



PROSPERITAS VESTRA FINIS NOSTRA!

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

Катедра „Анестезиология, спешна и интензивна медицина“

АВТОРЕФЕРАТ

на 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.

Рецензенти:
проф. д-р Камелия Цветанова, д.м.н.
проф. д-р Никола Колев, д.м.н.

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. Авторефер

Забележка! Номерацията на фигурите и графиките не съвпада с тази в дисертационния труд!

Съдържание

Използвани съкращения	4
I. Въведение	5
II. Цел и задачи	8
III. Материали и методи	9
1. Материали и дизайн на проучването.	9
2. Методи.	11
IV. Резултати и обсъждане	22
1. Демографски и клинични характеристики.	22
2. Интраоперативна хемодинамична нестабилност.	38
3. Баланс на течностите и инфузионна терапия.	51
4. Опиатна консумация.	56
5. Епидурална аналгезия.	58
6. Антихипертензивна терапия.	60
7. Терапия на интраоперативната хипотония.	56
8. Антиаритмици и други медикаменти.	65
9. Сравнение на методите за хемодинамичен мониторинг и контрол със световната практика.	67
10. Ограничения на проучването.	69
11. Заключение.	69
V. Изводи	73
VI. Приноси	74
VII. Научни публикации във връзка с дисертационния труд	75
Благодарности	76

Използвани съкращения

АКТХ – адреноректорикотропен хормон
АТ-блокери – ангиотензин-рецепторни блокери
АТФ-аза – аденозин трифосфатаза
ДАН – диастолно 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 – систолно 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
ACE инхибитори – инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим
ASA – *American society of anaesthesiologists*, Американско общество на анестезиолозите
BiS – *bispectral index*, биспектрален индекс
EtCO₂ – *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

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. Малък процент от надбъбречните тумори обаче са хормонално активни, числят се към редките заболявания и създават специфични предизвикателства пред анестезиологичния и хирургичния екип.

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).

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. Когато става въпрос за тумори или хиперплазия, която не може да бъде овладяна медикаментозно, пациентите се насочват към хирургично лечение. 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.

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. 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 периоперативно. 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. 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.

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 мониторият 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.

Центровете, които извършват лапароскопска адреналектомия нямат достатъчен брой пациенти, за да може да се натрупа рутина 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 мониторияне, 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 периперативна грижа и по-конкретно интраперативен хемодинамичен контрол при пациенти подложени на лапароскопска адреналектомия под обща анестезия, съобразени с националните особености на здравната система и пациентите.

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.

II. 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.

III. 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.

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;
- 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:

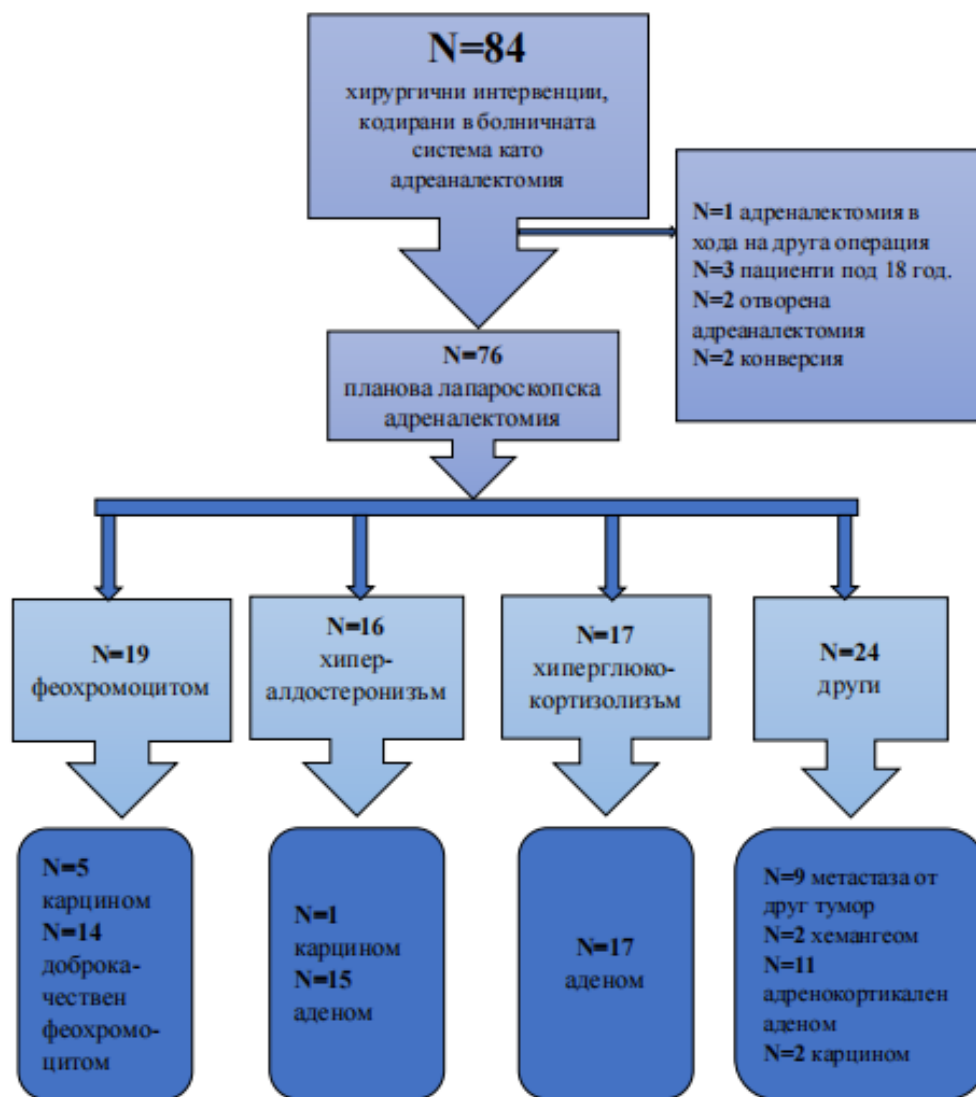
- лица под 18 години;
- пациенти, на които е извършена адреналектомия в хода на друга хирургична намеса;
- пациенти, при които е извършена отворена адреналектомия;
- пациенти, при които в хода на операцията се е наложила конверсия в отворена адреналектомия.

1.3. Процес на подбор на обектите в проучването.

На Фигура 1 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 1 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 адrenaлектomia, 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 на анестезиолозите (*American society of anaesthesiologists, 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 метанефини 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 преданалтични 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 2.



Фигура 2 Лапароскопска апаратура.



Фигура 3 Позициониране на пациента.

Използван е латерален трансперитонеален достъп, а позиционирането на пациента по време на операцията е демонстрирано на Фигура 3. 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 4.



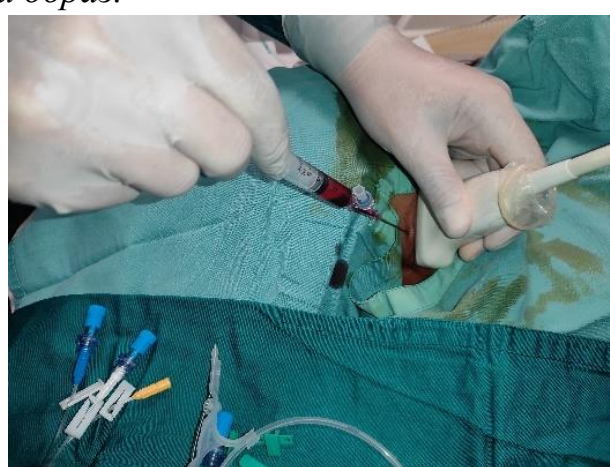
А. Ехограф.



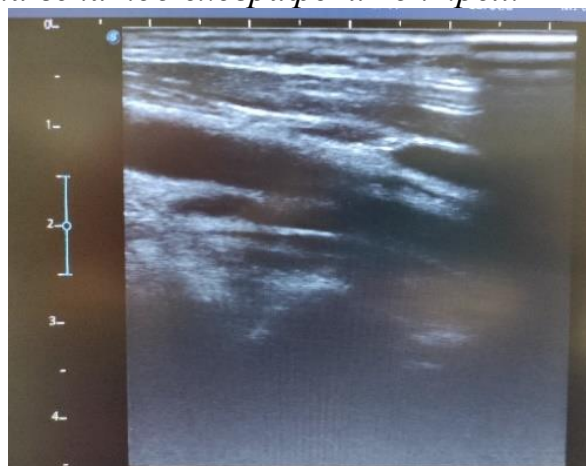
Б. Сет за поставяне на ЦВК.



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 4 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

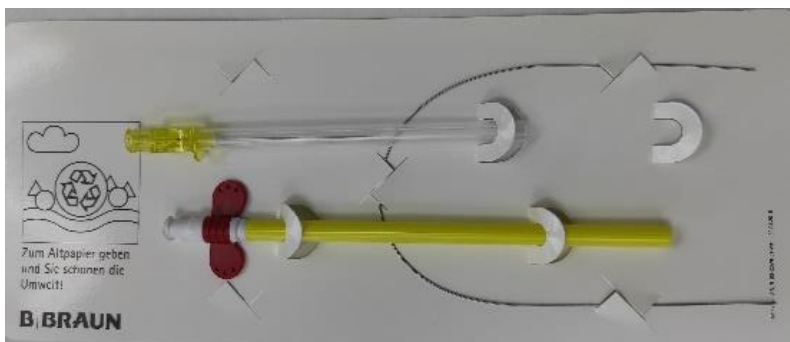
позицията са извършени аспирационна и проба с болус *Lidocaine 2% 4ml* непосредствено след поставянето и *20 min* преди анестезията.

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 5). 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 5 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 *EtCO₂* за поддържане на стойности 30 – 40 mmHg, без да надхвърлят допустимо безопасните. Фракцията на кислорода в дихателната смес (*FiO₂*) е определена според *SpO₂* 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 недеполяриращи 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.

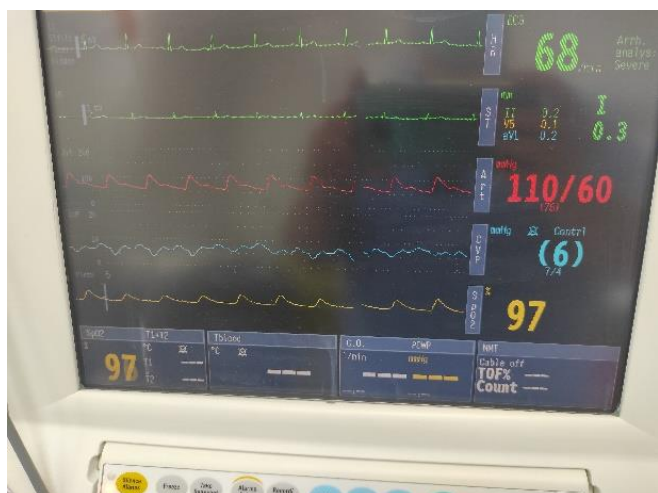
Всички пациенти са анестезирани и мониторираны с анестезионните апарати и пациентски монитори като точните модели са били различни в зависимост от периода и операционната зала, в която е извършвана адреналектомията (Фигура 6 и 7).

Както вече споменахме, при всички са мониторираны параметрите на вентилацията (пиково и средно налягане, *PEEP*, обем и честота на обдишване, *EtCO₂*, *FiO₂* във вдишаната и издишаната смес, *SpO₂* и др.), 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 8). 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.



Фигура 6 Мониторинг на вентилацията. Фигура 7 Анестезиологичен апарат.



А. Пациентски монитор.

Б. Калибриране на трансдюсерите.

Фигура 8 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 мониторинжни 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*) \pm 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 категорийни 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.

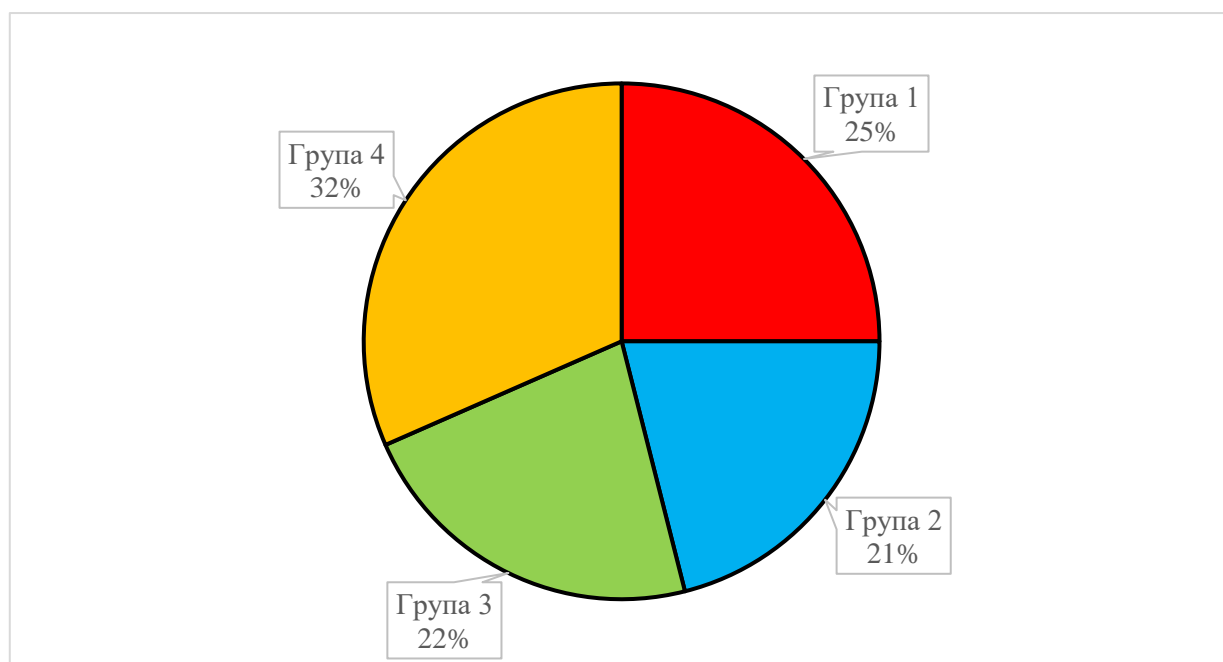
Статистическа значимост е приета при $p \leq 0,05$.

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

IV. 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 9.



Фигура 9 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 феохромоцитомите. 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).

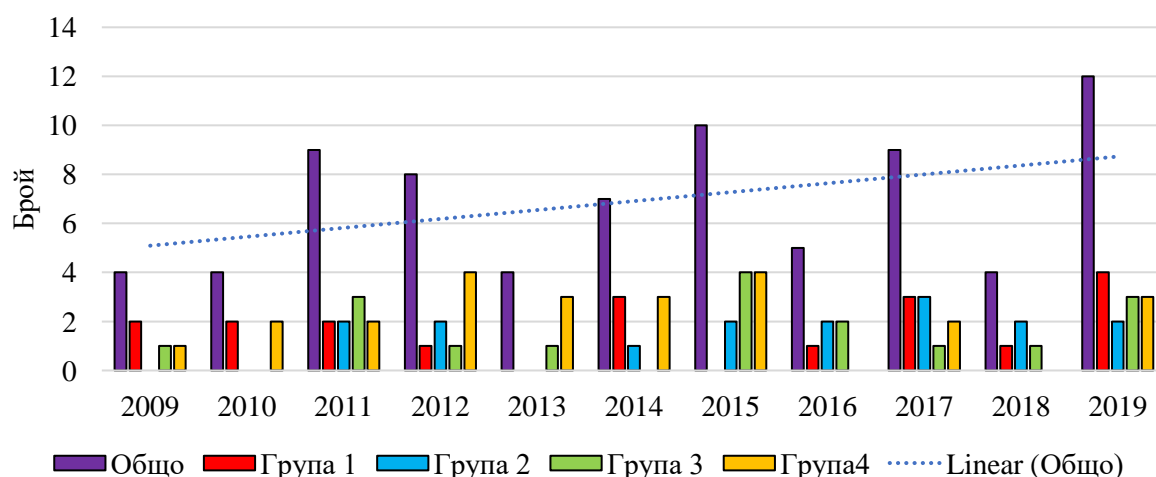
Процентното съотношение между различните групи тумори в литературните източници варира според начина на поставяне на диагнозата, дали става въпрос за популация, лекувана консервативно или хирургично, размера на извадката, както и

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

Тъй като проучването е ретроспективно, в Таблица 1 сме посочили как са разпределени включените в проучването хирургични интервенции по групи и общо във времето. Фигура 10 илюстрира същото това разпределение.

