R.H., 2019. Perioperative blood pressure monitoring. *Best Pract. Res. Clin. Anaesthesiol.* 33, 127–138. <https://doi.org/10.1016/j.bpa.2019.05.001>
232. Roizen, M.F., Horrigan, R.W., Koike, M., Eger, E.I., Mulroy, M.F., Frazer, B., Simmons, A., Hunt, T.K., Thomas, C., Tyrell, B., 1982. A PROSPECTIVE RANDOMIZED TRIAL OF FOUR ANESTHETIC TECHNIQUES FOR RESECTION OF PHEOCHROMOCYTOMA. *Anesthesiology* 57, A43. <https://doi.org/10.1097/0000542-198209001-00043>
233. Rona, G., 1985. Catecholamine cardiotoxicity. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 17, 291–306. [https://doi.org/10.1016/s0022-2828\(85\)80130-9](https://doi.org/10.1016/s0022-2828(85)80130-9)
234. Rossier, M.F., 2021. The Cardiac Mineralocorticoid Receptor (MR): A Therapeutic Target Against Ventricular Arrhythmias. *Front. Endocrinol.* 12, 694758. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.694758>
235. Ruan, X., Pei, L., Lan, L., Li, M., Chen, W., Zhang, Y., Yu, X., Yu, C., Yi, J., Zhang, X., Huang, Y., 2021. Association of Intraoperative Hypotension and Postoperative Acute Kidney Injury After Adrenalectomy for Pheochromocytoma: A Retrospective Cohort Analysis. <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-668247/v1>
236. Ruetzler, K., Khanna, A.K., Sessler, D.I., 2020. Myocardial Injury After Noncardiac Surgery: Preoperative, Intraoperative, and Postoperative Aspects, Implications, and Directions. *Anesth. Analg.* 131, 173–186. <https://doi.org/10.1213/ANE.00000000000004567>
237. Santos, J.R.U., Wolf, K.I., Pacak, K., 2019. A NECESSITY, NOT A SECOND THOUGHT: PRE-OPERATIVE ALPHA-ADRENOCEPTOR BLOCKADE IN PHEOCHROMOCYTOMA PATIENTS. *Endocr. Pract. Off. J.*



- Am. Coll. Endocrinol. Am. Assoc. Clin. Endocrinol. 25, 200–201. <https://doi.org/10.4158/1934-2403-25.2.200>
238. Saugel, B., Reese, P.C., Sessler, D.I., Burfeindt, C., Nicklas, J.Y., Pinnschmidt, H.O., Reuter, D.A., Südfeld, S., 2019. Automated Ambulatory Blood Pressure Measurements and Intraoperative Hypotension in Patients Having Noncardiac Surgery with General Anesthesia: A Prospective Observational Study. *Anesthesiology* 131, 74–83. <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000002703>
239. Saugel, B., Sessler, D.I., 2021. Perioperative Blood Pressure Management. *Anesthesiology* 134, 250–261. <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000003610>
240. Scheeren, T.W.L., Ramsay, M.A.E., 2019. New Developments in Hemodynamic Monitoring. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 33 Suppl 1, S67–S72. <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2019.03.043>
241. Schneider, G., Jordan, D., Schwarz, G., Bischoff, P., Kalkman, C.J., Kuppe, H., Rundshagen, I., Omerovic, A., Kreuzer, M., Stockmanns, G., Kochs, E.F., European Multicenter EEGAEP Anesthesia Monitoring Study Group and Research Group Knowledge-based Signal Processing, 2014. Monitoring depth of anesthesia utilizing a combination of electroencephalographic and standard measures. *Anesthesiology* 120, 819–828. <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000000151>
