

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA
IP UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ
ȘI FARMACIE „NICOLAE TESTEMIȚANU”

Cu titlu de manuscris

C.Z.U.: 616-089.5-031.81-06:616.12-008(043.2)

FEGHIU IULIANA

EVALUAREA MODIFICĂRILOR VEGETATIVE CARDIACE
DUPĂ ADMINISTRAREA INTRAVENOASĂ A
ANESTEZICELOR ÎN CADRUL INDUCȚIEI ANESTEZIEI
GENERALE

321.19 – ANESTEZIOLOGIE ȘI TERAPIE INTENSIVĂ

Rezumatul tezei de doctor în științe medicale

CHIȘINĂU, 2022

Teza a fost elaborată la Catedra de anesteziologie și reanimatologie nr. 1 „Valeriu Ghereg” a IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova.

Conducător științific:

Șandru Serghei, doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar

Consultant științific:

Todiraș Mihail, doctor habilitat în științe medicale, conferențiar cercetător

Referenți oficiali:

Vatamanu Eleonora, doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar, IMSP Institutul de Cardiologie.

Guțu-Bahov Cornelia, doctor în științe medicale, conferențiar universitar, IMPS SCM “Sfânta Treime”.

Componenta consiliului științific specializat:

Cojocar Victor, președinte, doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar

Cornogolub Alexandru, secretar științific, doctor în științe medicale, conferențiar universitar

Befi Adrian, membru, doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar

Vovc Victor, membru, doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar

Boleac Diana, membru, doctor în științe medicale

Grivenco Aliona, membru, doctor în științe medicale

Susținerea va avea loc la 6 aprilie 2022, ora 14:00, în ședința Consiliului științific specializat D 321.19-21-50 Anesteziologie și terapie intensivă, din cadrul IP USMF „Nicolae Testemițanu” (bd. Ștefan cel Mare și Sfânt, 165, Chișinău, Republica Moldova, MD-2004, sala de ședințe 205).

Teza de doctor și rezumatul pot fi consultate la biblioteca științifică a IP USMF „Nicolae Testemițanu” și pe pagina web a ANACEC (www.cnaa.md., www.anacip.md).

Rezumatul a fost expediat la 4.03.2022.

Secretar științific al Consiliului științific specializat,

Cornogolub Alexandru, doctor în științe medicale, conferențiar universitar _____

Conducător științific,

Șandru Serghei, doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar _____

Consultant științific,

Todiraș Mihail, doctor habilitat în științe medicale,
conferențiar cercetător _____

Autor

Feghiu Iuliana _____

CUPRINS

REPERELE CONCEPTUALE ALE CERCETĂRII.....	4
1. MATERIALE ȘI METODE DE CERCETARE	7
1.1. Caracteristica generală a studiului: etapele, designul și asistența anestezică	7
1.2. Instrumente de examinare și parametrii clinici înregistrați.....	9
1.3. Analiza statistică a datelor	11
1.4. Descrierea materialului clinic.....	12
2. ANALIZA EVOLUȚIEI TONUSULUI CARDIAC VEGETATIV ȘI A MODIFICĂRILOR HEMODINAMICE ASOCIATE ÎN TIMPUL INDUCȚIEI INTRAVENOASE ȘI INTUBAȚIEI ENDOTRAHEALE ÎN CURSUL ANESTEZIEI GENERALE.....	13
2.1. Analiza evoluției tonusului cardiac vegetativ și a modificărilor hemodinamice asociate inducției anesteziei generale și intubației endotraheale după administrarea soluției de midazolam și fentanyl.....	13
2.2. Analiza evoluției tonusului cardiac vegetativ și a modificărilor hemodinamice asociate inducției anesteziei generale și intubației endotraheale după administrarea soluției de propofol și fentanyl.....	16
2.3. Analiza evoluției tonusului cardiac vegetativ și a modificărilor hemodinamice asociate inducției anesteziei generale și intubației endotraheale după administrarea soluției de tiopental și fentanyl.....	20
CONCLUZII GENERALE ȘI RECOMANDĂRI PRACTICE	24
LISTA PUBLICAȚIILOR LA TEMA TEZEI	26
ADNOTARE	28
ANNOTATION.....	29
АННОТАЦИЯ	30
BIBLIOGRAFIE.....	31
LISTA ABREVIERILOR.....	34

REPERELE CONCEPTUALE ALE CERCETĂRII

Actualitatea și importanța subiectului cercetat. Anestezia generală are potențial de a induce modificări fiziologice care pot contribui la morbiditate sau mortalitate. Astfel, anestezia este privită drept un act medical cu risc crescut. Totuși, mai multe studii și meta-analize realizate recent au semnalat o reducere a frecvenței complicațiilor legate de anestezie. Această descreștere poate fi datorată îmbunătățirii metodelor de monitorizare intraanestezică și adoptării pe larg a protocoalelor care asigură siguranța pacientului în sala de operație [1 - 4].