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

Таблица 1 Разпределение в годините.



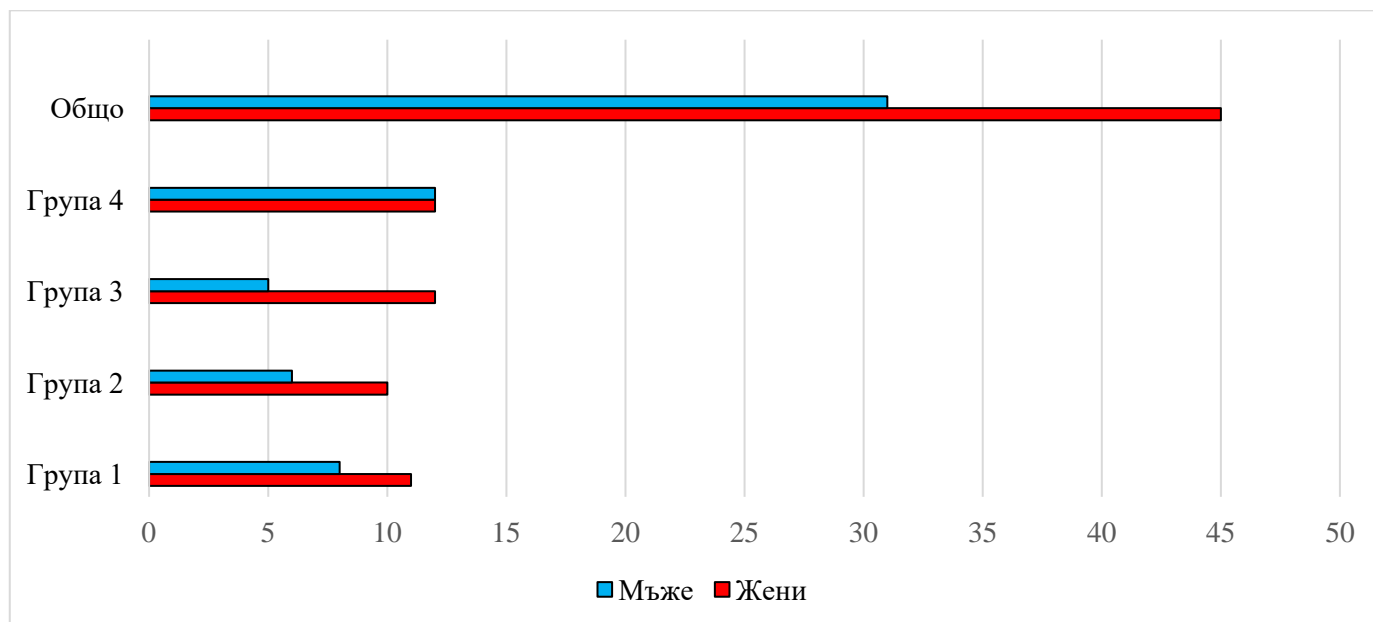
Фигура 10 Разпределение в годините.

От Фигура 10 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 2 и графично на Фигура 11.

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 2 Разпределение по пол в различните групи.



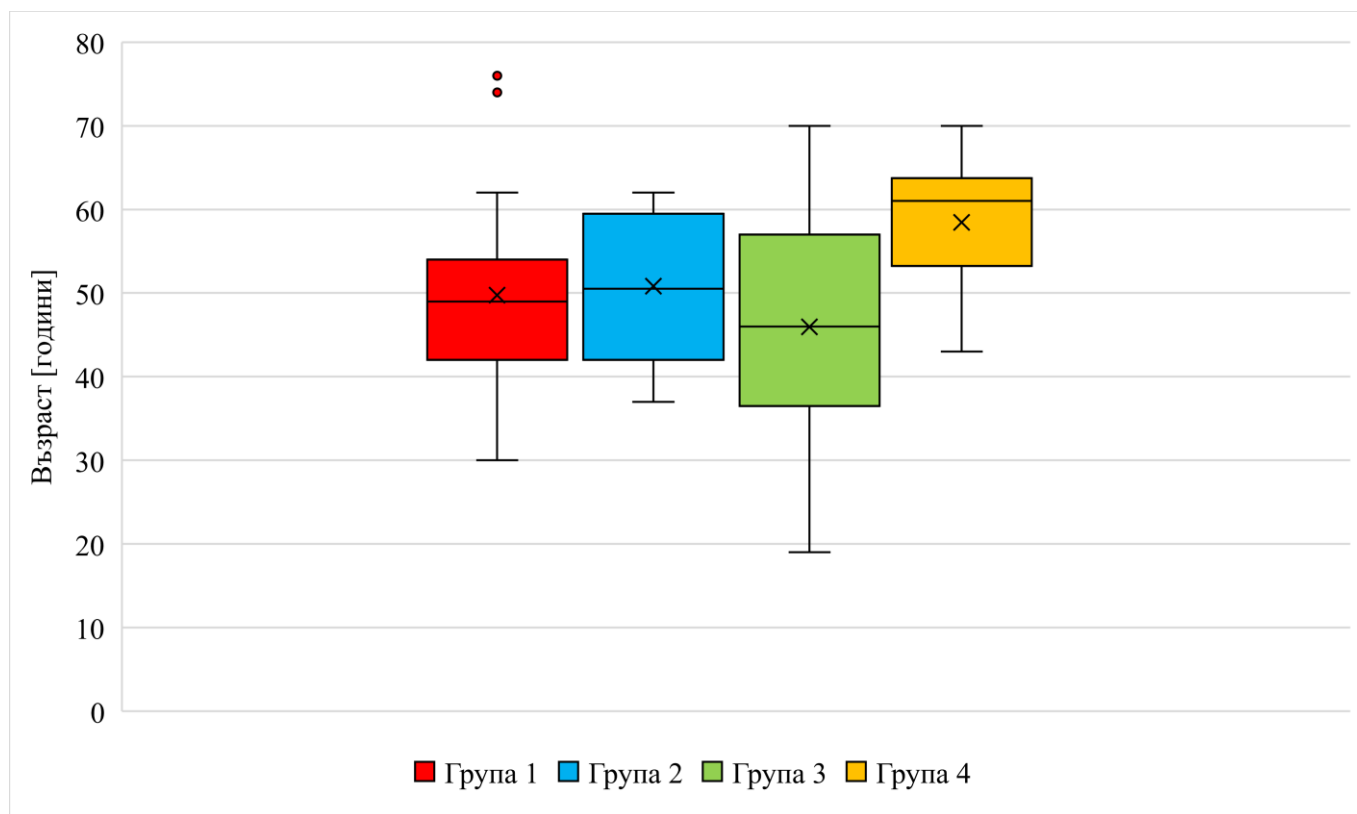
Фигура 11 Разпределение по пол в различните групи.

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 3 са представени възрастовите характеристики на извадката в нашето проучване. Графично тези данни са изобразени на Фигура 12.

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 3 Разпределение по възраст.



Фигура 12 Разпределение по възраст.

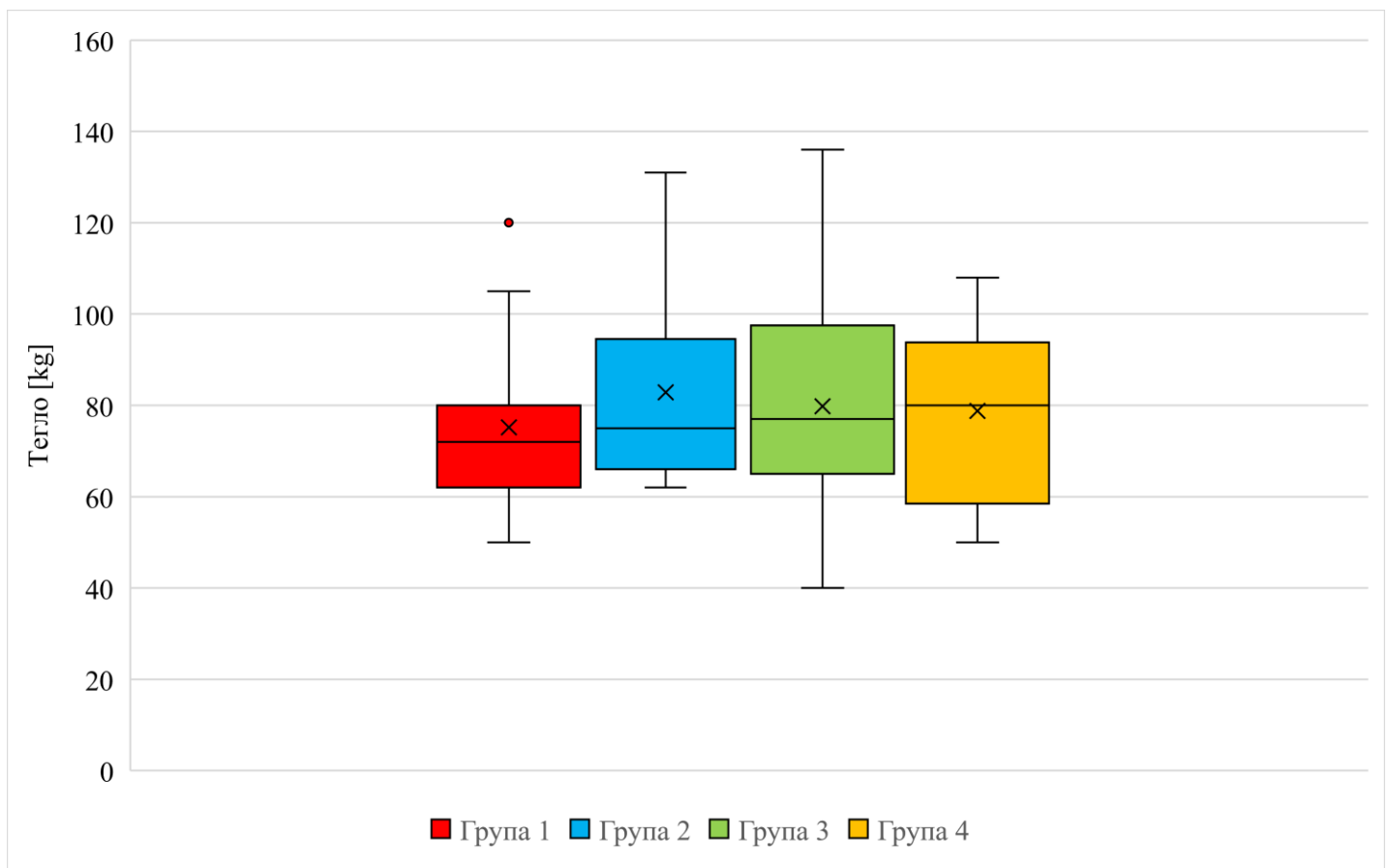
Средната възраст на пациентите е $51,87 \pm 11,6$ години. Най-ниска е средната възраст в Група 3 (45,94 години), но стандартното отклонение е най-голямо ($SD=14,72$). Най-младият пациент също е в Група 3 (19 години), а най-възрастният (76 години) е в Група 1. Възрастта варира най-малко в Групи 2 и 4, съответно SD е 25 и 27. Установената от нас средна възраст на пациентите съвпада с обявената от други автори (Chen et al., 2018; Nizamoğlu 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. Повисоката 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 4 и графично представени на Фигура 13.

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 4 Разпределение според теглото.



Фигура 13 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 5.

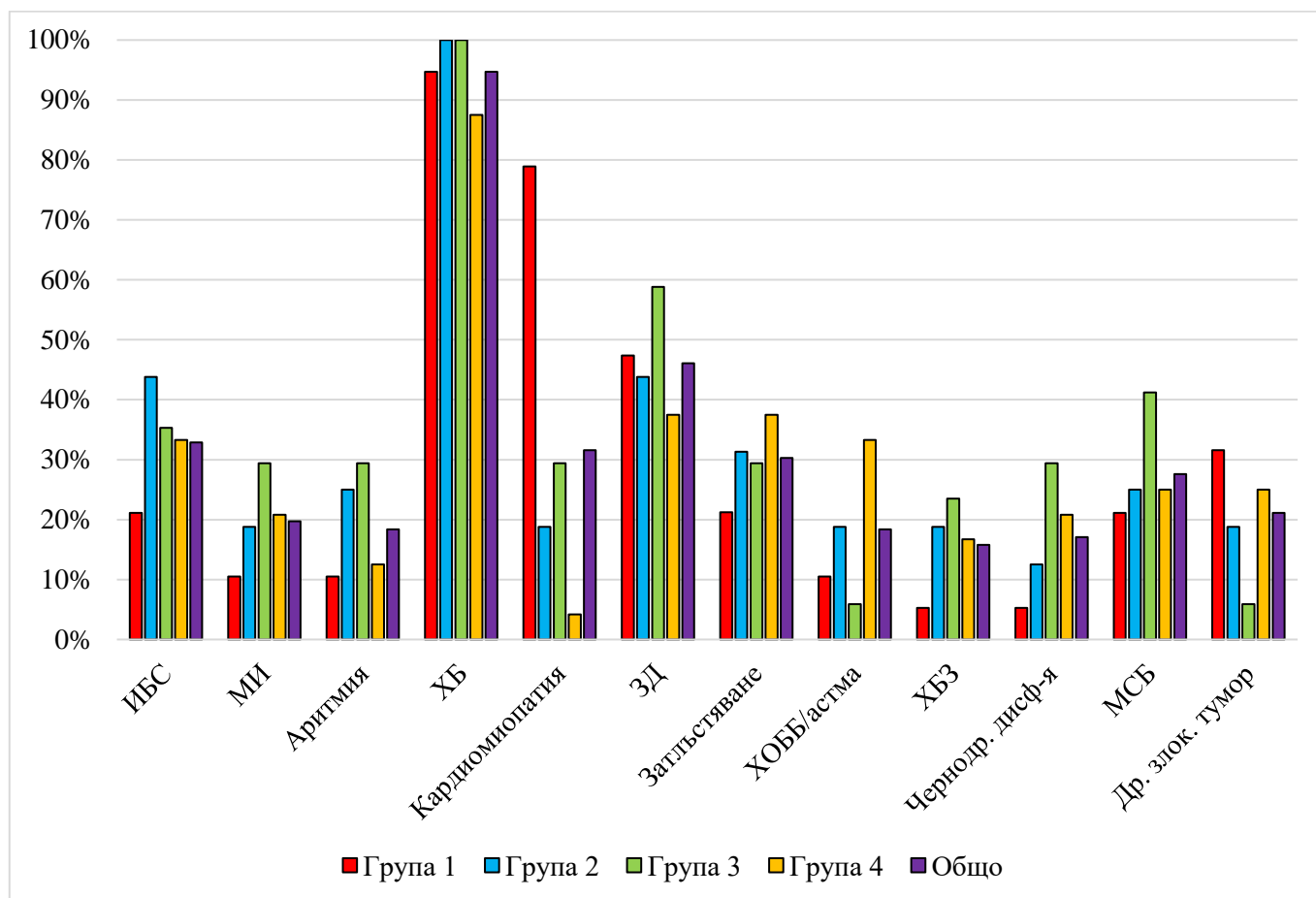
Заболявания	Група 1		Група 2		Група 3		Група 4		Общо	
	N	%	N	%	n	%	n	%	n	%
ИБС	4	21,1	7	43,8	6	35,3	8	33,3	25	32,9
МИ	2	10,5	3	18,8	5	29,4	5	20,8	15	19,7
Аритмия	2	10,5	4	25,0	5	29,4	3	12,5	14	18,4
ХБ	18	94,7	16	100,0	17	100,0	21	87,5	72	94,7
Кардиомиопатия	15	78,9	3	18,8	5	29,4	1	4,2	24	31,6
ЗД	9	47,4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

Таблица 5 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 14.