242. Scholten, A., Vriens, M.R., Cromheecke, G.J.E., Borel Rinkes, I.H.M., Valk, G.D., 2011. Hemodynamic instability during resection of pheochromocytoma in MEN versus non-MEN patients. *Eur. J. Endocrinol.* 165, 91–96. <https://doi.org/10.1530/EJE-11-0148>
243. Schreiner, F., Anand, G., Beuschlein, F., 2019. Perioperative Management of Endocrine Active Adrenal Tumors. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes Off. J. Ger. Soc. Endocrinol. Ger. Diabetes Assoc.* 127, 137–146. <https://doi.org/10.1055/a-0654-5251>
244. Senoner, T., Velik-Salchner, C., Tauber, H., 2022. The Pulmonary Artery Catheter in the Perioperative Setting: Should It Still Be Used? *Diagn. Basel Switz.* 12, 177. <https://doi.org/10.3390/diagnostics12010177>
245. Sessler, D.I., Bloomstone, J.A., Aronson, S., Berry, C., Gan, T.J., Kellum, J.A., Plumb, J., Mythen, M.G., Grocott, M.P.W., Edwards, M.R., Miller, T.E., Perioperative Quality Initiative-3 workgroup, POQI chairs, Miller, T.E., Mythen, M.G., Grocott, M.P., Edwards, M.R., Physiology group, Preoperative blood pressure group, Intraoperative blood pressure group, Postoperative blood pressure group, 2019. Perioperative Quality Initiative consensus statement on intraoperative blood pressure, risk and outcomes for elective surgery. *Br. J. Anaesth.* 122, 563–574. <https://doi.org/10.1016/j.bja.2019.01.013>
246. Sessler, D.I., Khanna, A.K., 2018. Perioperative myocardial injury and the contribution of hypotension. *Intensive Care Med.* 44, 811–822. <https://doi.org/10.1007/s00134-018-5224-7>
247. Shah, M.R., Hasselblad, V., Stevenson, L.W., Binanay, C., O'Connor, C.M., Sopko, G., Califf, R.M., 2005. Impact of the pulmonary artery catheter in critically ill patients: meta-analysis of randomized clinical trials. *JAMA* 294, 1664–1670. <https://doi.org/10.1001/jama.294.13.1664>
248. Shao, Y., Chen, R., Shen, Z., Teng, Y., Huang, P., Rui, W., Xie, X., Zhou, W., 2011. Preoperative alpha blockade for normotensive pheochromocytoma:

- is it necessary? *J. Hypertens.* 29, 2429–2432. <https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e32834d24d9>
249. Shen, W.T., Lee, J., Kebebew, E., Clark, O.H., Duh, Q.-Y., 2006. Selective use of steroid replacement after adrenalectomy: lessons from 331 consecutive cases. *Arch. Surg. Chic. Ill* 1960 141, 771–774; discussion 774–776. <https://doi.org/10.1001/archsurg.141.8.771>
  250. Sherburne, R., Urits, I., Barr, J., Urman, R.D., Kaye, A.D., Viswanath, O., 2020. Hemodynamic volatility that can result from suboptimal preoperative optimization complicated by Fontan physiology during a pheochromocytoma removal. *J. Clin. Anesth.* 65, 109828. <https://doi.org/10.1016/j.jclinane.2020.109828>
  251. Sherlock, M., Scarsbrook, A., Abbas, A., Fraser, S., Limumpornpetch, P., Dineen, R., Stewart, P.M., 2020. Adrenal Incidentaloma. *Endocr. Rev.* 41, 775–820. <https://doi.org/10.1210/endrev/bnaa008>
  252. Silvestre, J.S., Heymes, C., Oubénaïssa, A., Robert, V., Aupetit-Faisant, B., Carayon, A., Swynghedauw, B., Delcayre, C., 1999. Activation of cardiac aldosterone production in rat myocardial infarction: effect of angiotensin II receptor blockade and role in cardiac fibrosis. *Circulation* 99, 2694–2701. <https://doi.org/10.1161/01.cir.99.20.2694>