Cu toate acestea, frecvența complicațiilor legate de anestezie rămâne controversială iar diferite studii oferă date diferite. Aceste diferențe se datorează metodologiilor diferite de interpretare (mai ales a duratei perioadei perioperatorii), dar și analizei diferitor populații chirurgicale de pacienți. Cele mai multe dintre aceste studii clinice se referă la morbiditatea și mortalitatea perioperatorie, care este definită diferit. Wrangles P. et al. (2016) și Karen S. et al. (2017) analizează evenimentele nefaste legate de actul anestezic în timpul anesteziei și primele 12 ore după aceasta, alții definesc etapa postanestezică primele 24 ore după anestezie, 2-3 zile sau chiar 7 zile post-anestezie [1, 2]. Chu Lior G. et al. (2018) și Hohn A. et al.(2018) au analizat morbiditatea și mortalitatea legată de anestezie, dar au exclus completamente din analiză pacienții cu risc anestezic mare (ASA III - IV), pacienții pediatrici, sau nu au inclus în analiză pacienții care au beneficiat de anestezie pentru chirurgie cardiovasculară. Analiza comparativă a acestor studii privind morbiditatea și mortalitatea legată de anestezie este greu de realizat, astfel că este aproape imposibil de a constata anumite tendințe în ceea ce privește siguranța anesteziei [2, 4, 5].

Într-un alt studiu observațional [4], s-au analizat complicațiile perioperatorii timp de 10 ani (2007 - 2017) la 152,513 pacienți care au beneficiat de anestezie, incidența stopului cardiac în primele 24 ore după anestezie a fost 6,8/10,000. Din cei 238 de pacienți care au suferit stop cardiac, la 104 acesta s-a dezvoltat în primele 24 ore după anestezie. Doar 15 pacienți au fost mai în vârstă de 75 ani, 40 pacienți aveau ASA III - IV iar 25 pacienți au fost cu insuficiență cardiacă NYHA III - IV. Evenimentele cardiace nefavorabile (hipertensiune arterială, hipotensiune arterială, tahicardie, bradicardie, aritmii cardiace) au fost factorii majori care au contribuit la dezvoltarea stopului cardiac în 36.4% cazuri. Conform datelor publicate în Journal of European Anesthesiology (2018), incidența stopului cardiac perioperator este de 5,8/10,000 anesteziei [95% ÎI 4,7 - 7,0) [5]. Acest studiu clinic observațional a fost realizat într-un spital universitar și a inclus analiza complicațiilor legate de anestezie pe o perioadă de 6 ani (2007 - 2012). În cursul a 169500 de anestezii s-au înregistrat 318 incidente cardiovasculare dintre care 99 au fost stopuri cardiace. Incidența stopurilor cardiace legate nemijlocit de anestezie a fost de 0,7/10000 (95% ÎI

0,3 – 1,1). Riscul anestezic ASA III sau IV, cardiomiopatia preexistentă și intervențiile chirurgicale urgente au fost printre factorii favorizanți ai stopului cardiac în acest studiu observational.

Unele studii clinice au demonstrat că, prevalența complicațiilor cardiovasculare legate de anestezie, inclusiv stopul cardiac, se datorează în mare parte scăderii frecvenței complicațiilor respiratorii [2, 3]. Aceasta se datorește implementării pe larg în sălile de operație dar și în unitățile postanestezice a capnografelor, pulsoximetrelor, alarmelor ce permit semnalizarea hipercapniei sau hipoxemiei. Toate acestea sunt utile pentru a preveni complicațiile respiratorii nu și cele cardiovasculare în timpul anesteziei dar și în perioada postanestezică. Riscul de complicații cardiovasculare, inclusiv stop cardiac intraanestezic, este mai mare la pacienții vârstnici, pacienții cu diabet zaharat, pacienții hipertensivi și cu boală coronariană. Aceștea sunt cei mai vulnerabili și pot dezvolta evenimente cardiovasculare intra-operatorii precum ar fi hipotensiunea severă, infarct miocardic, aritmii cardiace fatale [5]. Dacă ar fi să ne referim la tipul de anestezie, atunci câțiva autori au remarcat faptul că, anestezia generală s-a asociat cu o frecvență mai mare a complicațiilor cardiovasculare decât anestezia neuraxială. Cea mai mare incidență a complicațiilor cardiovasculare intraanestezice și post-operatorii imediate au fost în chirurgia cardiacă, urmată de cea toracică, vasculară, gastroenterologică, pediatrică și ortopedică [5].

Astfel, pentru a reduce incidența complicațiilor cardiovasculare legate de actul anestezic sunt necesare tehnici suplimentare de evaluare a statutului sistemului cardiovascular al pacienților atât în perioada preoperatorie, cât și perioperatorie. În acest context nu este de neglijat rolul sistemului nervos vegetativ, care guvernează activitatea cordului iar anestezia generală, la fel ca și cea neuraxială, are un efect marcat asupra tonusului cardiac simpatic-parasimpatic [6, 7]. Modificările balanței vegetative cardiace intraanestezice și în perioada postanestezică sunt responsabile de dezvoltarea instabilității hemodinamice perioperatorii. Acestea sunt cu risc sporit în cazul pacienților cu dereglări autonome cardiace [8, 9].

La moment încă nu sunt metode clinice standardizate pentru a evalua statutul cardiovascular autonom al pacienților preanestezic, intraanestezic, dar și postanestezic. Informație privitor la tonusul cardiac simpatic-parasimpatic, medicul anestezist o are doar din analiza presiunii arteriale sau a frecvenței cardiace la pacient [10, 11, 12].