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 14 Процентно разпределение на пациентите според придружаващите заболявания.

Статистическата значимост на разликата в заболеваемостта от различни хронични заболявания между четирите групи е представена на Таблица 6.

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

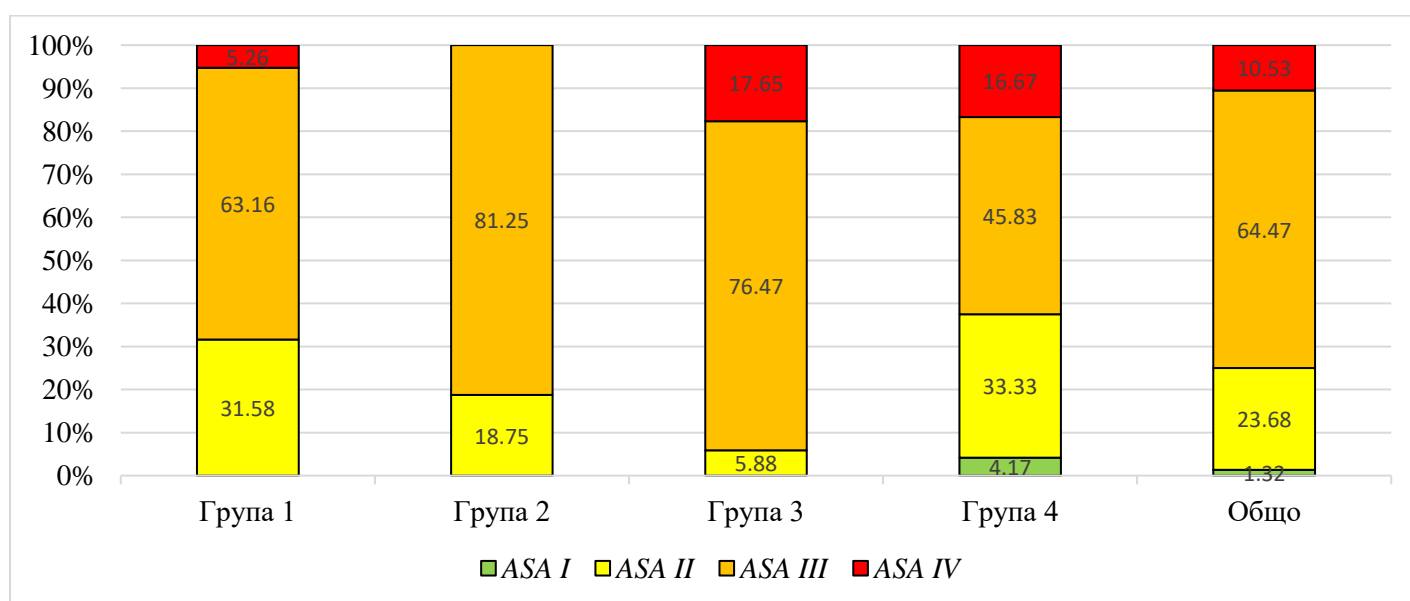
Таблица 6 Статистическа значимост в заболеваемостта от социално-значими, хронични заболявания.

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 7 и на Фигура 15.

ASA	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 7 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* (*Nizamoglu 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 15 Разпределение според *ASA*.

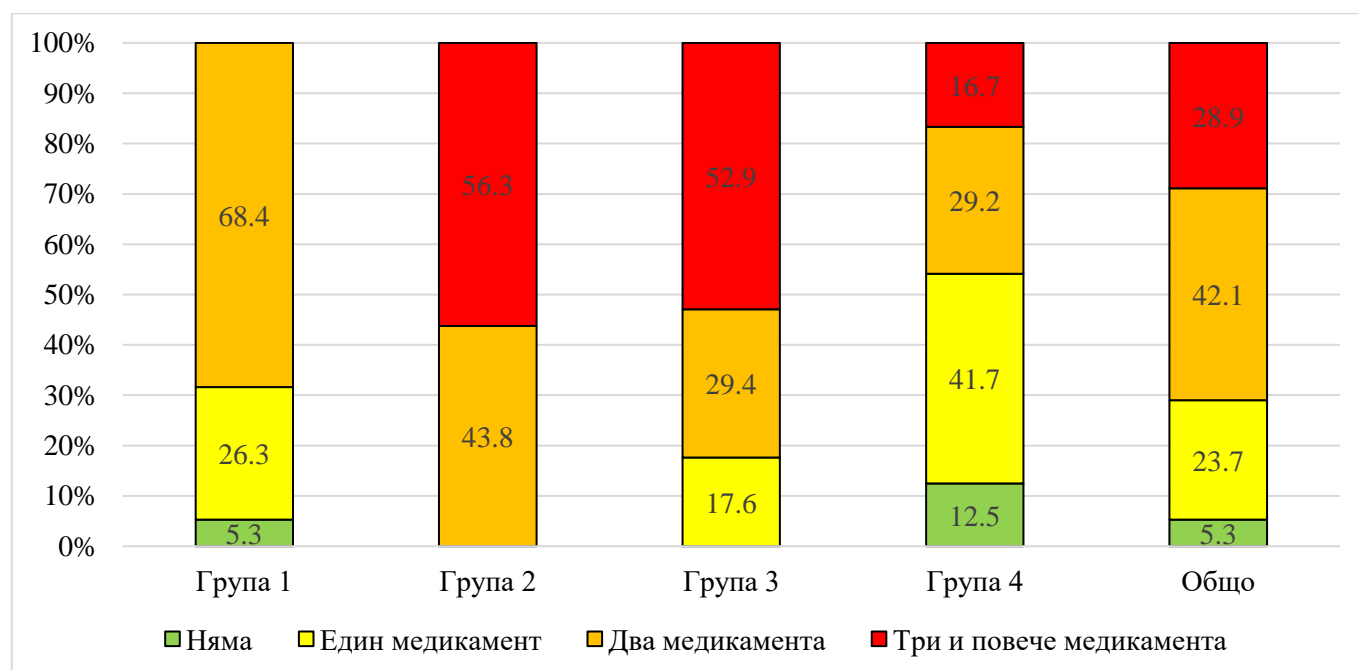
Предоперативната антихипертензивна терапия е разгледана отделно, тъй като има пряко отношение към хемодинамиката. Пациентите са разпределени според броя медикаменти, които приемат хронично за контрол на кръвното налягане (Таблица 8).

Графично процентното разпределение на пациентите според тези данни е представено на Фигура 16.

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 8 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 9.



Фигура 16 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 9 Статистическа значимост на разпределението според антихипертензивната терапия.

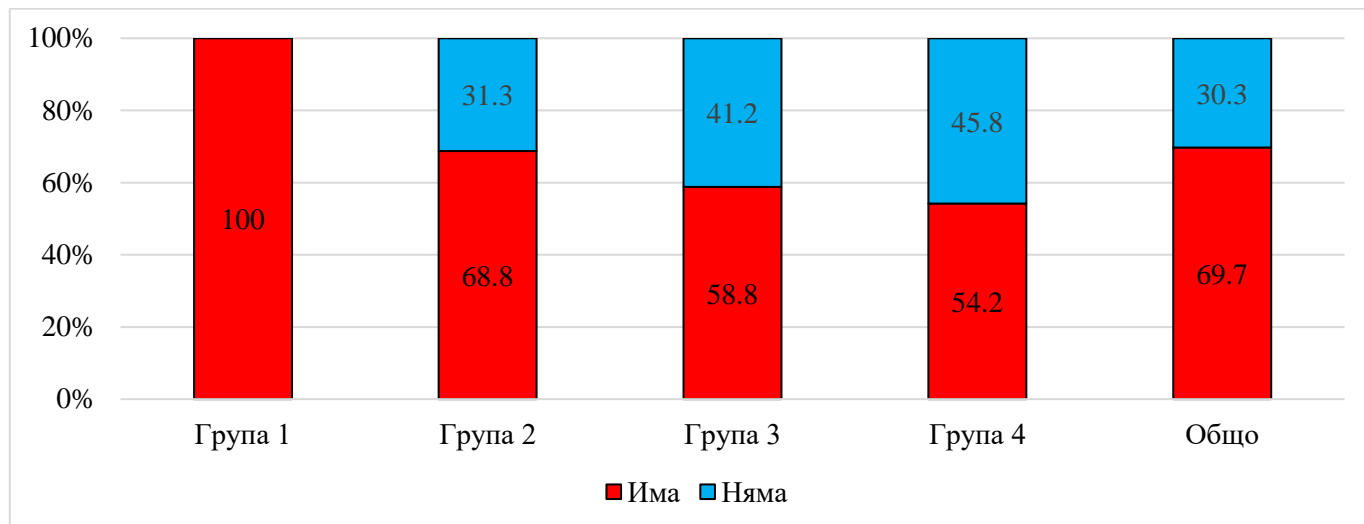
От Фигура 16 ясно личи, че най-много пациенти получават три и повече медикамента за лечение на хипертония в Групи 2 и 3, а нито един в Група 1. При хипералдостеронизъм 56,3% (n=9), а при хиперглюкокортизолизъм 52,9% (n=9) получават тройна или четворна комбинация. Тази характеристика е проследена и от *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) премедикирани в Група 1. Данните за извършената подготовка с алфа-блокери на участниците в нашето проучване са представени в Таблица 10 и онагледени на Фигура 17.

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

Таблица 10 Разпределение според проведената подготовка с алфа-блокери.



Фигура 17 Разпределение според проведената подготовка с алфа-блоккер.

При 69,7% (n=53) от всички пациенти преминали лапароскопска адреналектомия в нашето лечебно заведение е приложена подготовка с алфа-блоккер. В групи 2 и 3 съответно на 68,8% (n=11) и 58,8% (n=10) е назначен алфа-блоккер 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 премедикарани. 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; Pacak, 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 11.

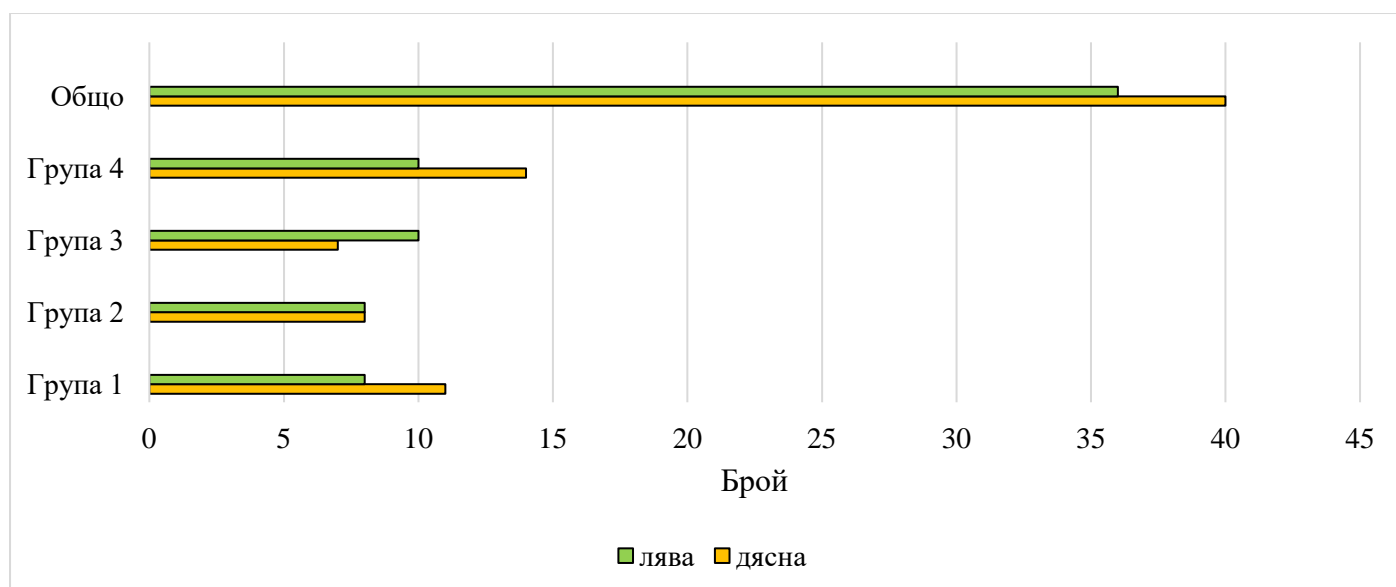
Вид операция	Група 1		Група 2		Група 3		Група 4		Общо	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Дясна	11	57,9	8	50	7	41,2	14	58,3	40	52,6
Лява	8	42,1	8	50	10	58,8	10	41,7	36	47,4
Общо	19	100	16	100	17	100	24	100	76	100

Таблица 11 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 18.

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 периоперативната 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).

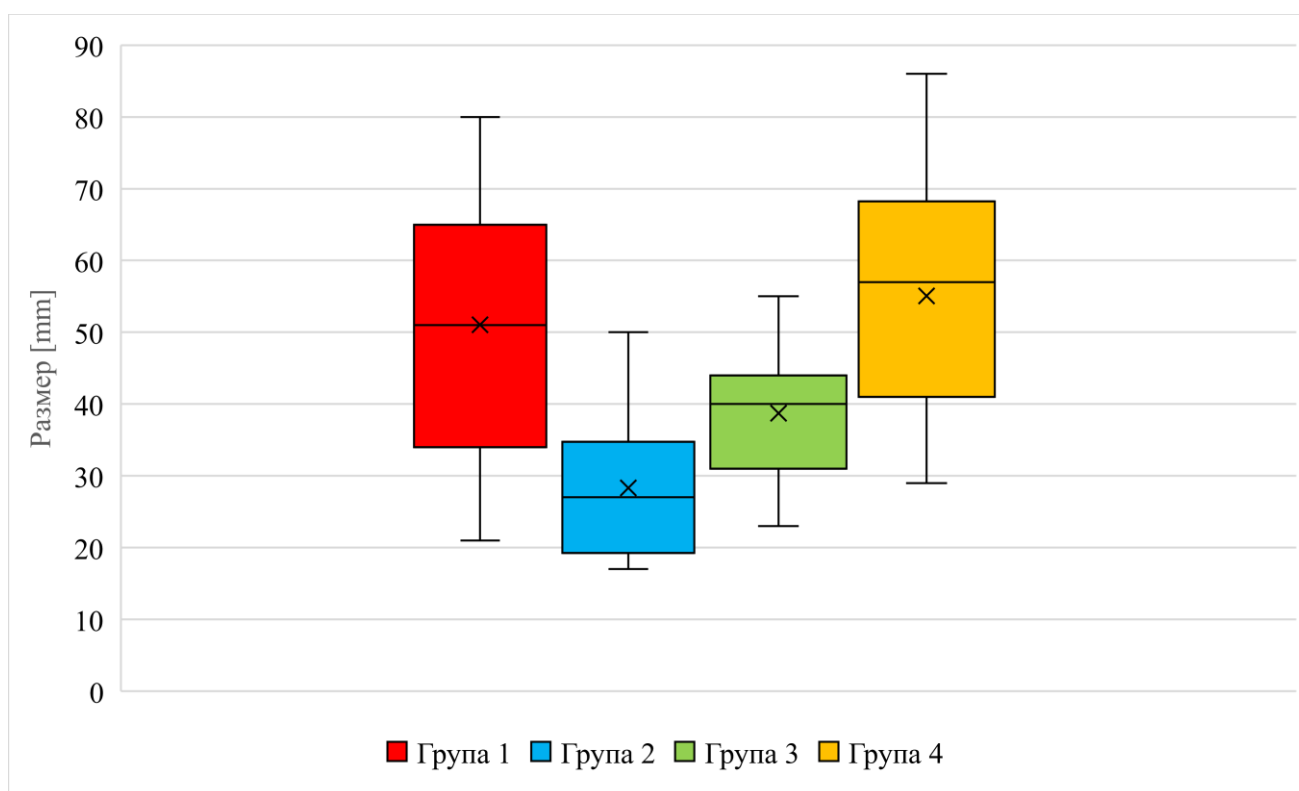


Фигура 18 Разпределение според страната на хирургичната интервенция.

По отношение размера на тумора, в анализите сме включили най-големият диаметър, описан на образно изследване. Обобщените данни са представени в Таблица 12 и онагледени на Фигура 19.