  253. Smilowitz, N.R., Berger, J.S., 2020. Perioperative Cardiovascular Risk Assessment and Management for Noncardiac Surgery: A Review. *JAMA* 324, 279–290. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.7840>
  254. Smyrniotis, V., Kostopanagiotou, G., Theodoraki, K., Tsantoulas, D., Contis, J.C., 2004. The role of central venous pressure and type of vascular control in blood loss during major liver resections. *Am. J. Surg.* 187, 398–402. <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2003.12.001>
  255. Song, G., Joe, B.N., Yeh, B.M., Meng, M.V., Westphalen, A.C., Coakley, F.V., 2011. Risk of catecholamine crisis in patients undergoing resection of unsuspected pheochromocytoma. *Int. Braz J Urol Off. J. Braz. Soc. Urol.* 37, 35–40; discussion 40–41. <https://doi.org/10.1590/s1677-55382011000100005>
  256. Sood, J., Jayaraman, L., Kumra, V.P., Chowbey, P.K., 2006. Laparoscopic approach to pheochromocytoma: is a lower intraabdominal pressure helpful? *Anesth. Analg.* 102, 637–641. <https://doi.org/10.1213/01.ane.0000184816.00346.65>
  257. Sprung, J., O’Hara, J.F., Gill, I.S., Abdelmalak, B., Sarnaik, A., Bravo, E.L., 2000. Anesthetic aspects of laparoscopic and open adrenalectomy for pheochromocytoma. *Urology* 55, 339–343. [https://doi.org/10.1016/S0090-4295\(99\)00466-5](https://doi.org/10.1016/S0090-4295(99)00466-5)
  258. Stapelfeldt, W.H., Yuan, H., Dryden, J.K., Strehl, K.E., Cywinski, J.B., Ehrenfeld, J.M., Bromley, P., 2017. The SLUScore: A Novel Method for Detecting Hazardous Hypotension in Adult Patients Undergoing Noncardiac Surgical Procedures. *Anesth. Analg.* 124, 1135–1152. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000001797>
  259. Starke, K., 2014. History of catecholamine research. *Chem. Immunol. Allergy* 100, 288–301. <https://doi.org/10.1159/000359962>
  260. Stefanidis, D., Goldfarb, M., Kercher, K.W., Hope, W.W., Richardson, W., Fanelli, R.D., Society of Gastrointestinal and Endoscopic Surgeons, 2013. SAGES guidelines for minimally invasive treatment of adrenal pathology. *Surg. Endosc.* 27, 3960–3980. <https://doi.org/10.1007/s00464-013-3169-z>

261. Steinsapir, J., Carr, A.A., Prisant, L.M., Bransome, E.D., 1997. Metyrosine and pheochromocytoma. *Arch. Intern. Med.* 157, 901–906.
262. Stier, C.T., Rocha, R., Chander, P.N., 2005. Effect of aldosterone and MR blockade on the brain and the kidney. *Heart Fail. Rev.* 10, 53–62. <https://doi.org/10.1007/s10741-005-2349-x>
263. Stone, T., Stachenfeld, N.S., 2020. Pathophysiological effects of androgens on the female vascular system. *Biol. Sex Differ.* 11, 45. <https://doi.org/10.1186/s13293-020-00323-6>
264. Stoner, T.R., Urbach, K.F., 1968. Cardiac arrhythmias associated with succinylcholine in a patient with pheochromocytoma. *Anesthesiology* 29, 1228–1229. <https://doi.org/10.1097/00000542-196811000-00025>
265. Subramaniam, R., 2011. Pheochromocytoma – Current concepts in diagnosis and management. *Trends Anaesth. Crit. Care* 1, 104–110. <https://doi.org/10.1016/j.tacc.2011.01.009>
266. Sunil Kumar, K., Siva Krishna, K., Sandip, P., Kirtikumar D, M., 2012. Pheochromocytoma: An Uncommon Presentation of an Asymptomatic and Biochemically Silent Adrenal Incidentaloma. *Malays. J. Med. Sci. MJMS* 19, 86–91.