Testele tradiționale Ewing (raportul Valsalva, frecvența cardiacă ortostatică, variația frecvenței cardiace la respirația profundă, variația tensională ortostatică, variația tensională la efort izometric), care au fost adaptate și folosite larg pentru analiza disfuncției cardiace autonome la pacientul diabetic, ar fi utile pentru analiza tonusului cardiovascular simpatic-

parasimpatic în timpul evaluării preanestezice, însă nicidecum nu pot fi utilizate și în timpul anesteziei sau după aceasta așa cum necesită cooperarea pacientului. Tot mai multe studii clinice au confirmat faptul că, testele tradiționale Ewing pot fi înlocuite cu analiza variabilității ritmului cardiac (VRC). La moment sunt disponibile echipamente moderne care permit evaluarea și analiza VRC [10 - 13].

VRC reprezintă fenomenul fiziologic de variație a intervalului RR pe electrocardiogramă. Este o metodă non-invazivă și ușor de aplicat și deja există numeroase studii clinice care au confirmat utilitatea metodei pentru a interpreta modificările tonusului cardiac vegetativ în diferite domenii clinice, inclusiv anestezie și terapie intensivă [14 - 16].

Scopul studiului. Analiza evoluției tonusului cardiac vegetativ și a modificărilor hemodinamice asociate inducției anesteziei generale și intubației endotraheale, cu agenți intravenoși.

Obiectivele studiului:

1. Evaluarea modificărilor tonusului cardiac vegetativ în timpul inducției intravenoase a anesteziei generale cu tiopental, midazolam sau propofol;
2. Determinarea relației dintre tonusul cardiac vegetativ și modificarea tensiunii arteriale și frecvenței contracțiilor cardiace la inducția intravenoasă în cadrul anesteziei generale;
3. Aprecierea riscului de dezvoltare a hipertensiunii arteriale, hipotensiunii arteriale, modificărilor ritmului cardiac în timpul inducției intravenoase a anesteziei generale în dependență de tonusul cardiac vegetativ preanestezic la pacient;
4. Aprecierea riscului de apariție a aritmiilor cardiace ectopice în timpul inducției intravenoase a anesteziei generale și evaluarea posibilității de dezvoltare a acestora în dependență de tonusul cardiac vegetativ preanestezic la pacient.

Ipoteza de cercetare:

Administrarea agenților pentru inducția anesteziei generale și intubația endotraheală induc modificări ale tonusului cardiac vegetativ simpatic și parasimpatic, care sunt reflectate prin modificări ale tensiunii arteriale sistemice și a ritmului cardiac la pacient. Parasimpaticotonia cardiacă sau simpaticotonia cardiacă preexistentă poate fi un factor de risc pentru instabilitatea hemodinamică în timpul inducției anesteziei generale cu agenți de inducție intravenoși și pot fi priviți drept factori predictibili pentru dezvoltarea hipertensiunii arteriale sistemice, hipotensiunii arteriale sistemice, tahicardiei sinusale, bradicardiei sinusale sau aritmiilor cardiace ectopice.

Metodologia cercetării științifice. În studiu au fost analizate rezultatele cercetării prin prismă teoretico-științifică, în conformitate cu scopul și obiectivele propuse. În vederea realizării sarcinilor trasate, cercetarea a presupus formarea a trei eșantioane de pacienți, cu respectarea riguroasă a criteriilor de includere și de excludere, la care a fost apreciat tonusul cardiac vegetativ preanestezic dar și în timpul inducției anesteziei generale cu midazolam, propofol sau tiopental. Este un studiu prospectiv randomizat realizat în perioada 2014 - 2017. Metoda de analiză a tonusului cardiac vegetativ cu ECG Holter s-a bazat pe metodologia recomandată de Task Force, care permite determinarea tonusului cardiac vegetativ la interval de 5 minute, recomandat în anesteziologie [17]. Analiza datelor a fost realizată prin funcțiile și modulele programelor GraphPad Prism versiunea 8.0.

1. MATERIALE ȘI METODE DE CERCETARE

1.1. Caracteristica generală a studiului: etapele, designul și asistența anestezică

Studiu clinic de tip prospectiv, randomizat (prin tablele), deschis, conceput pentru a evalua modificările tonusului cardiac autonom prin prisma VRC în timpul inducției intravenoase a anesteziei generale. Studiul s-a realizat în perioada iunie 2014 – august 2017 la Catedra de anesteziologie și reanimatologie nr. 1 „Valeriu Ghereg” (baza clinică de anestezie și terapie intensivă a Institutului de Medicină Urgentă din Chișinău).

Eșantionul de studiu a cuprins 141 pacienți, care au fost divizați în 3 grupe în dependență de agentul anestezic utilizat pentru inducția anesteziei generale (tiopental de sodiu, propofol sau midazolam).

Criteriile de includere în studiu au fost:

- pacient adult, care a beneficiat de intervenții chirurgicale cu anestezie generală cu midazolam, propofol sau tiopental de sodiu, combinat cu fentanyl;
- vârsta ≥ 18 ani și mai mica de ≤ 60 ani (pentru a exclude modificările fiziologice ale VRC care sunt mai exprimate după 60 ani);
- semnarea acordului scris de înrolare în studiu;
- ASA I - II;
- intervenții chirurgicale în care aria operată nu interfera cu electrozii plasați pentru înregistrarea continuă a ECG Holter;
- ritm sinusal pe electrocardiogramă în perioada preoperatorie;
- prezența pe traseul ECG Holter, în oricare din etapele de studiu, a aritmiilor cardiace ectopice până la 20%;
- BMI ≤ 30 (pentru a exclude influința masei corporale excesive asupra VRC)

- Cetatenii Republicii Moldova.