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 12 Размер на тумора.



Фигура 19 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 (≥ 50 mm), а 2,63% ($n=2$) са ≥ 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.

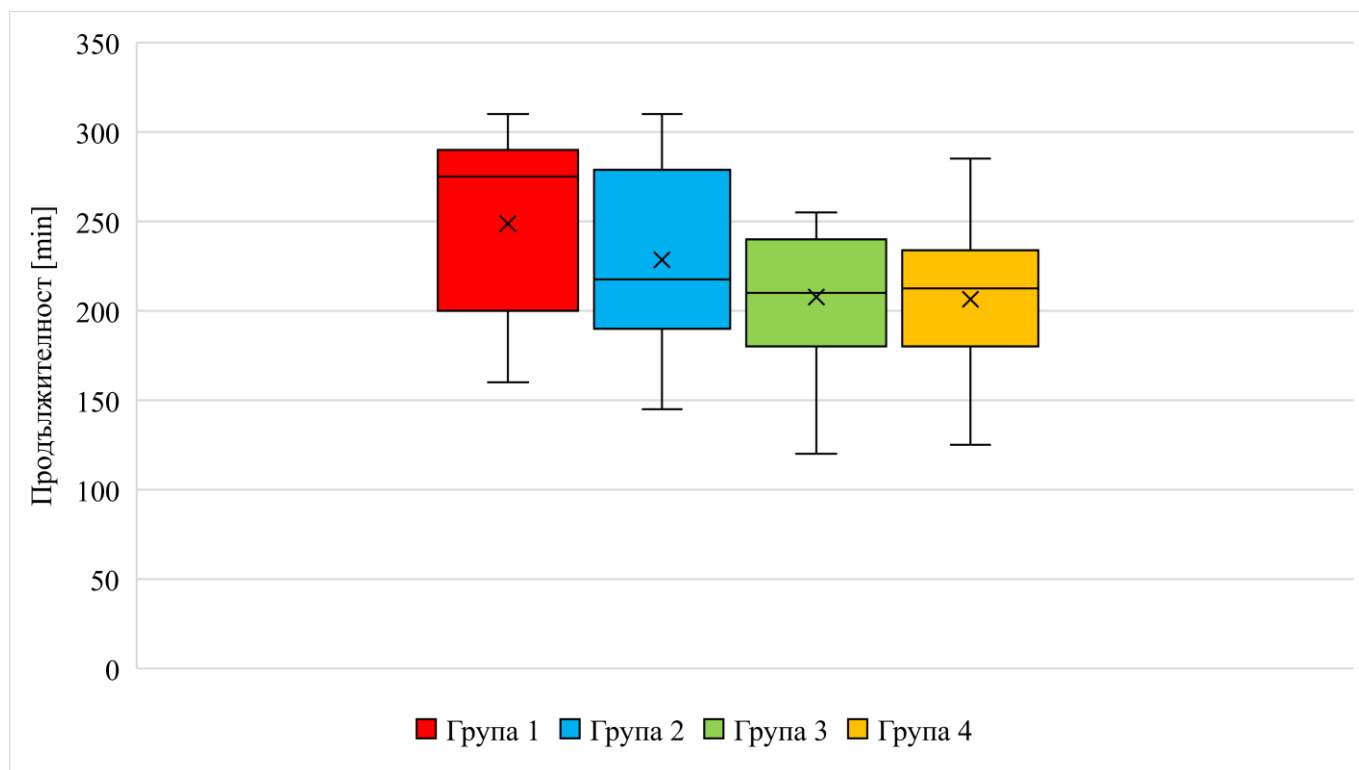
Според някои автори по-големият размер на тумора е свързан с повишен брой и продължителност на епизодите на интраоперативна хипертония (Bruynzeel et al., 2010; Kiernan et al., 2014; Scholten et al., 2011), повишена нужда от следоперативни вазопресори (Kiernan et al., 2014) и следоперативни усложнения. (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 флуктуации 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 13 и на Фигура 20.

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 13 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 (355min [IQR:301-406]), като трябва да се вземе предвид факта, че те изследват само феохромоцитомите (Livingstone et al., 2015).



Фигура 20 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 144.

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, МАО-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 преаналитична 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 АСЕ-инхибитори, АТ-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 14 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.

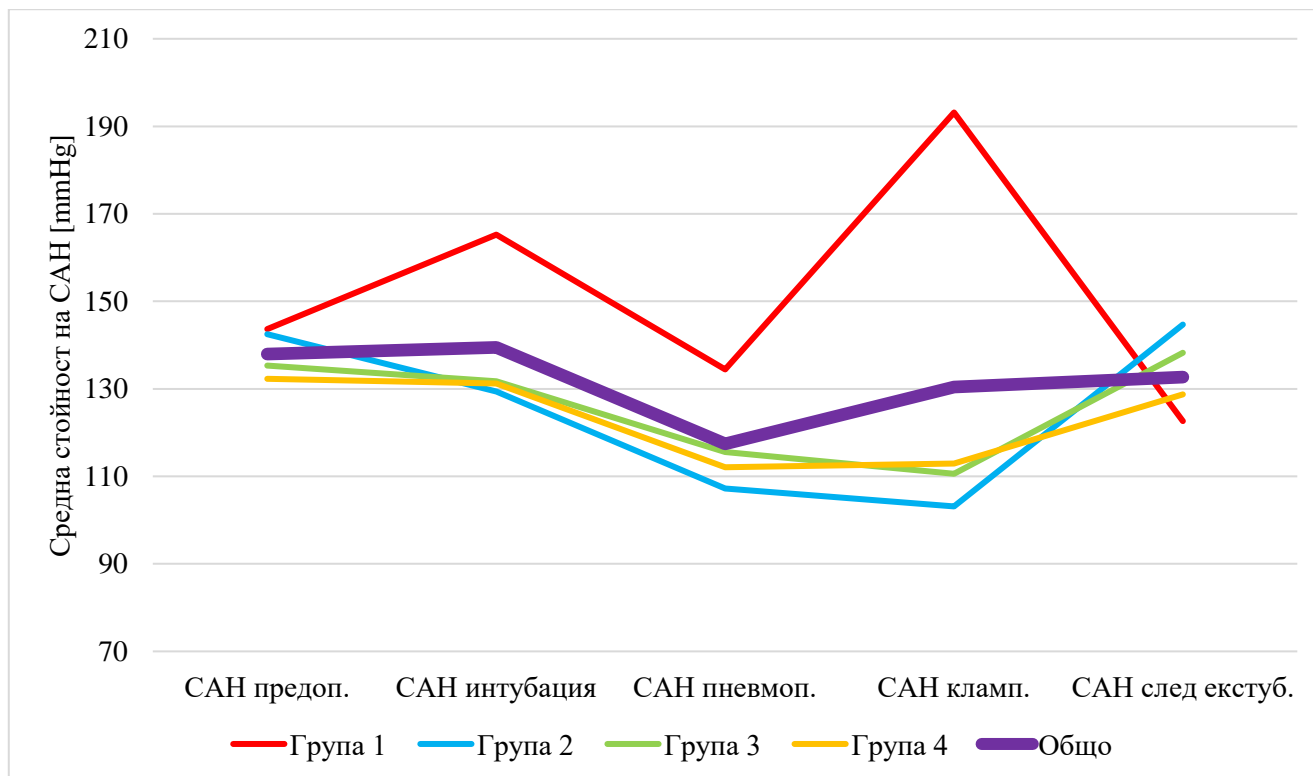
2. Интраоперативна хемодинамична нестабилност.

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 катехоламините 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. Сметохме, 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 пълния текст на дисертационния труд 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*.

САН е индиректен показател за величината на следнатоварването на лява камера и зависи от ударния обем на сърцето и къмплайънса 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 21 илюстрират как се променя САН в различните етапи на анестезията и хирургичната интервенция в четирите групи.



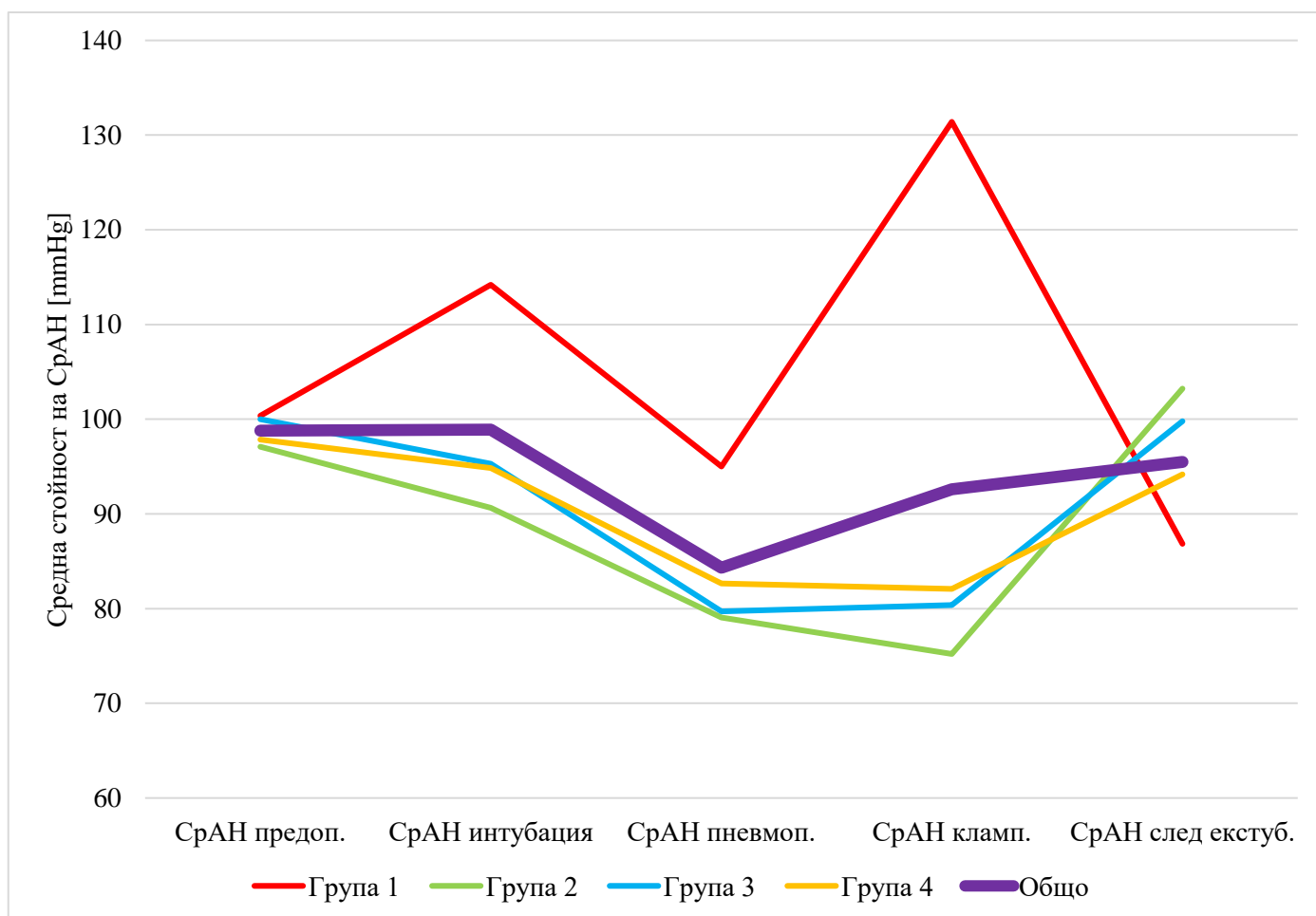
Фигура 21 Динамика на САН в хода на лапароскопска адреналектомия.

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 ± 16 mmHg; по време на интубацията е 139 ± 33 mmHg; на създаването на пневмоперитонеума е 117 ± 30 mmHg; на клампажа - 130 ± 43 mmHg; а след екстубацията 133 ± 21 mmHg. От друга страна в Група 1 то е съответно: 144 ± 12 mmHg; 165 ± 30 mmHg; 134 ± 42 mmHg; 193 ± 37 mmHg; 123 ± 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 22.

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 ($p>0,05$).

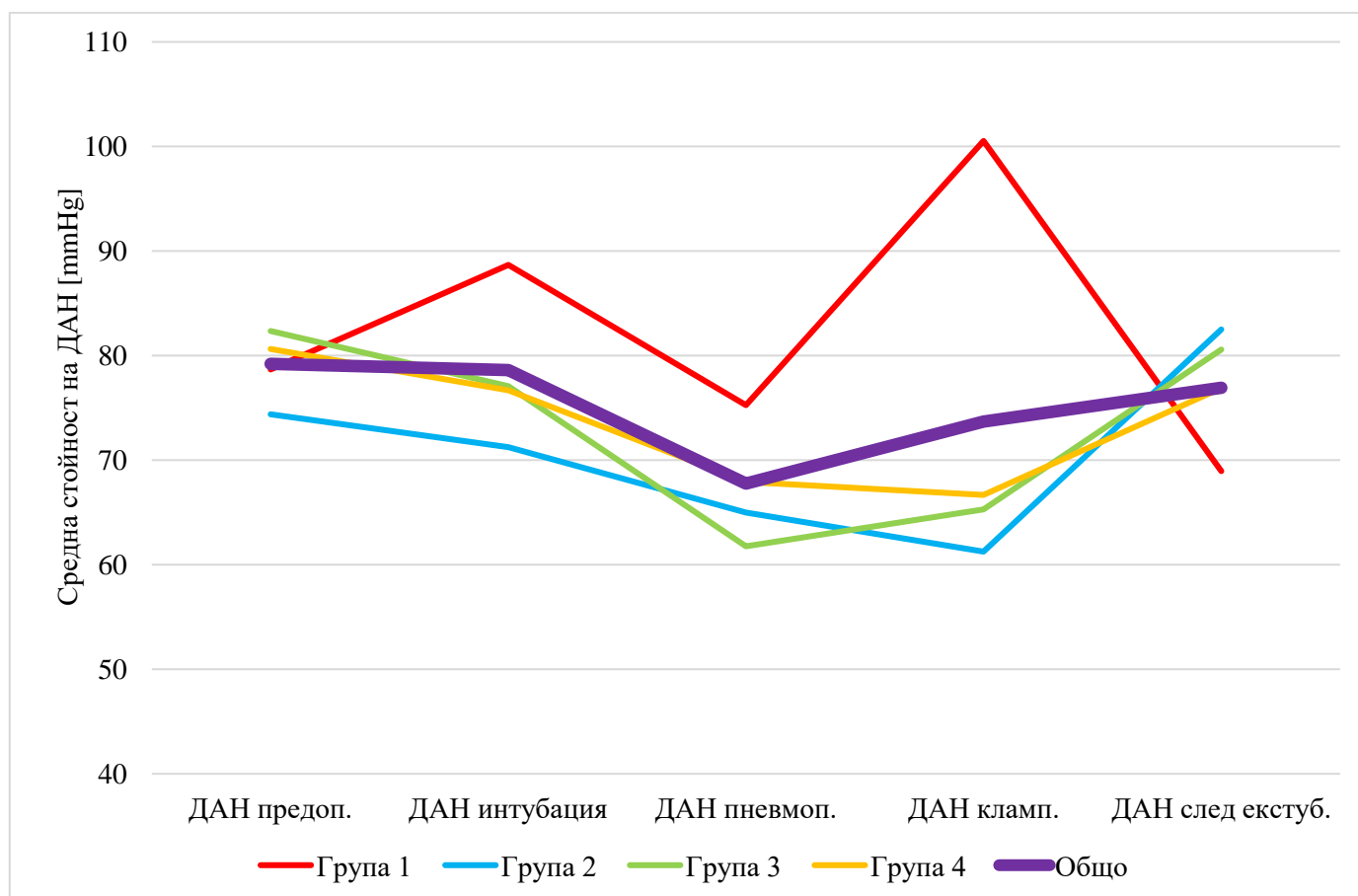


Фигура 22 Динамика на СрАН в хода на лапароскопска адреналектомия.

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 - $87 \pm 17 \text{ mmHg}$.

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 23.