267. Takahashi, S., Nakai, T., Fujiwara, R., Kutsumi, Y., Tamai, T., Miyabo, S., 1989. Effectiveness of long-acting nifedipine in pheochromocytoma. *Jpn. Heart J.* 30, 751–757. <https://doi.org/10.1536/ihj.30.751>
268. Tanabe, A., Naruse, M., 2020. Recent advances in the management of pheochromocytoma and paraganglioma. *Hypertens. Res. Off. J. Jpn. Soc. Hypertens.* 43, 1141–1151. <https://doi.org/10.1038/s41440-020-0531-0>
269. Tangvoraphonkchai, K., Davenport, A., 2018. Magnesium and Cardiovascular Disease. *Adv. Chronic Kidney Dis.* 25, 251–260. <https://doi.org/10.1053/j.ackd.2018.02.010>
270. Tauzin-Fin, P., Barrucand, K., Sesay, M., Rouillet, S., Gosse, P., Bernhard, J.-C., Robert, G., Sztark, F., 2020. Peri-operative management of pheochromocytoma with intravenous urapidil to prevent hemodynamic instability: A 17-year experience. *J. Anaesthesiol. Clin. Pharmacol.* 36, 49–54. [https://doi.org/10.4103/joacp.JOACP\\_71\\_18](https://doi.org/10.4103/joacp.JOACP_71_18)
271. Thompson, J.P., Bennett, D., Hodson, J., Asia, M., Ayuk, J., O'Reilly, M.W., Karavitaki, N., Arlt, W., Sutcliffe, R.P., 2019. Incidence, risk factors and clinical significance of postoperative haemodynamic instability after adrenalectomy for phaeochromocytoma. *Gland Surg.* 8, 729–739. <https://doi.org/10.21037/gs.2019.11.22>
272. Tian, K., Kang, Y., Deng, L., Liu, H., Li, H., Wang, Z., Zhao, G., 2014. [Effects of different anesthesia depth on stress response in elderly patients undergoing elective laparoscopic surgery for colorectal cancer]. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao* 34, 694–698.
273. Timmermans, S., Souffriau, J., Libert, C., 2019. A General Introduction to Glucocorticoid Biology. *Front. Immunol.* 10, 1545. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01545>
274. Treschan, T.A., Peters, J., 2006. The vasopressin system: physiology and clinical strategies. *Anesthesiology* 105, 599–612; quiz 639–640. <https://doi.org/10.1097/00000542-200609000-00026>
275. Utriainen, P., Laakso, S., Liimatta, J., Jääskeläinen, J., Voutilainen, R., 2015. Premature adrenarche--a common condition with variable presentation. *Horm. Res. Paediatr.* 83, 221–231. <https://doi.org/10.1159/000369458>

276. Vallée, F., Passouant, O., Le Gall, A., Joachim, J., Mateo, J., Mebazaa, A., Gayat, E., 2017. Norepinephrine reduces arterial compliance less than phenylephrine when treating general anesthesia-induced arterial hypotension. *Acta Anaesthesiol. Scand.* 61, 590–600. <https://doi.org/10.1111/aas.12905>
277. van der Horst-Schrivers, A.N.A., Kerstens, M.N., Wolffenbuttel, B.H.R., 2006. Preoperative pharmacological management of pheochromocytoma. *Neth. J. Med.* 64, 290–295.