Criteriile de excludere din studiu au fost:

- refuzul pacientului de a participa în studiu;
- prezența bolilor care se asociază cu modificarea tonusului cardiac vegetativ (boli cardiovasculare, boli endocrine, boli neurologice);
- administrarea cronică a medicamentelor care pot interfera cu tonusul cardiac vegetativ
- (β -adrenoblocante, β -adrenomimetice, inhibitori ai enzimei de conversie, sedative, anticonvulsivante, anxiolitice, glucocorticoizi, tiroxină);
- pe traseul ECG Holter mai mult de 20% artefacte;
- pe traseul ECG Holter mai mult de 20% aritmii cardiace ectopice în oricare din etapele studiului;
- intervenții chirurgicale în care aria operată interferează cu electrozii ECG Holter;
- BMI \geq 30 (obezitate).

Studiul a cuprins primele 20 - 30 minute în sala de operație, perioada în care la subiecți s-a înregistrat cu analizatorul Holter ECG continuu. Pentru aceasta pe toracele și abdomenul pacienților s-au amplasat 10 electrozi care s-au conectat la dispozitivul ECG Holter TLC 5000 (Contec USA). Metodologia nu diferă semnificativ de procedura de înregistrare a ECG.

Pentru înregistrarea corectă a VRC prin metodologia ECG Holter pacientul s-a plasat în decubit dorsal, cu toracele și membrele descoperite. Înregistrarea ECG Holter s-a realizat la temperatura de confort (20 - 22°C), evitându-se temperaturile scăzute (determină frison cu contracții musculare) sau temperaturile ridicate (transpirația determină modificări de conductibilitate prin piele), care pot produce erori de înregistrare a potențialelor electrice a cordului. Plasarea electrozilor este precedată de degresarea cu alcool a pielii, iar în scopul măririi conductibilității electrice s-a folosit un gel special care asigură adeziunea electrozilor

Pentru înregistrarea modificărilor hemodinamice (TAs, TAd, TAM) pe brațul pacientului s-a amplasat o manjetă care a permis măsurarea neinvazivă, la intervalul de 1 minut al presiunii arteriale în primele 20 - 30 minute ale inducției în anestezie. Pentru înregistrarea pulsului s-a utilizat pulsoximetrul. Oxigenoterapia s-a realizat prin masca facială prin care s-a administrat un FiO₂ standard de 0,8 - 0,9 pe parcursul studiului.

Inducția anestezică s-a realizat cu trei agenți de inducție: propofol 2,5 mg/kg (eșantionul P), midazolam 0,2 - 0,3 mg/kg (eșantionul M) și tiopental de sodiu 5,0 - 6,0 mg/kg (eșantionul T), fiecare combinat cu fentanyl. Intubația oro-traheală sau nazotraheală s-a efectuat după administrarea miorelaxantului atracurium în doze 0,5 mg/kg. După intubația oro-traheală sau nazotraheală înregistrarea ECG Holter a continuat 5 - 6 minute, timp în care parametrii

ventilatorii au fost standardizați astfel încât ventilatorul să asigure pacientului un FiO_2 de 0,8 – 0,9; s-a asigurat o frecvență respiratorie astfel ca valoarea țintă a $EtCO_2$ să fie în limitele 35 - 40 mmHg; volumul curent de 7,0 - 8,0 ml/kg. Analiza modificărilor tonusului cardiac vegetativ și a modificărilor asociate ale TAs, TAd, TAM și FCC a fost realizată în 4 timpi: T1 – etapa preanestezică, T2 – premedicația cu fentanyl 0,1 mkg/kg, T3 – inducția intravenoasă a anesteziei generale cu midazolam, propofol sau tiopental și T4 – laringoscopia cu intubația endotraheală (Fig. 1.1).

1.2. Instrumente de examinare și parametrii clinici înregistrați

Analiza spectrală sau de frecvență a VRC presupune compartimentarea perioadelor de intervale examinate (cantitatea intervalelor într-o anumită perioadă de timp) cu ajutorul transformării rapide Fourier și/sau analizei de tip autoregresiv a spectrelor de frecvență cu diferită intensitate. În cazul analizei spectrale se analizează inițial diferite fragmente de timp prestabilite (de la 2,5 până la 15 min.). Clasic, se utilizează fragmente a câte 5 minute (short-term) sau perioade de 24h (long-term). În rezultatul analizei înscrisurilor Holter, după o redactare minuțioasă a principalelor evenimente ECG, în mod automat au fost primiți următorii indicatori ai frecvenței ritmului sinusal pe perioada analizată:

- frecvența contracțiilor cardiace (FCC), media pentru fiecare din cele 4 etape ale studiului;
- tipul, frecvența, momentul apariției și durata aritmiilor cardiace înregistrate pe perioada studiului;

Analiza spectrală a VRC efectuată pe parcursul celor 4 timpi ai studiului a vizat înregistrarea parametrilor VRC în conformitate cu recomandările Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology [17] (Tab. 1.1.).