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 ($p=0,156$).



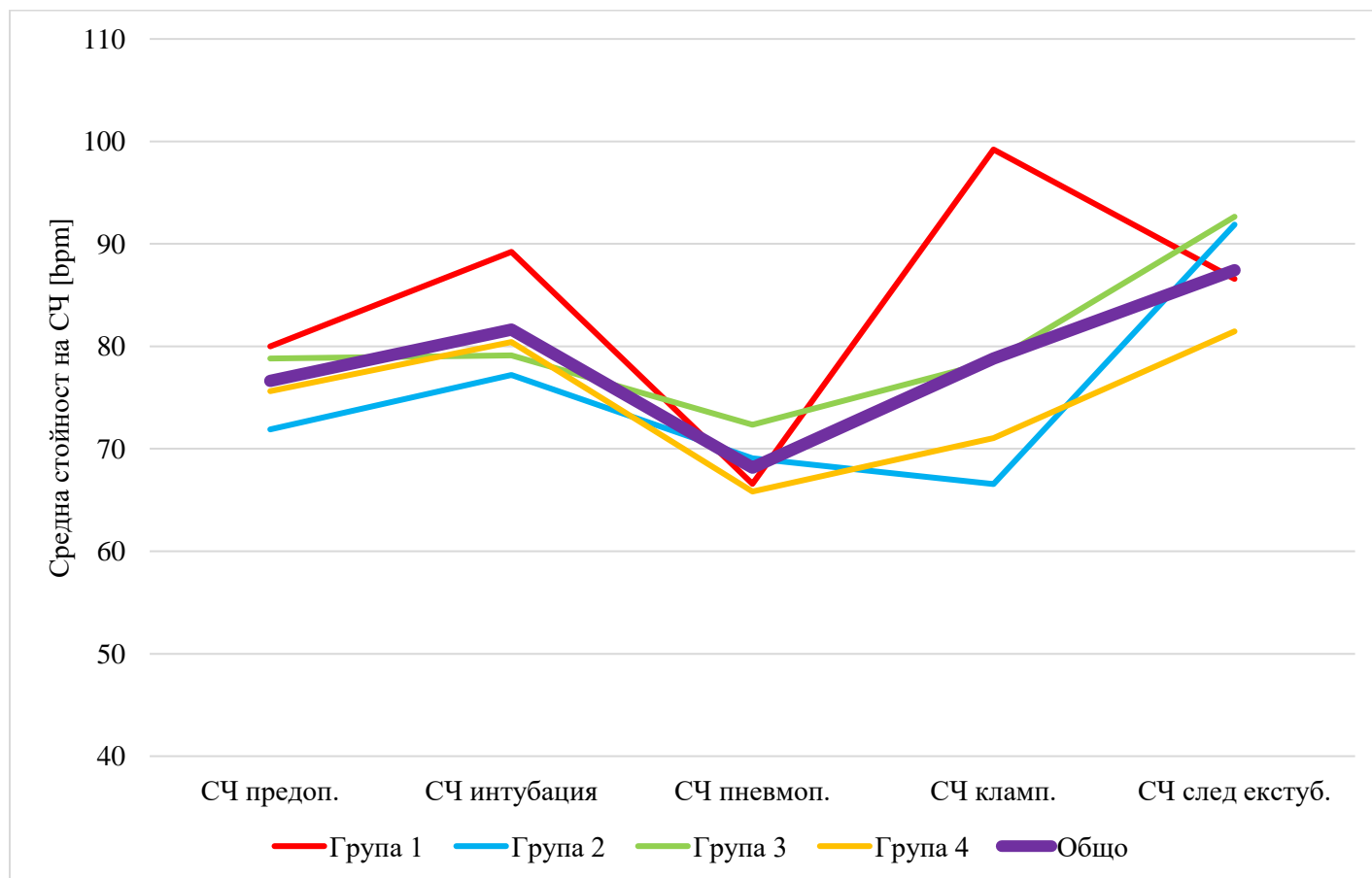
Фигура 23 Динамика на ДАН в хода на лапароскопска адреналектомия.

В нашето проучване средните стойности на ДАН за цялата извадка са както следва: изходно - 79 ± 11 mmHg; интубация - 79 ± 16 mmHg; пневмоперитонеум - 68 ± 16 mmHg; клампаж - 74 ± 21 mmHg; екстубация - 77 ± 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 ± 8 mmHg; интубация - 89 ± 16

mmHg; пневмоперитонеум - 75 ± 20 mmHg; клампаж - 99 ± 21 mmHg; екстубация - 69 ± 13 mmHg.

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 24.

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 24 Динамика на СЧ в хода на лапароскопска адреналектомия.

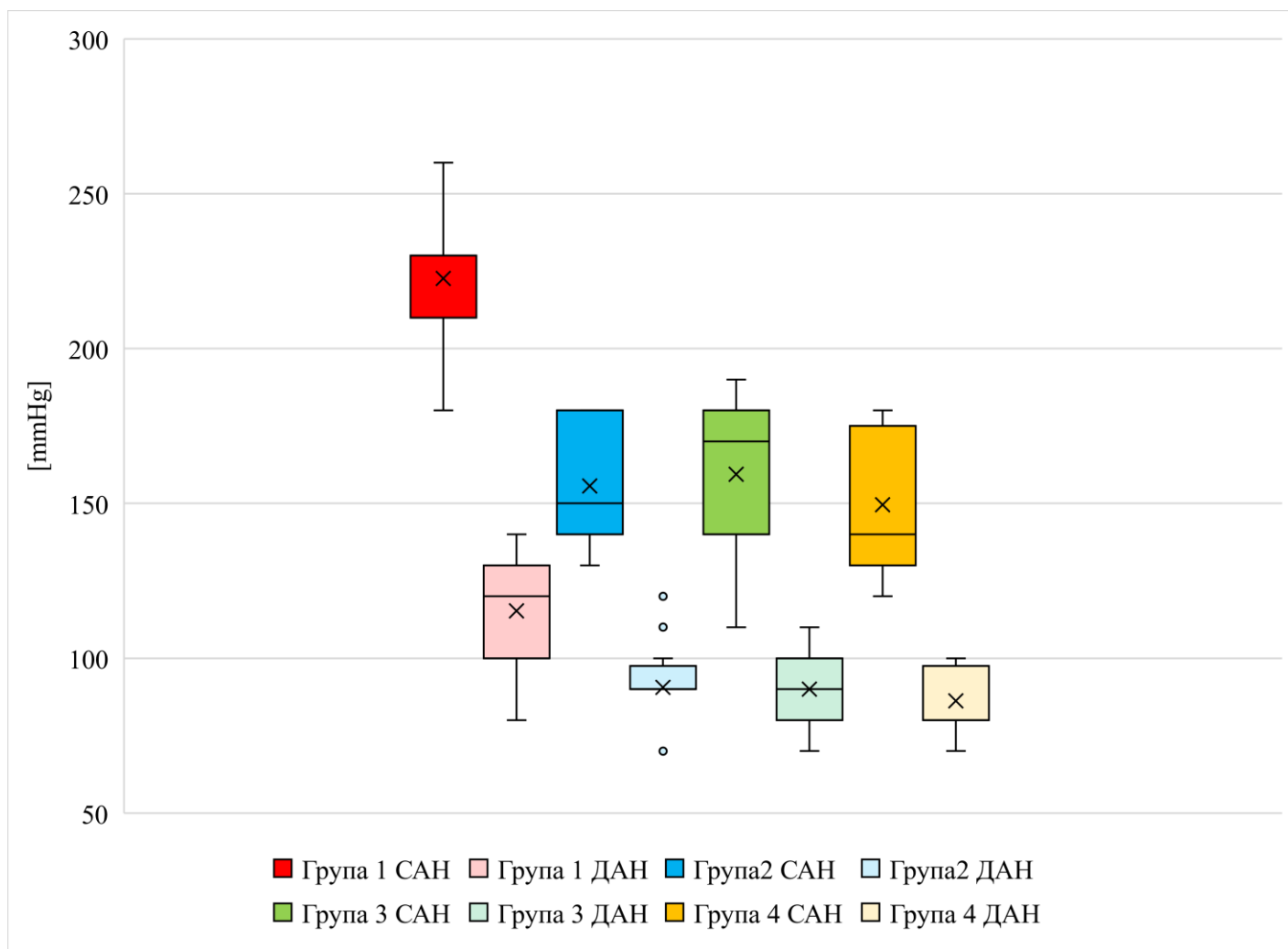
В нашето проучване средната СЧ за цялата извадка е както следва: изходно - 79 ± 10 bpm; интубация - 84 ± 19 bpm; пневмоперитонеум - 68 ± 15 bpm; клампаж - 79 ± 19 bpm; екстубация - 87 ± 12 bpm. Средната СЧ в Група 1 по време на клампажа е 131 ± 26 bpm. В края на анестезията, след екстубацията, средната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

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 по-ниските 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 25 с максималните стойности 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 ± 19 mmHg, а ДАН е 115 ± 16 mmHg. В Група 2 максимално достигнатите стойности са съответно 156 ± 20 mmHg и 91 ± 13 mmHg; в Група 3 159 ± 26 mmHg и 90 ± 13 mmHg, а в Група 4 - 150 ± 20 mmHg и 86 ± 10 mmHg.

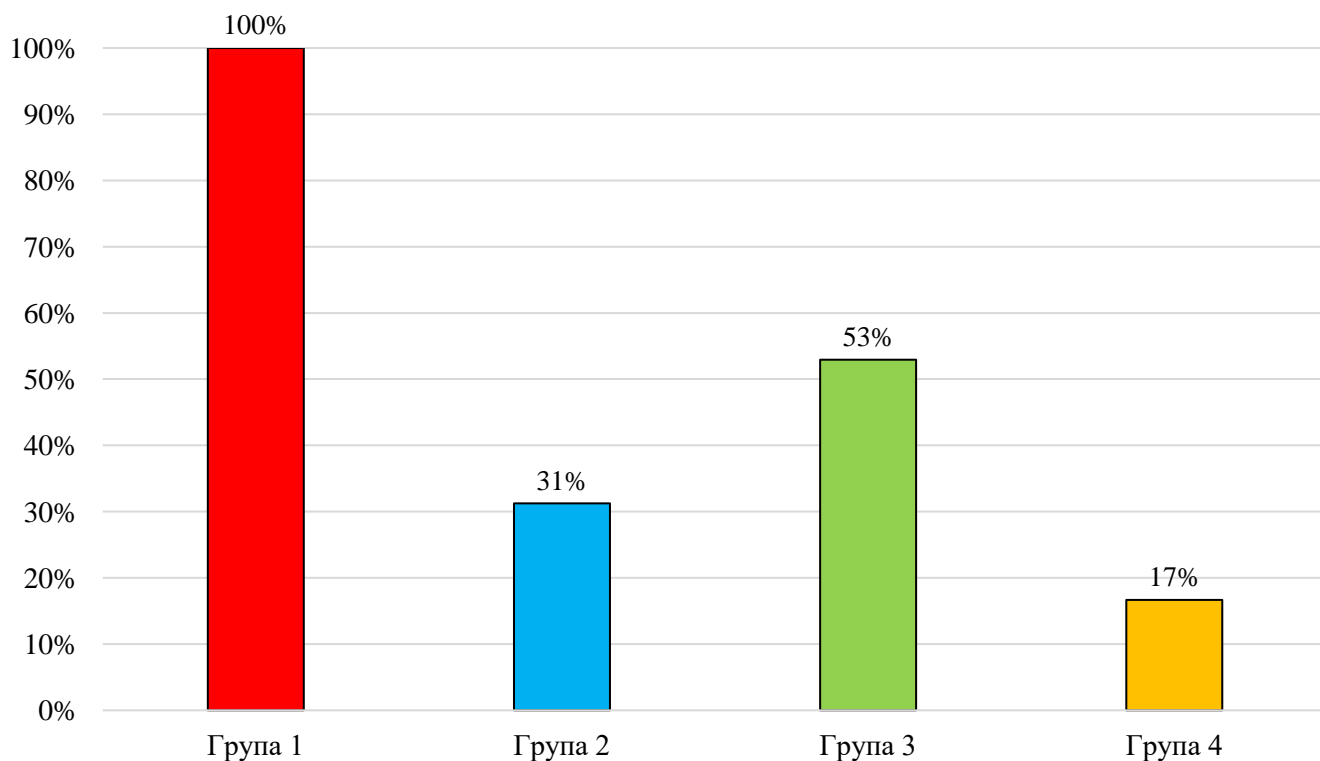
По-голямо клинично значение има високото САН. По време на систолата се осъществява връзка между камерната функция и съдовото русло. Най-често в литературата стойностите на САН се използват за граници на хипертоничната криза и необходимостта от медикаментозно лечение (*Gaujoux et al., 2016*).



Фигура 25 Максимални стойности на САН и ДАН.

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

Интраоперативната хипертония сме оценили и по индивидуализиран критерий, а именно повишаване на САН с 30% и повече от изходното, като резултатите са представени графично на Фигура 26. 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 персонализирания 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 26 Епизод на САН $\geq 30\%$ от изходното.

Впечатление прави, че при оценка на хипертонията интраоперативно по индивидуализирания 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 индивидуализирания подход (САН $\geq 30\%$ от изходното). Резултатите са представени в Таблица 15.

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

Таблица 15 Средна продължителност в минути на САН $\geq 30\%$ от изходното.

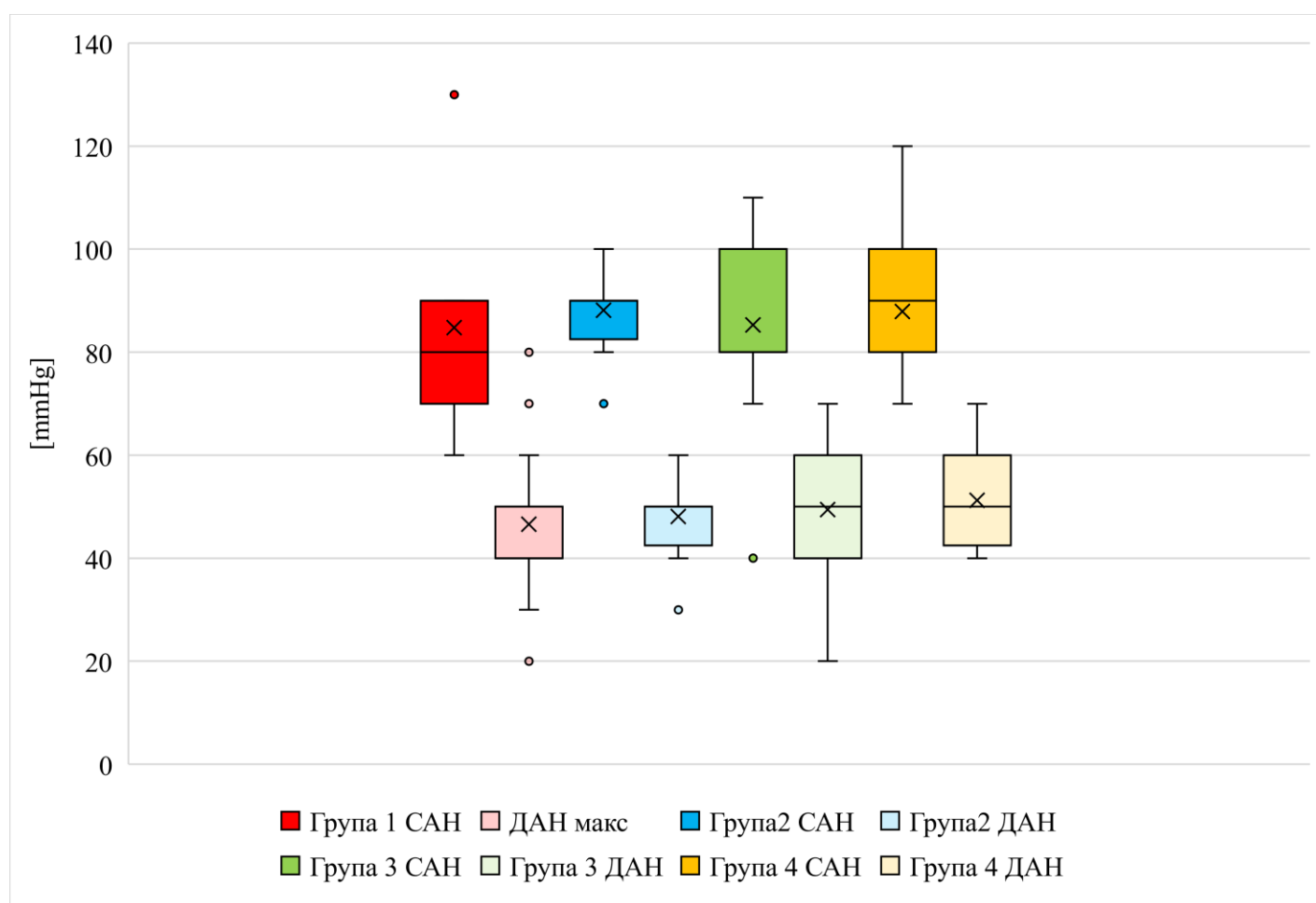
Средната измерена интраоперативно продължителност на хипертонията в Група 1 е 30 ± 15 min. За Група 2 тя е 6 ± 2 min, за Група 3 е $8,9 \pm 5$ min, а в Група 4 е 5 min.