278. Van Regenmortel, N., Jorens, P.G., Malbrain, M.L.N.G., 2014. Fluid management before, during and after elective surgery. *Curr. Opin. Crit. Care* 20, 390–395. <https://doi.org/10.1097/MCC.000000000000113>
279. Varlamov, E.V., Langlois, F., Vila, G., Fleseriu, M., 2021. MANAGEMENT OF ENDOCRINE DISEASE: Cardiovascular risk assessment, thromboembolism, and infection prevention in Cushing’s syndrome: a practical approach. *Eur. J. Endocrinol.* 184, R207–R224. <https://doi.org/10.1530/EJE-20-1309>
280. Varon, J., Marik, P.E., 2008. Perioperative hypertension management. *Vasc. Health Risk Manag.* 4, 615–627.
281. Vaughan, E.D., 2004a. Surgery of the adrenals. *ScientificWorldJournal* 4 Suppl 1, 400–426. <https://doi.org/10.1100/tsw.2004.91>
282. Vaughan, E.D., 2004b. Diseases of the adrenal gland. *Med. Clin. North Am.* 88, 443–466. [https://doi.org/10.1016/S0025-7125\(03\)00149-4](https://doi.org/10.1016/S0025-7125(03)00149-4)
283. Veering, B.T., Cousins, M.J., 2000. Cardiovascular and pulmonary effects of epidural anaesthesia. *Anaesth. Intensive Care* 28, 620–635. <https://doi.org/10.1177/0310057X0002800603>
284. Vorselaars, W.M.C.M., Postma, E.L., Mirallie, E., Thiery, J., Lustgarten, M., Pasternak, J.D., Bellantone, R., Raffaelli, M., Fahey, T., Vriens, M.R., Bresler, L., Brunaud, L., Zarnegar, R., 2018. Hemodynamic instability during surgery for pheochromocytoma: comparing the transperitoneal and retroperitoneal approach in a multicenter analysis of 341 patients. *Surgery* 163, 176–182. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2017.05.029>
285. Wachtel, H., Kennedy, E.H., Zaheer, S., Bartlett, E.K., Fishbein, L., Roses, R.E., Fraker, D.L., Cohen, D.L., 2015. Preoperative Metirosine Improves Cardiovascular Outcomes for Patients Undergoing Surgery for Pheochromocytoma and Paraganglioma. *Ann. Surg. Oncol.* 22 Suppl 3, S646–654. <https://doi.org/10.1245/s10434-015-4862-z>
286. Wagner, C.A., 2014. Effect of mineralocorticoids on acid-base balance. *Nephron Physiol.* 128, 26–34. <https://doi.org/10.1159/000368266>
287. Wagner, R.L., White, P.F., Kan, P.B., Rosenthal, M.H., Feldman, D., 1984. Inhibition of adrenal steroidogenesis by the anesthetic etomidate. *N. Engl. J. Med.* 310, 1415–1421. <https://doi.org/10.1056/NEJM198405313102202>
288. Walczak, E.M., Hammer, G.D., 2015. Regulation of the adrenocortical stem cell niche: implications for disease. *Nat. Rev. Endocrinol.* 11, 14–28. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2014.166>
289. Walsh, M., Devereaux, P.J., Garg, A.X., Kurz, A., Turan, A., Rodseth, R.N., Cywinski, J., Thabane, L., Sessler, D.I., 2013. Relationship between intraoperative mean arterial pressure and clinical outcomes after noncardiac surgery: toward an empirical definition of hypotension. *Anesthesiology* 119, 507–515. <https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e3182a10e26>
290. Wang, G., Liu, Z., Feng, Y., Li, Jinming, Dong, H., Wang, D., Li, Jing, Yan, N., Liu, T., Yan, X., 2020. Monitoring the Depth of Anesthesia Through

- the Use of Cerebral Hemodynamic Measurements Based on Sample Entropy Algorithm. *IEEE Trans. Biomed. Eng.* 67, 807–816. <https://doi.org/10.1109/TBME.2019.2921362>