Tab. 1.1. Parametrii VRC înregistrați în studiu și interpretarea lor fiziologică [17]

Parametrul VRC	Unități de măsură	Frecvența spectrală (Hz)	Valori de referință	Interpretarea fiziologică
TP (total power)	ms ²	0,04 – 0,4	3466,0±1018,0	Reflectă toate influențele vegetative simpatice și parasimpatice asupra cordului care mediază fenomenul de VRC.
LFun	Unități normalizate	-	54,0±4,0	Indice al tonusului cardiac simpatic și influențelor baroreceptorii asupra cordului.
HFun	Unități normalizate	-	29,0±3,0	Indice al tonusului cardiac parasimpatic (vagal).
LFun/HFun	-	-	1,0 - 1,5	Indice al balanței vegetative simpatice/parasimpatice a cordului.

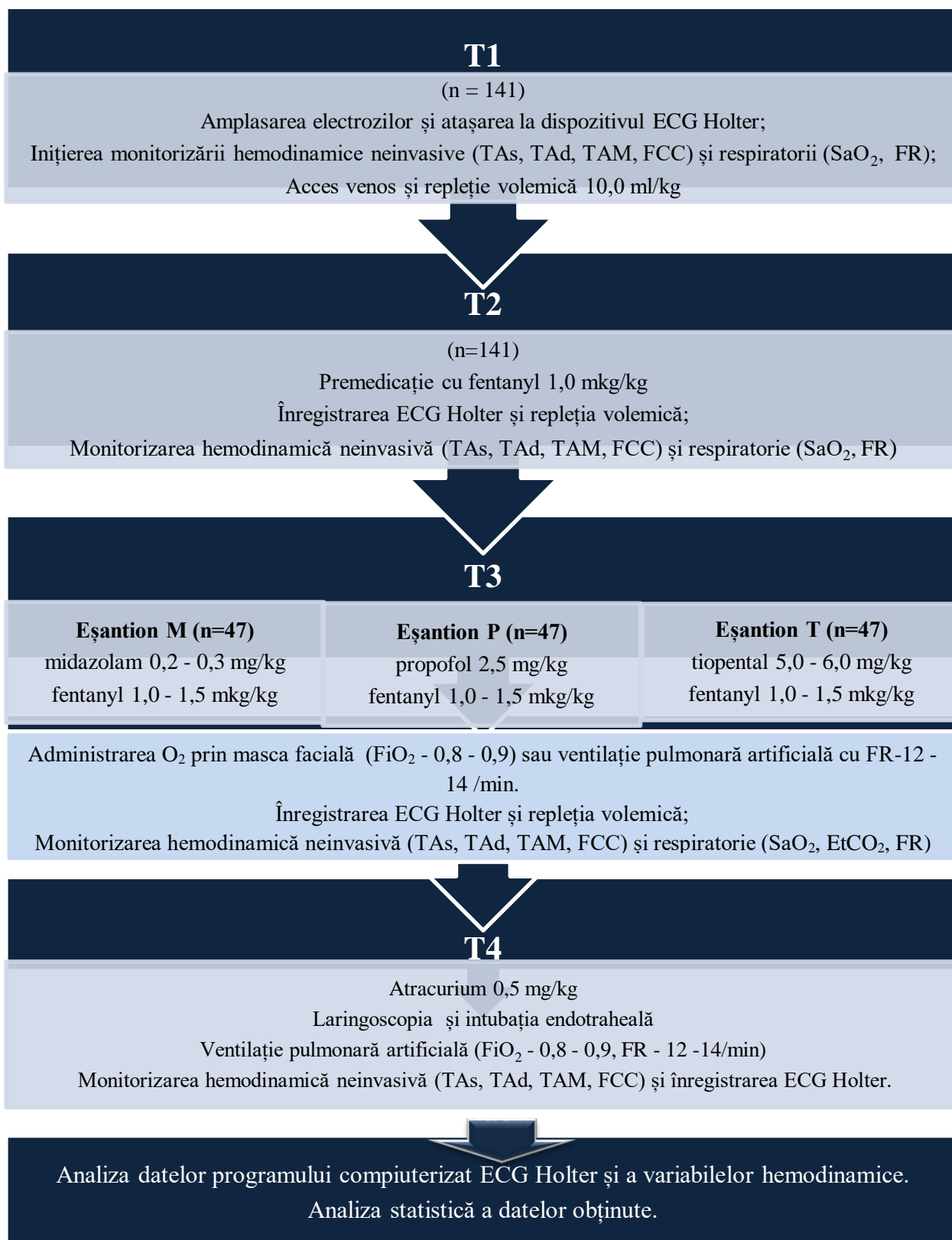


Fig. 1.1. Diagrama de flux a studiului clinic

Notă: T1, T2, T3, T4 – etapele studiului. FR – frecvența respirației, FCC – frecvența contracțiilor cardiace, TAs – tensiunea arterială sistolică, TAd – tensiunea arterială diastolică, TAM – tensiunea arterială medie.

Dacă în intervalul ECG analizat pentru VRC s-au întâlnit artefacte sau complexe extrasistolice, atunci intervalele precedente sau următorul interval RR au fost excluse automat din analiză și valoarea curentă a intervalului RR s-a calculat prin metoda de interpolare liniară. Calculele s-au efectuat în valori absolute ale puterii (ms^2) pentru TP și în unități normalizate pentru LFun și HFun.