Статистически значима е разликата само между Група 1 и останалите групи. Това е представено в Таблица 16.

	<i>Tukey HSD</i>	<i>Std. Error</i>	<i>p value</i>
Групи 1 – 2	24.00	5.78	0.00
Групи 1 – 3	21.11	4.65	0.00
Групи 1 – 4	25.00	6.32	0.00
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 16 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 27.

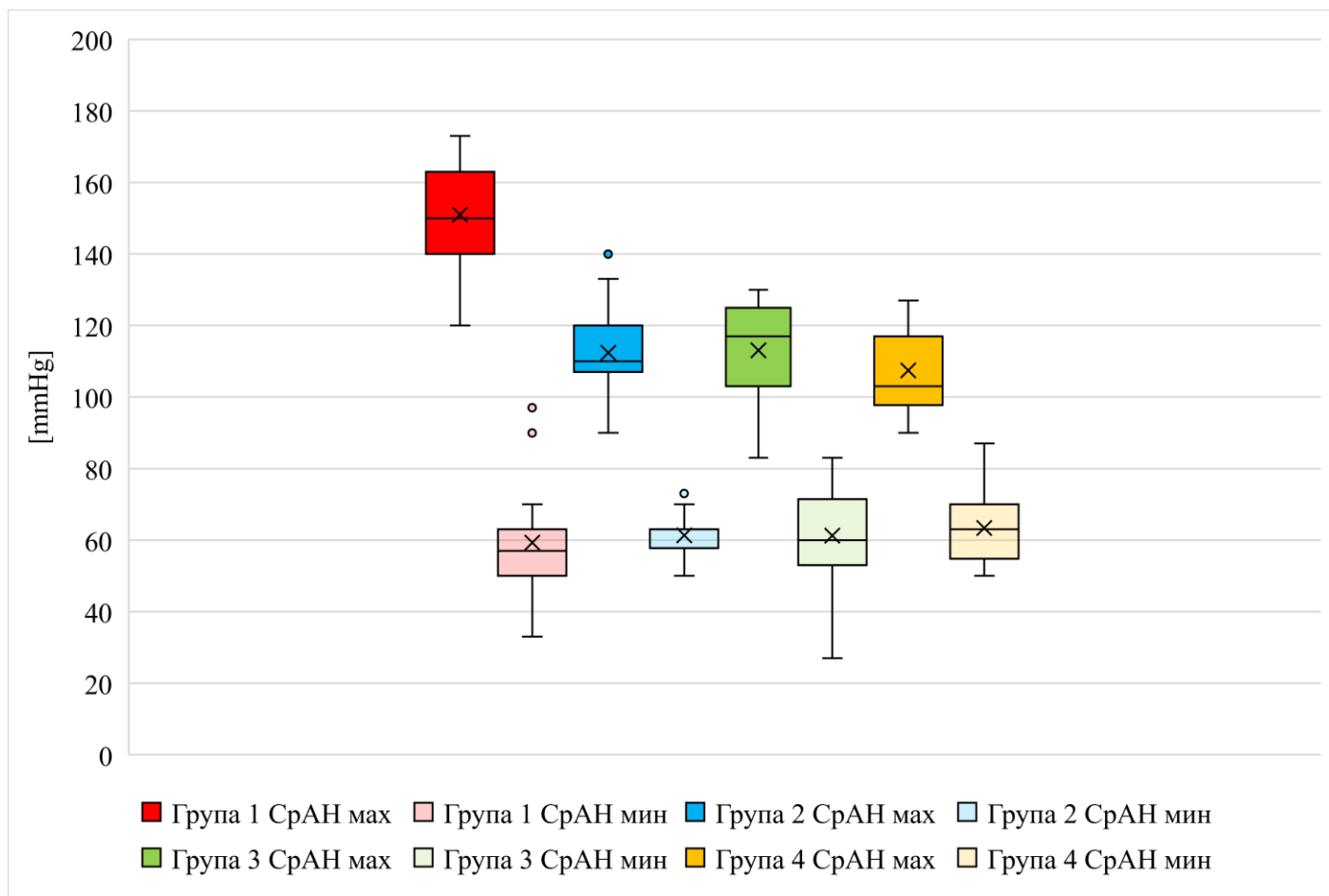


Фигура 27 Минимални стойности на САН и ДАН.

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 < 50mmHg. 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 28 са илюстрирани максимално и минимално измерените стойности за четирите групи.

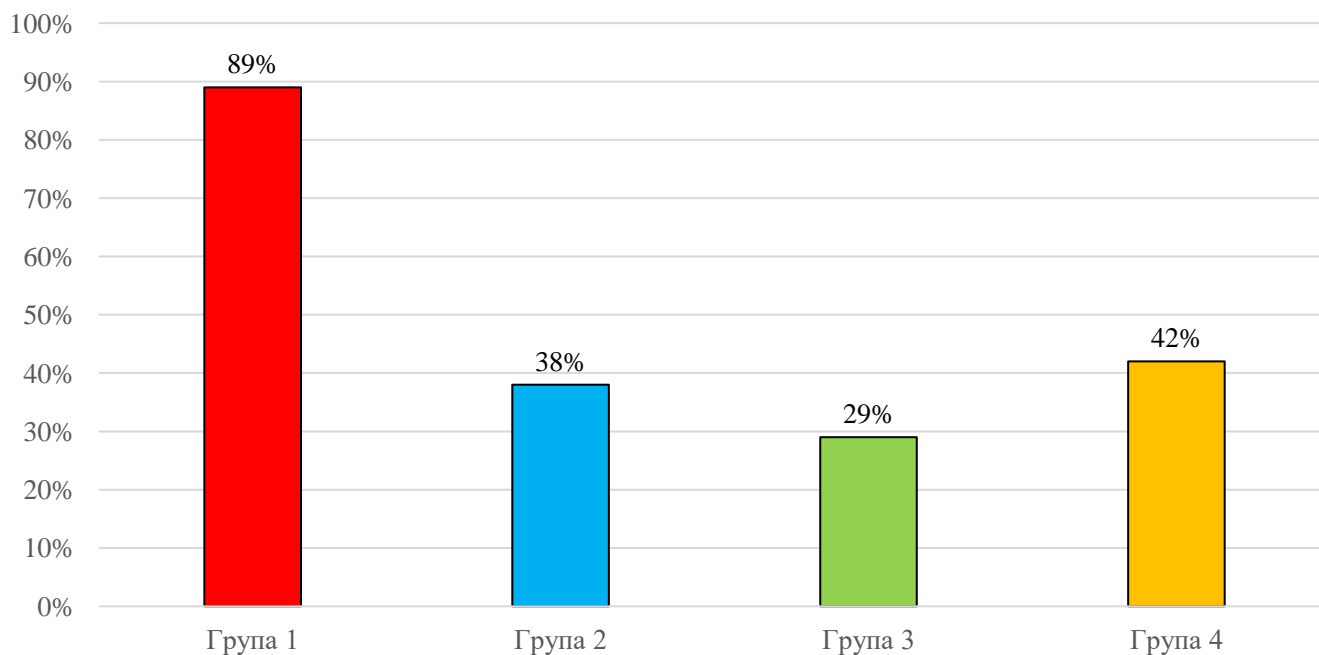


Фигура 28 Максимални и минимални стойности на СрАН.

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 29 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 29 Стойности на $SpO_2 \leq 30\%$ 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 SpO_2 , отчетено в Група 1 спрямо останалите три групи ($p < 0,001$). По-голяма клинична значимост имат обаче по-високите стойности на SpO_2 , отколкото на SpO_2 . От друга страна прави впечатление, че няма статистически значима разлика в минималните стойности на SpO_2 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 $SpO_2 \leq 65 \text{ mmHg}$ хипотония се отчита при 53-ма пациенти (70%) в сравнение с 38 (50%) при използването на спад на SpO_2 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 SpO_2 е било по-ниско с повече от 30% от изходното в минути (Таблица 17).

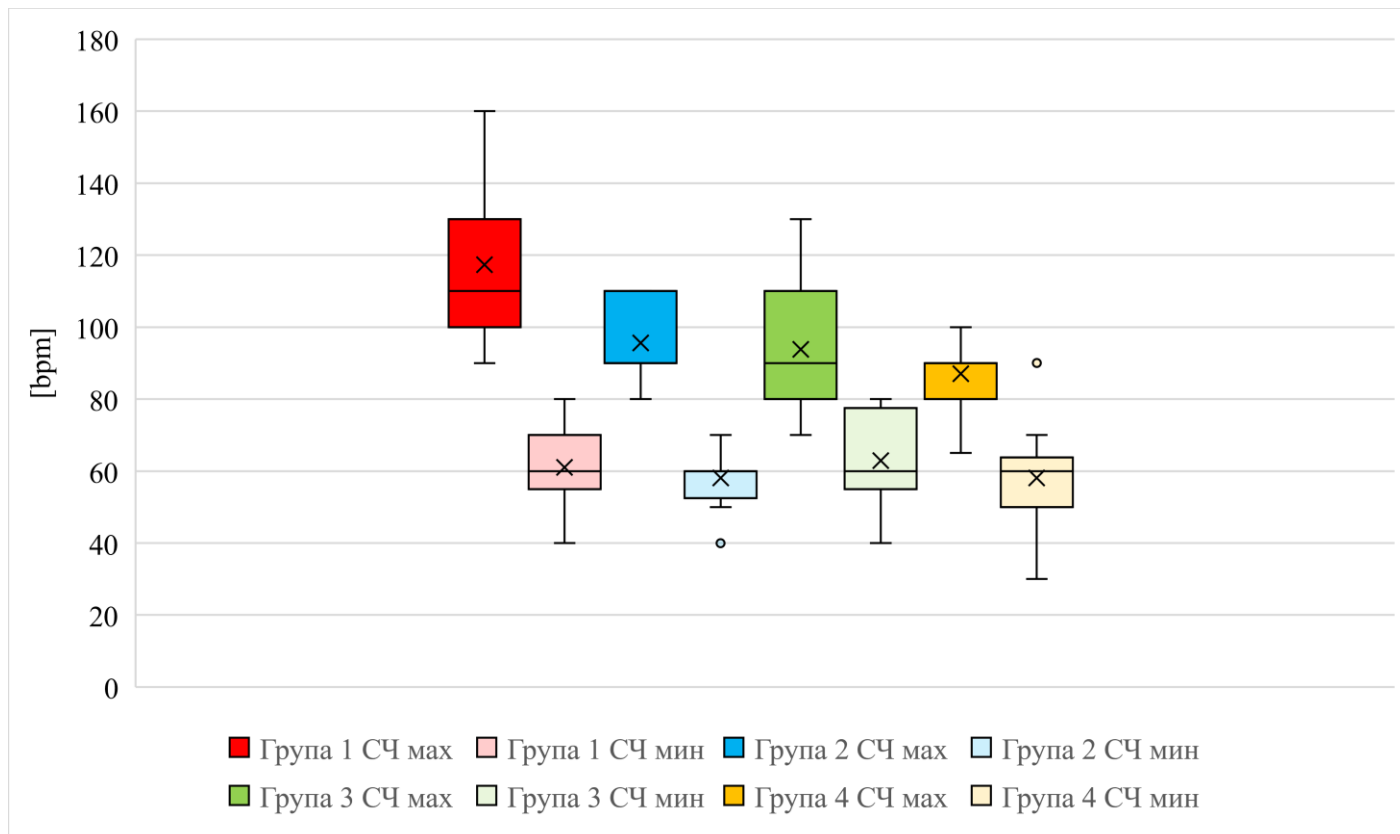
	<i>n</i>	<i>Mean</i>	<i>SD</i>	<i>Minimum</i>	<i>Maximum</i>
Група 1	17	14,41	11,83	5	50
Група 2	6	9,17	3,76	5	15
Група 3	5	6,00	2,24	5	10
Група 4	10	11,5	17,17	5	60
Общо	38	11,71	11,98	5	60

Таблица 17 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 30 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 30 Максимални и минимални стойности на СЧ.

Средната за Група 1 максимална СЧ в нашето проучване е 117 ± 20 bpm, за Група 2 е 96 ± 12 bpm, за Група 3 - 94 ± 18 bpm, а за Група 4 - 87 ± 8 bpm. Средната минимална СЧ за цялата извадка общо е 62 ± 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 18 сме представили честотата на регистрираните аритмии и миокардна исхемия интраоперативно.

При 14 ($73,7\%$) от пациентите в Група 1, в хода на адреналектомията, 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	0.000	2.546	0.467

Таблица 18 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-блокатор 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 ≥ 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-блокатор 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 феохромоцитом 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.

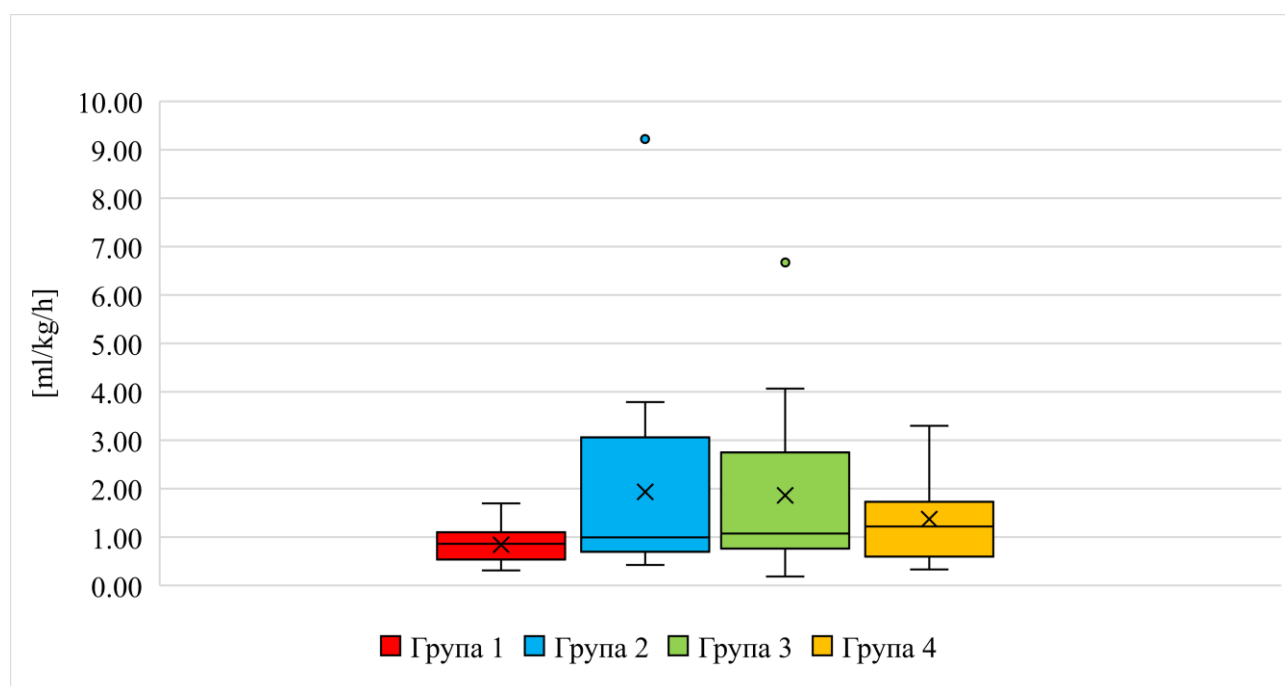
В нашето лечебно заведение за изследвания период не е проследявана часовата диуреза интраоперативно. В документацията е отчетено общото количество на диурезата от поставянето на уретралния катетър непосредствено след интубацията до постъпването в КАИЛ. За да бъдат сравними резултатите, както между отделните 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 19. Графично часовата диуреза при отделните групи е изобразена на Фигура 31.