291. Wang, X., Heinrich, D.A., Kunz, S.L., Heger, N., Sturm, L., Uhl, O., Beuschlein, F., Reincke, M., Bidlingmaier, M., 2021. Characteristics of preoperative steroid profiles and glucose metabolism in patients with primary aldosteronism developing adrenal insufficiency after adrenalectomy. *Sci. Rep.* 11, 11181. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-90901-4>
  292. Weber, N.C., Schlack, W., 2008. Inhalational anaesthetics and cardioprotection. *Handb. Exp. Pharmacol.* 187–207. [https://doi.org/10.1007/978-3-540-74806-9\\_9](https://doi.org/10.1007/978-3-540-74806-9_9)
  293. Werawatganon, T., Charuluxanun, S., 2005. Patient controlled intravenous opioid analgesia versus continuous epidural analgesia for pain after intra-abdominal surgery. *Cochrane Database Syst. Rev.* CD004088. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004088.pub2>
  294. Wieruszewski, P.M., Nei, S.D., Maltais, S., Schaff, H.V., Wittwer, E.D., 2018. Vitamin C for Vasoplegia After Cardiopulmonary Bypass: A Case Series. *AA Pract.* 11, 96–99. <https://doi.org/10.1213/XAA.0000000000000752>
  295. Willenberg, H.S., Bornstein, S.R., 2000. Adrenal Cortex; Development, Anatomy, Physiology, in: Feingold, K.R., Anawalt, B., Boyce, A., Chrousos, G., de Herder, W.W., Dhatariya, K., Dungan, K., Hershman, J.M., Hofland, J., Kalra, S., Kalsas, G., Koch, C., Kopp, P., Korbonits, M., Kovacs, C.S., Kuohung, W., Laferrère, B., Levy, M., McGee, E.A., McLachlan, R., Morley, J.E., New, M., Purnell, J., Sahay, R., Singer, F., Sperling, M.A., Stratakis, C.A., Trencé, D.L., Wilson, D.P. (Eds.), *Endotext*. MDText.com, Inc., South Dartmouth (MA).
  296. Winship, S.M., Winstanley, J.H., Hunter, J.M., 1999. Anaesthesia for Conn's syndrome. *Anaesthesia* 54, 569–574. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2044.1999.00710.x>
  297. Wiseman, D., McDonald, J.D., Patel, D., Kebebew, E., Pacak, K., Nilubol, N., 2020. Epidural anesthesia and hypotension in pheochromocytoma and paraganglioma. *Endocr. Relat. Cancer* 27, 519–527. <https://doi.org/10.1530/ERC-20-0139>
  298. Wongtangman, K., Wachtendorf, L.J., Blank, M., Grabitz, S.D., Linhardt, F.C., Azimaraghi, O., Raub, D., Pham, S., Kendale, S.M., Low, Y.H., Houle, T.T., Eikermann, M., Pollard, R.J., 2021. Effect of Intraoperative Arterial Hypotension on the Risk of Perioperative Stroke After Noncardiac Surgery: A Retrospective Multicenter Cohort Study. *Anesth. Analg.* 133, 1000–1008. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000005604>
  299. Wu, L., Wei, S.W., Xiang, Z., Yu, E.Y., Qu, S.Q., Du, Z., 2021. Effect of neuromuscular block on surgical conditions during short-duration paediatric laparoscopic surgery involving a supraglottic airway. *Br. J. Anaesth.* 127, 281–288. <https://doi.org/10.1016/j.bja.2021.04.031>
  300. Wuellner, L., Sutton, L., 2016. Intraoperative fluid management guided by esophageal Doppler monitoring in major abdominal surgery utilizing the enhanced recovery after surgery program: a systematic review protocol. *JBIS Evid. Synth.* 14, 3–10. <https://doi.org/10.11124/JBISRIR-2016-002995>
  301. Yancey, R., 2018a. Anesthetic Management of the Hypertensive Patient: Part II. *Anesth. Prog.* 65, 206–213. <https://doi.org/10.2344/anpr-65-03-17>