Monitorizarea hemodinamică a inclus măsurarea neinvazivă a TAs, TAd, TAM și FCC. Hipotonia arterială sistolică a fost definită drept TAs < 90 mmHg, sau scăderea valorilor cu cel puțin 20% față de valorile inițiale. Hipotonia arterială diastolică a fost definită drept TAd < 60 mmHg sau scăderea valorilor cu cel puțin 20% față de valorile inițiale. Hipertonia arterială a fost definită drept TAs > 139 mmHg sau creșterea valorilor mai mult de 20% față de valorile inițiale. FCC a fost determinată cu dispozitivul ECG Holter la fiecare minut din cele 5 minute al celor 4 etape ale studiului, iar pentru fiecare etapă ECG Holter a calculat o medie. Tahicardia sinusală a fost definită drept FCC > 100 contracții/minut iar bradicardia sinusală a fost considerată la o FCC < 60 contracții/minut.

1.3. Analiza statistică a datelor

Toate variabilele numerice obținute au fost importate în softul de analiză statistică GraphPad Prism, versiunea 8 (Graph Pad Software Inc, CA, SUA). Analiza statistică a fost realizată conform instrucțiunilor de analiză și a luat în considerație tipul de date, distribuția (simetrică sau asimetrică). Pentru compararea variabilelor cu distribuție simetrică în cadrul aceluiași grup s-au utilizat testele statistice one-way ANOVA (pentru compararea a trei și mai multe variabile), iar datele în dinamică prelucrate ulterior prin teste posthoc, și s-a aplicat corecția Bonferoni pentru comparații multiple. Pentru eşantioanele perechi s-a aplicat testul t par (pentru compararea a două variabile). Pentru compararea rezultatelor cu distribuție asimetrică în cadrul aceluiași grup s-au utilizat testele statistice Friedman (pentru compararea a trei și mai multe variabile) sau testul Wilcoxon (pentru compararea a două variabile). Pentru analiza statistică a variabilelor cu distribuție simetrică între loturile de studiu s-au utilizat testele statistice one-way ANOVA (pentru trei și mai multe variabile) iar datele în dinamică prelucrate ulterior prin teste posthoc (corecția Bonferoni pentru comparații multiple). Pentru eşantioanele neperechi s-a aplicat testul t pentru eşantioane neperechi (pentru două variabile), iar pentru variabilele cu distribuție asimetrică s-au utilizat testele statistice Crushkall-Wallis (pentru compararea a trei și mai multe variabile) sau testul Mann-Whitney (pentru compararea a două variabile).

Datele sunt prezentate sub formă de valori absolute și relative, sau medie și interval de încredere de 95% (95% ÎI). A fost aplicat testul Fisher exact pentru datele de tip categorie 2×2,

pentru a determina riscul relativ (RR), sensibilitatea (Se) și specificitatea (Sp). Un $p < 0,05$ a fost considerat statistic semnificativ. Calculul riscului relativ (RR) a permis stabilirea raportului incidenței unei anumite manifestări la cei expuși și la non–expuși. Riscul relativ poate lua valori: 1) egală cu 1, când riscul în cele două grupuri (expuși și neexpuși) nu diferă, adică riscul este la fel și la expuși, și la neexpuși; 2) mai mare de 1, când există o asociere între factorul de risc și manifestarea respectivă, deoarece riscul este mai mare la expuși. Cu cât RR este mai mare decât 1 cu atât asociația este mai puternică; 3) mai mic de 1, când factorul studiat nu este unul de risc, ci de protecție, deoarece riscul la cei expuși este mai mic decât la cei neexpuși.

1.4. Descrierea materialului clinic

Eșantionul de studiu a inclus 141 pacienți eligibili care au fost incluși în studiu. Populația studiată a fost omogenă după masa corporală (24.5 ± 3.3 versus $24,6 \pm 3,4$ versus 23.9 ± 4.1 ani), (testul Anova $F = 1,35$ $p = 0.26$), riscul ASA, și după repartizarea pe sexe (în toate loturile au predominat femeile). Caracteristica generală a pacienților pe loturi este prezentată în tabelul 1.2.

Tab. 1.2. Datele demografice ale pacienților incluși în loturile de cercetare

Parametrii demografici	Lotul			F	p
	M	P	T		
Vârsta în ani (media±DS)	38.0±12.0	37,5±11,9	35.4±11.2	1,35	0.26
BMI în kg/m ² (media±DS)	24.5±3.3	24,6±3,4	23.9±4.1	0,57	0.19
Bărbați/Femei	20 / 27	21 / 26	23 / 24	-	NS
ASA I/II	21 / 26	20 / 27	19 / 28	-	NS

Notă: DS=Devierea standard, BMI = body mass index (indicele de masă corporală); NS=Nesemnificativ, ASA= risc anestezic după American Society of Anesthesiologists

Studiul clinic prospectiv randomizat, a fost realizat în baza unui algoritm metodologic liniar, partajat în 4 etape distincte (numerotate respectiv în ordinea desfășurării T1 - etapa preanestezică, T2 - premedicația, T3 - inducția și T4 – laringoscopia cu intubația endotraheală).