		<i>N</i>	<i>Mean</i>	<i>SD</i>	<i>Min</i>	<i>Max</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 19 Интраоперативна диуреза.

Няма статистически значима разлика в отделената часова диуреза между пациентите в четирите групи ($p=0,084$). Въпреки това от Фигура 31 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 31 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 феохромоцитомии във връзка с различните анестетични техники. Те съобщават за средно количество на диурезата от $400 (150-1100) \text{ ml}$, 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 втресъдов 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 20.

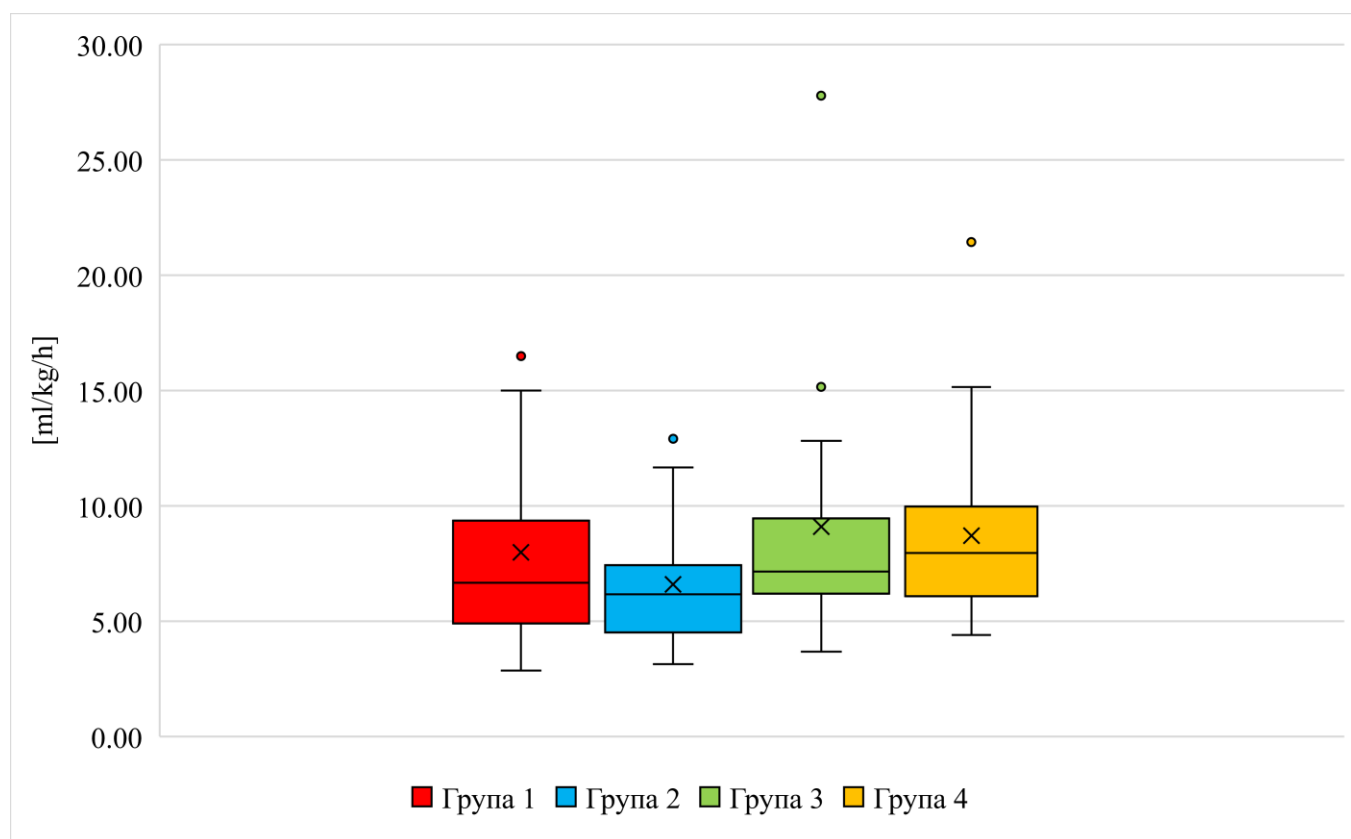
		<i>N</i>	<i>Mean</i>	<i>SD</i>	<i>SE</i>	<i>Min</i>	<i>Max</i>	<i>df</i>	<i>F</i>	<i>P value</i>
Общ обем кристалоиди [ml]	Група 1	19	2184	582,39	133,61	1000,00	3000			
	Група 2	16	1883	488,36	122,09	1000,00	2800			
	Група 3	17	2241	863,18	209,35	1000,00	4100			
	Група 4	24	2135	383,30	986,54	1500,00	3000			
	Общо	76	2118	613,32	703,53	1000,00	4100	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 20 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 32. Средният обем за цялата извадка е $2118 \pm 613 \text{ ml}$, а дозата е $8,16 \pm 4,19 \text{ ml/kg/h}$.

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.



Фигура 32 Обем на инфузираните кристалоиди.

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 ± 516 ml ($12,9 \pm 4,8$ ml/kg/h), а на тези с други хормонално активно тумори - 1550 ± 622 ml ($8,3 \pm 0,7$ ml/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 21.

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 в Таблица 22.

	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>Min</i>	0.00	0.00
<i>Max</i>	1000.00	4.51

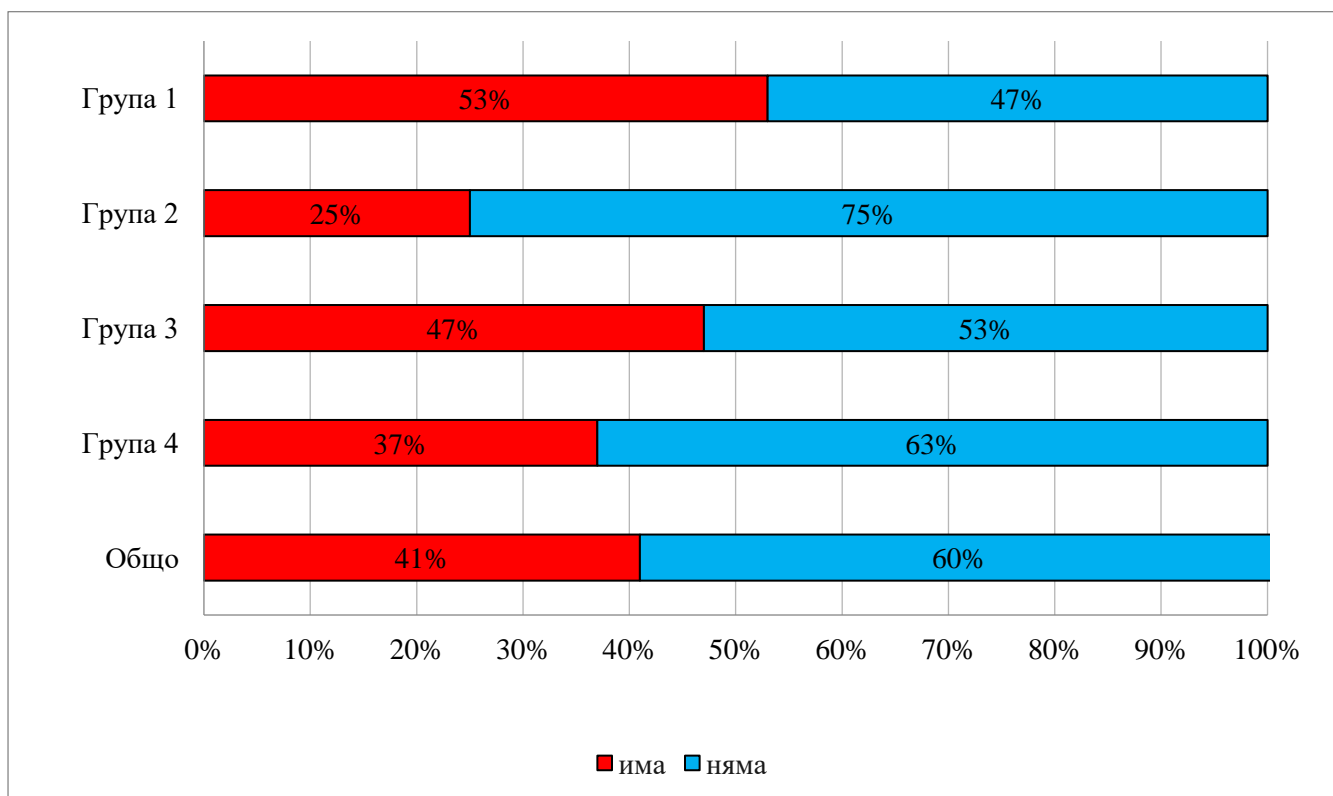
Таблица 21 Приложение на колоидни разтвори.

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

Таблица 22 Разпределение на пациентите според обема на приложените колоиди.

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

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 ± 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 333.



Фигура 33 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 волемичния 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 23.

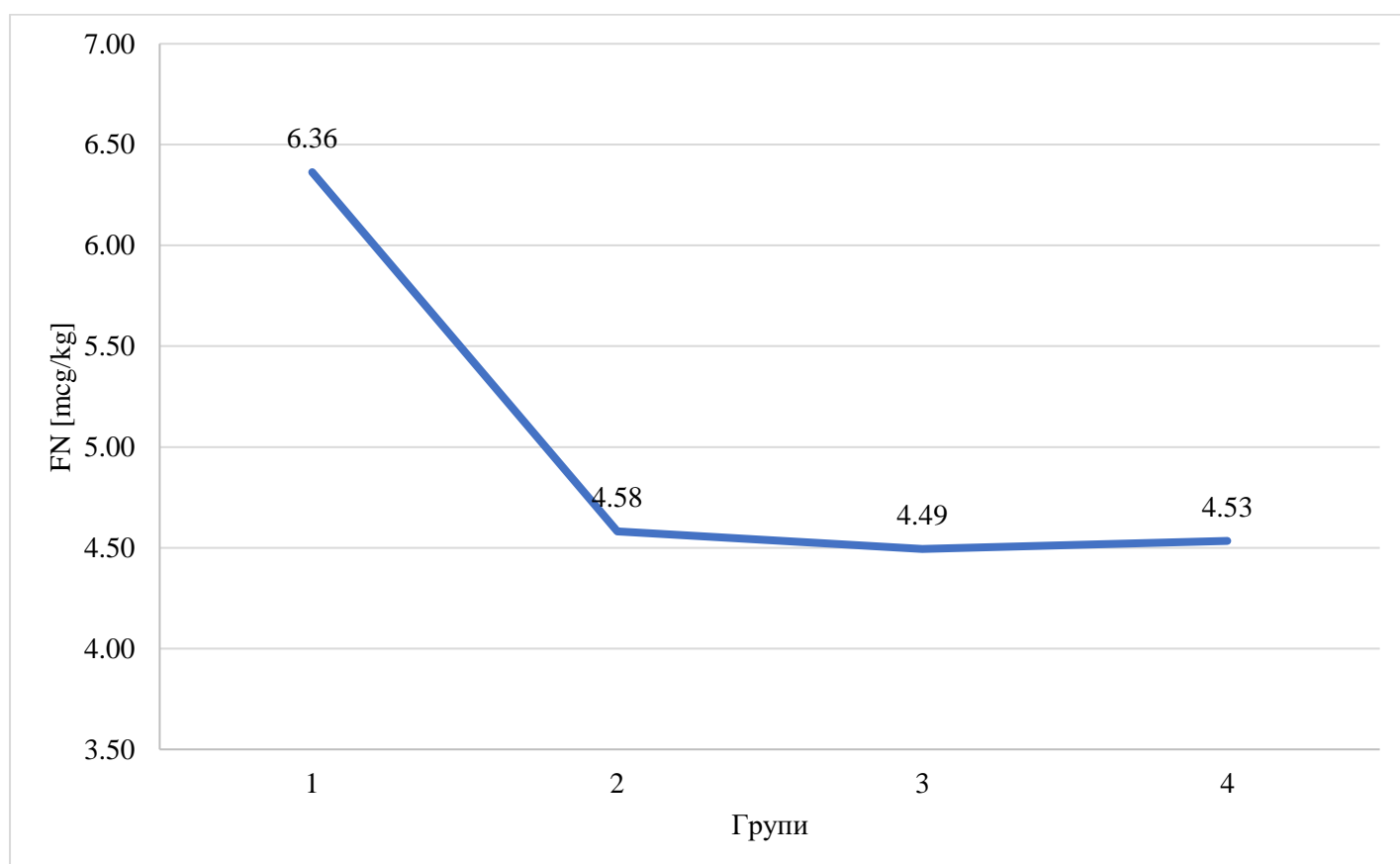
Най-висока е общата доза *Fentanyl* при пациентите в Група 1 – $453,95 \pm 50,18$ mcg и разликата с останалите три групи е статистически значима ($p < 0,05$). Опиатната консумация в другите три групи не се отличава статистически ($p > 0,05$), съответно: Група 2 – $368,75 \pm 104,68$ mcg; Група 3 – $330,88 \pm 107,36$ 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 34 ясно се вижда, че средната доза на Fentanyl на килограм при феохромоцитомите е значително по-висока от приложената в останалите три групи.

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

Таблица 23 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



Фигура 34 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.

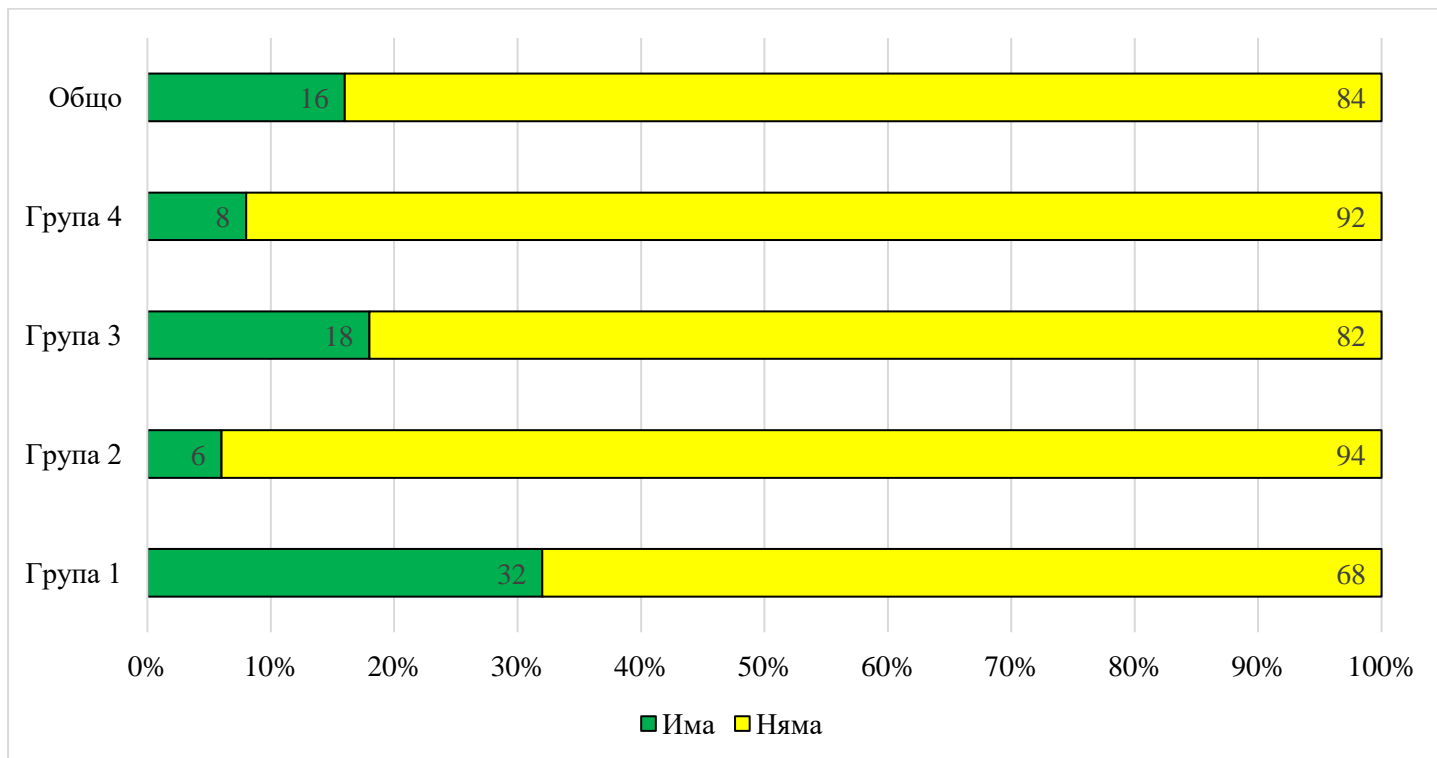
5. Епидурална аналгезия.