  302. Yancey, R., 2018b. Anesthetic Management of the Hypertensive Patient: Part I. *Anesth. Prog.* 65, 131–138. <https://doi.org/10.2344/anpr-65-02-12>

303. Yu, M., Han, C., Zhou, Q., Liu, C., Ding, Z., 2018. Clinical effects of prophylactic use of phentolamine in patients undergoing pheochromocytoma surgery. *J. Clin. Anesth.* 44, 119. <https://doi.org/10.1016/j.jclinane.2017.11.030>
304. Yuan, Q., Lu, S., Cui, X., Zhang, Yuelun, Xie, Y., Zhang, Yushi, Yan, W., Ji, Z., Huang, Y., 2021. Transmuscular quadratus lumborum block for postoperative pain and recovery after laparoscopic adrenalectomy: a randomized controlled trial. *BMC Anesthesiol.* 21, 274. <https://doi.org/10.1186/s12871-021-01494-4>
305. Zahir, S.T., Aalipour, E., Barand, P., Kaboodsaz, M., 2015. Clinicopathological Features of Adrenal Tumors: a Ten-year Study in Yazd, Iran. *Asian Pac. J. Cancer Prev. APJCP* 16, 5031–5036. <https://doi.org/10.7314/apjcp.2015.16.12.5031>
306. Zannad, F., 1995. Aldosterone and heart failure. *Eur. Heart J.* 16 Suppl N, 98–102. [https://doi.org/10.1093/eurheartj/16.suppl\\_n.98](https://doi.org/10.1093/eurheartj/16.suppl_n.98)
307. Zeiger, M.A., Thompson, G.B., Duh, Q.-Y., Hamrahian, A.H., Angelos, P., Elaraj, D., Fishman, E., Kharlip, J., American Association of Clinical Endocrinologists, American Association of Endocrine Surgeons, 2009. The American Association of Clinical Endocrinologists and American Association of Endocrine Surgeons medical guidelines for the management of adrenal incidentalomas. *Endocr. Pract. Off. J. Am. Coll. Endocrinol. Am. Assoc. Clin. Endocrinol.* 15 Suppl 1, 1–20. <https://doi.org/10.4158/EP.15.S1.1>
308. Zhou, Y., Liu, L., Fan, F., Hong-Yun, Y., 2021. Relation between elevated first SBP from baseline (delta SBP) and postoperative outcome. *J. Hypertens.* 39, 1982–1990. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000002872>
309. Zhu, W., Wang, S., Du, G., Liu, H., Lu, J., Yang, W., 2019. Comparison of retroperitoneal laparoscopic versus open adrenalectomy for large pheochromocytoma: a single-center retrospective study. *World J. Surg. Oncol.* 17, 111. <https://doi.org/10.1186/s12957-019-1649-x>
310. Zlatarov, A., Drenakova, P., Mihaylov, S., Zgurova, N., Petkova, L., Ivanov, K.D., 2022. Malignant psammomatous melanotic schwannoma mimicking adrenal cyst: case report. *Ann. Pediatr. Surg.* 18, 51. <https://doi.org/10.1186/s43159-022-00189-w>

## Благодарности

- На научния ми ръководител доц. Боряна Найденова за безценните съвети и наставления!
- На д-р Атанас Занев за идеите, мотивацията, помощта, търпението и компанията!
- На д-р Мирела Нейкова, д-р Сави Шишков, д-р Георги Валентинов, доц. Александър Златаров и Василена Стефанова за помощта и консултациите в техните сфери на компетентност!
- На д-р Симеон Симеонов и целия екип на Отделението по анестезиология и интензивно лечение на болни с кардиохирургични интервенции и Клиниката по кардиохирургия за огромната подкрепа и времето, което ми осигуриха да се концентрирам над докторската си работа!
- На семейството и приятелите ми, които понесоха цялото напрежение, лошото ми настроение и невъзможността да им отделям заслуженото време, внимание и енергия, за вярата им в мен!

БЛАГОДАРЯ ВИ!