Părțile forte ale metodologiei studiului

Analiza modificărilor tonusului cardiac autonom s-a realizat prin aprecierea VRC după metodologia recomandată de Task Force, metodologie care stă la baza majorității studiilor de acest gen din domeniu [17].

Dispozitivul ECG Holter care a fost utilizat în cercetare permite aprecierea VRC și a modificărilor tonusului cardiac autonom la interval de 5 minute (cel mai mic interval recomandat de Task Force), care este unul optim pentru analiza modificărilor cardiace vegetative în anestezie.

Valorile parametrilor VRC (TP, LFun, HFun, LFun/HFun) au fost calculate automat de către programul computerizat Holter, iar în caz de prezență a aritmiilor cardiace unice (ESV sau EV) pe traseul ECG, corecția intervalului RR s-a realizat automat de către softul ECG Holter.

Au fost formulate exact criteriile de includere și de excludere din studiu, astfel că în lotul de cercetare nu au fost admiși pacienți care ar putea prezenta dereglări a tonusului cardiac autonom (maladii cardiovasculare, maladii endocrine, maladii neurologice, obezitate, pacienți mai vârnici de 60 ani). Aceasta a permis obținerea unor eșantioane uniforme, în care toți pacienții au prezentat risc anestezic ASA I - II.

Părțile slabe ale metodologiei studiului

În acest studiu nu a fost determinat nivelul de sedare și analgezie, care poate interfera cu tonusul cardiac vegetativ la pacienți.

Alt moment care merită a fi menționat este că în lotul T au fost cei mai mulți pacienți care au beneficiat de intervenții maxilofaciale cu intubație nazotraheală.

Alt factor de bias poate fi considerat faptul că inițial cei mai mulți pacienți cu tahicardie sinusală au fost în lotul T, în care ulterior au fost înregistrați cei mai mulți pacienți cu această aritmie cardiacă normotopică.

Alt moment care merită a fi remarcat este că în toate cele 3 eșantioane ale studiului după laringoscopie și intubația endotraheală a sporit tonusul cardiac simpatic, fenomen care este înregistrat în mod fiziologic după această manoperă.

2. ANALIZA EVOLUȚIEI TONUSULUI CARDIAC VEGETATIV ȘI A MODIFICĂRILOR HEMODINAMICE ASOCIATE ÎN TIMPUL INDUCȚIEI INTRAVENOASE ȘI INTUBAȚIEI ENDOTRAHEALE ÎN CURSUL ANESTEZIEI GENERALE

2.1. Analiza evoluției tonusului cardiac vegetativ și a modificărilor hemodinamice asociate inducției anesteziei generale și intubației endotraheale după administrarea soluției de midazolam și fentanyl

Lotul de pacienți care au beneficiat de inducția anesteziei generale cu soluție midazolam și fentanyl a constat din 47 pacienți (27 femei și 20 bărbați) cu vârsta $38,0 \pm 12,0$ ani. Pe parcursul inducției anesteziei generale s-au observat modificări marcate în structura lotului de pacienți în ceea ce privește tonusul cardiac vegetativ determinat în baza parametrilor VRC (Tab.2.1).

Modificări majore ale parametrilor VRC s-au înregistrat după administrarea soluției de midazolam și fentanyl. Valorile spectrale ale TP, LFun și raportului LFun/HFun s-au redus, în timp ce puterea spectrală a HFun a crescut comparativ cu etapa T2 (Fig. 2.1 , Fig. 2.2.). La fel s-a majorat și durata intervalelor RRmin, RRmax și RRmean pe ECG Holter. Raportul LFun/HFun

de 1,1 semnaleză prezența eutoniei cardiace după administrarea soluției midazolam și fentanyl pentru inducția anesteziei generale (Tab. 2.1).

Tab. 2.1. Modificările parametrilor variabilității ritmului cardiac în eșantionul M în timpul premedicației, inducției anesteziei generale și intubației endotraheale

Parametrii VRC	T1	T2	T3	T4	F	p
RR _{max} (ms)	988.1 (930.3 – 1046.0)	969.0 (917.2 – 1021.0)	1047.0* (992.1 – 1103.0)	1114.0* (1040.0 – 1187.0)	3,1	< 0.0001
RR _{min} (ms)	666.5 (640.3 – 692.7)	651.2 (624.1 – 678.3)	653.7 (626.6 – 680.9)	594.5* (560.7 – 628.4)	2,9	0.002
RR _{mean} (ms)	809.8 (770.5 – 849.0)	805.3 (768.0 – 842.5)	848.1* (810.0 – 886.2)	774.6* (738.2 – 811.0)	3,1	0.0014
TP (ms ²)‡	1258.0 (956.6 - 1560.0)	1379.0 (1026.0 - 1732.0)	353.5* (247.2 – 459.9)	528.9* (381.7 – 676.2)	-	< 0.0001
LFun	67.7 (62.9 - 72.5)	69.1 (65.9 - 72.3)	52.4* (50.7 - 55.0)	72.2* (67.7 – 76.7)	2,7	0.02
HFun	32.3 (27.4 - 37.0)	30.9 (27.6 - 34.1)	47.7* (44.9 - 50.6)	27.9* (23.4 – 32.4)	3,1	< 0.0001
LFun/HFun	3.1 (2.4 - 3.8)	2.8 (2.2 - 3.4)	1.1* (0.6 - 1.8)	3.7* (2.7 – 4.7)	2,9	0.004

Notă: Valorile sunt prezentate sub formă de medie și 95% Î pentru indicii cu distribuție simetrică (analiza de varianță unifactorială) și mediană cu 25% - 75% percentile pentru indicii cu distribuție asimetrică‡ (testul Friedman) (*p<0.05).