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 24 и онагледено на Фигура 35.

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

Таблица 24 Приложение на епидурална аналгезия.



Фигура 35 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 *Glyceril trinitrate* ($p = 0,017$) и времето, в което САН е било равно или над 200 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 *Glyceril 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 невроаксиална анестезия е $16,25 \pm 20,8 \text{ min}$, а при тези без е $3,91 \pm 5,07 \text{ min}$. 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 вазодилатори 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 прибегва до употребата на краткодействащи 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 25 Приложение на различни вазодилатори по групи е представена употребата на вазодилатори в нашата извадка.

	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>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 25 Приложение на различни вазодилататори 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).

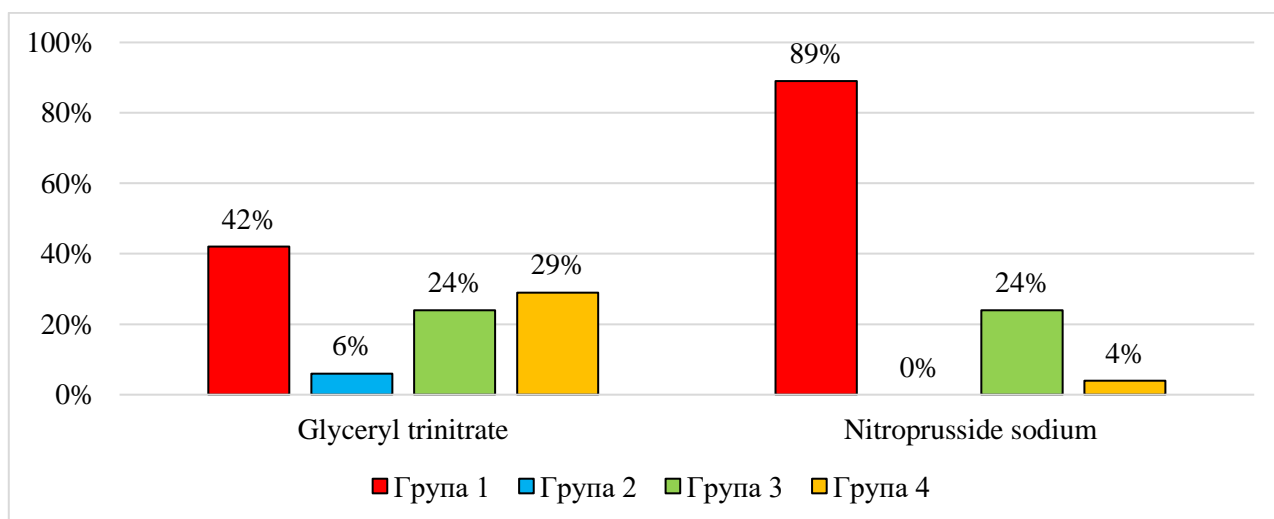
Nitroprusside sodium е приложен на 22 болни (29%) като за разлика от *Glyceryl trinitrate* има статистически значима разлика в честотата на употреба между групите (p<0,001). В Група 1 89% (n=17) от пациентите са получили медикамента, което е значително повече от Групи 3 и 4, в които са съответно 24% (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 36.

За контрол на хипертоничните епизоди при част от пациентите се е наложила употребата на повече от един медикамент. На Фигура 37 е представено графично разпределението на пациентите в цялата извадка според използваните медикаменти и комбинацията от тях.

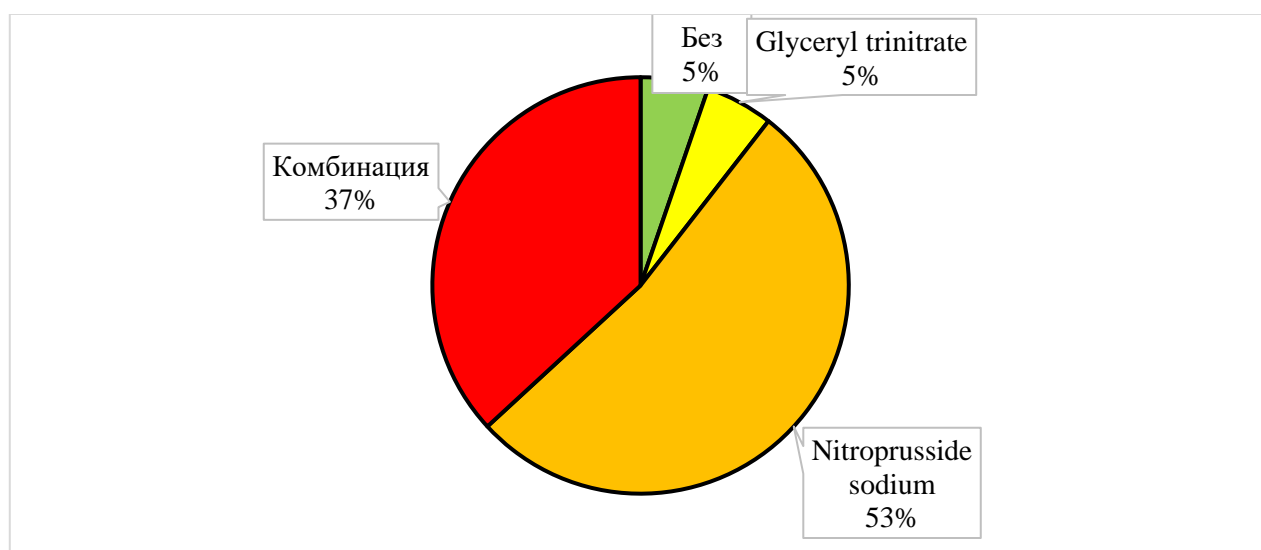
Ясно се вижда, че само при 5% (n=4) от пациентите няма използван допълнително антихипертензивен медикамент. При 5% (n=4) хипертонията е контролирана само с *Glyceryl trinitrate*, а при 53% (n=40) – само с *Nitroprusside sodium*. В 37% (n=28) от случаите се е наложила употребата и на двата медикамента. *Buitenwerf* и колектив изследват хемодинамичната стабилност при пациенти с феохромоцитом в зависимост от вида да предоперативно приемания алфа-блокери. В групата на приемалите неселективния *Phenoxuylbenzamine* 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 вазодилататора (*Buitenwerf et al., 2020*). Вида на лекарствените препарати не е коментиран.

Относно приложените антихипертензивни медикаменти интраоперативно в проучената от нас литература открихме информация само при адреналектомии за феохромоцитом. *Shao* и колектив в проучването си за влиянието на алфа-блокерите 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).



Фигура 36 Приложение на различни вазодилатори по групи.



Фигура 37 Разпределени на пациентите в проучването според приложената антихипертензивна терапия интраоперативно.

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 феохромоцитомы, 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 *Nitroprosside sodium*, което съответства и с нашите резултати.

7. Терапия на интраоперативната хипотония.

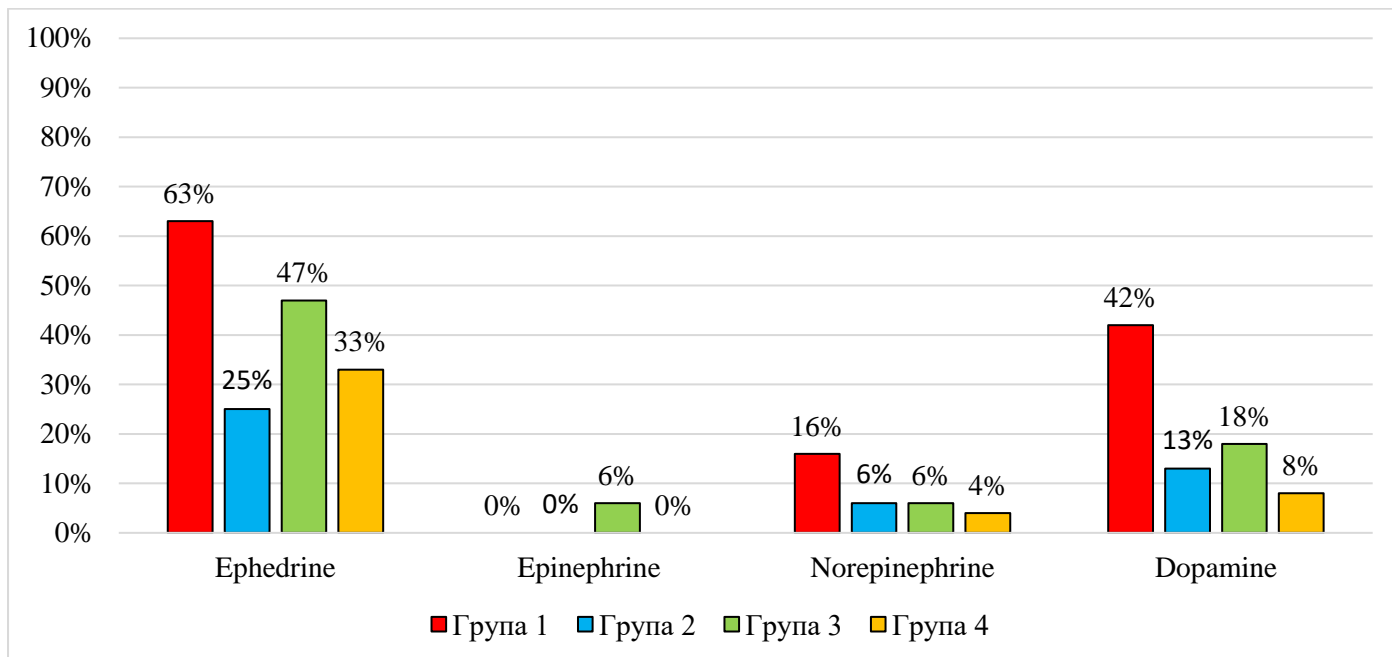
В случаите, при които възникналите епизоди на хипотония не са овладяни с промяна в дълбочината на анестезията или инфузионна терапия, са приложени симпатикомиметици. Данните за употребата им са представени в Таблица 26 и онагледени на Фигура 38.

	Група 1		Група 2		Група 3		Група 4		Общо		Kruskal-Wallis H	
	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 26 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 38 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 27.

<i>p value</i>	<i>Dopamine</i>	<i>Epinephrine</i>	<i>Norepinephrine</i>	<i>Ephedrine</i>
Групи 1 – 2	0,058	-	0,370	0,027
Групи 1 – 3	0,109	0,472	0,345	0,263
Групи 1 – 4	0,027	-	0,220	0,05
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 27 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 феохромоцитомии.

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 28 .

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).

	Група 1		Група 2		Група 3		Група 4		Общо		<i>Kruskal-Wallis H</i>	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	Test	p value
<i>Metoprolol</i>	7	37	1	6	2	12	0	0	10	13	13.481	0.004
<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	0.012
<i>Magnesium sulfat</i>	8	42	3	19	0	0	1	4	12	16	15.422	0.001

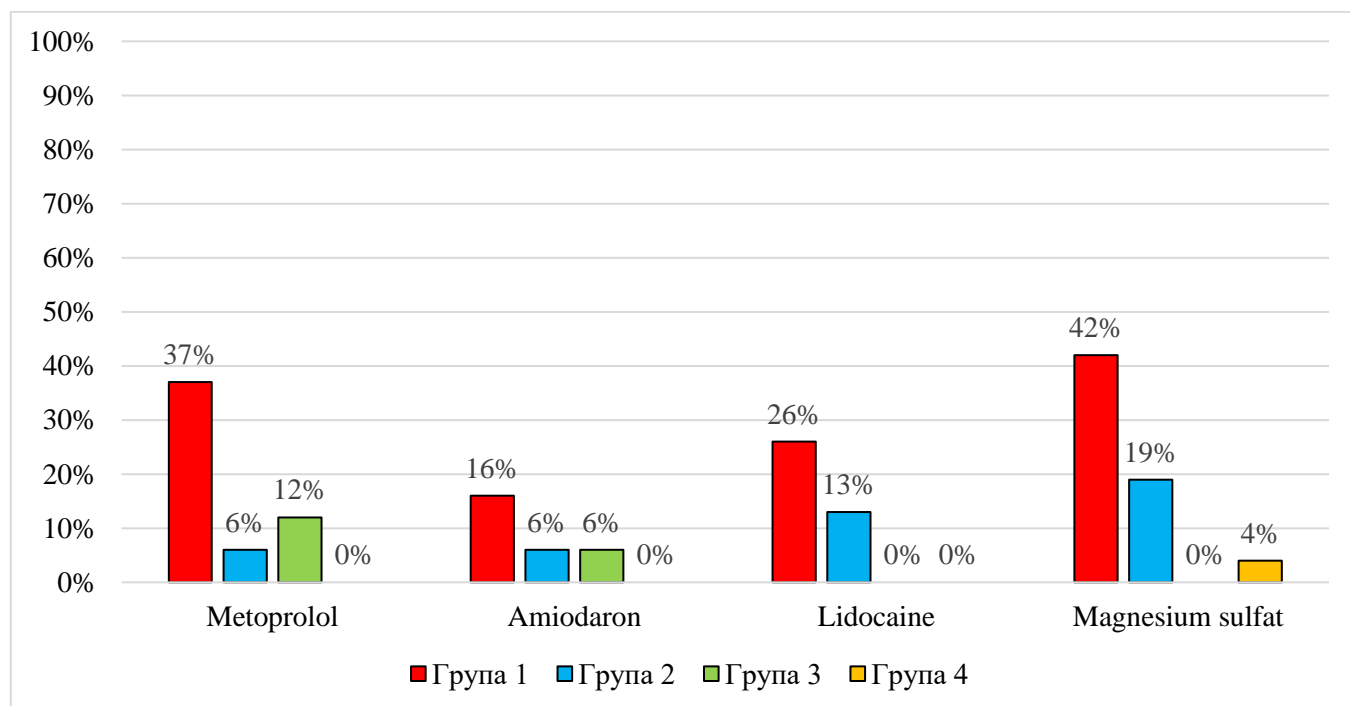
Таблица 28 Приложение на антиаритмици по групи.

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 39.



Фигура 39 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-блокери 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-блокери до постигане на адекватна алфа-блокада (Domí 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 практически 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% ($n=19$) премедикирани 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 картехоламинова 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 средите стойности на хемодинамичните показатели в различните етапи от анестезията и хирургичното лечение прави впечатление общо пониските стойности, публикувани от другите научни групи. Причините за общо пониските 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 ($СрАН \geq 30\%$ от изходното) откриваме епизоди при 49% ($n=37$) от всички пациенти в извадката, а по абсолютен ($СрАН \geq 160 \text{ mmHg}$) – 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 СрАН над 200 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 опиевидни 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 вазодилататори. Относително честата употреба на *Glycerol 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.

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 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*.

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.

V. 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.

VI. 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.

VII. 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
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>

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!