După intubația endotraheală (38 pacienți intubație orotraheală și 9 pacienți intubație nazotraheală), care s-a realizat după administrarea miorelaxantului, puterea spectrală a TP, LFun și a raportului LFun/HFun a crescut, iar puterea spectrală a HFun s-a redus (Fig. 2.1, Fig. 2.2.). La fel, în etapa T4 pe ECG Holter s-au modificat și valorile RR_{max}, RR_{min} și RR_{mean} (Tab. 2.1).

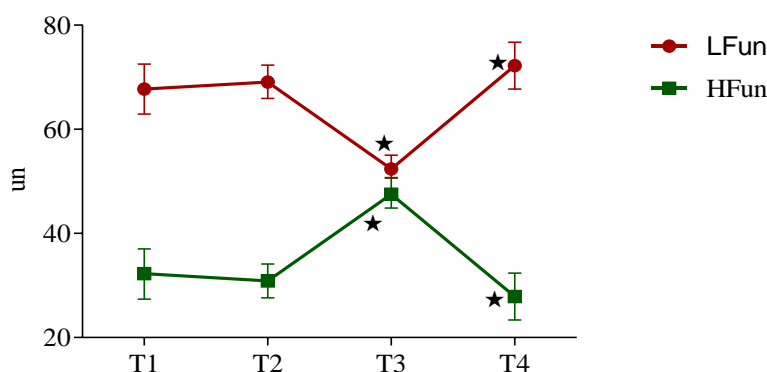


Fig. 2.1. Modificarea puterii spectrale a frecvențelor joase normalizate (LFun) și a frecvențelor înalte normalizate (HFun) în eșantionul M în timpul premedicației, inducției anesteziei generale și intubației endotraheale (*p < 0,05 după corecții pentru comparații

multiple). Notă: Valorile prezentate sub formă de medie \pm IÎ 95%. T1, T2, T3, T4 – etapele de studio, un – unități normalizate

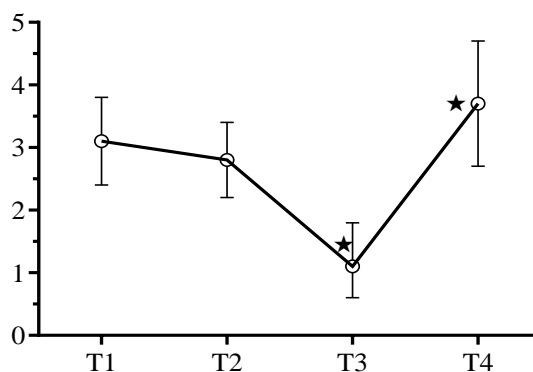


Fig. 2.2. Modificarea raportului frecvențelor joase normalizate/frecvențe înalte normalizate (LFun/HFun) în eșantionul M în timpul premedicației, inducției anesteziei generale și intubației endotraheale (*p < 0,05 după corecții pentru comparații multiple). Notă: Valorile sunt prezentate sub formă de medie \pm 95%IÎ. T1, T2, T3, T4 – etapele de studiu.

Analiza modificărilor parametrilor VRC a scos în evidență faptul că, după administrarea soluției de fentanyl pentru premedicație nu se determină modificări majore a parametrilor VRC și a tonusului cardiac autonom. După administrarea de midazolam și fentanyl pentru inducția anesteziei generale crește semnificativ tonusul cardiac parasimpatic (demonstrată prin creșterea puterii spectrale a HFun) și se reduce semnificativ tonusul cardiac simpatic (demonstrată prin scăderea puterii spectrale a LFun). Valoarea medie a raportului LFun/HFun de 1.1 demonstrează prezența eutoniei cardiace la pacienții lotului de studiu. După intubația endotraheală a crescut semnificativ tonusul cardiac vegetativ simpatic și s-a redus tonusul cardiac parasimpatic iar valoarea raportului LFun/HFun de 3,7 semnalează prezența simpaticotoniei cardiace la pacienții lotului de studiu.

În eșantionul studiat s-a observat o relație semnificativă între dezvoltarea bradicardiei sinusale și a hipotensiunii arteriale în etapa T3 sau T4 și prezența parasimpaticotoniei cardiace inițiale (Fig. 2.3).

Astfel, analiza statistică a relației între bradicardia sinusală după administrarea midazolamului și fentanylului și tonusul vegetativ cardiac parasimpatic crescut în T1 a evidențiat: RR 4,5 (95%IÎ 1,7 - 11,4; p = 0,0002) cu Se de 0,79 (95%IÎ 0,54 - 0,94) și Sp de 0,77 (95%IÎ 0,58 - 0,91). La fel, tonusul cardiac vegetativ parasimpatic sporit inițial, crește riscul de dezvoltare a hipotensiunii arteriale după administrarea soluției de midazolam și fentanyl: RR 4,8 (95%IÎ 1,6 - 14,5; p = 0,0003) cu Se de 0,84 (95%IÎ 0,60 - 0,97) și Sp de 0,70 (95%IÎ 0,59 - 0,86).

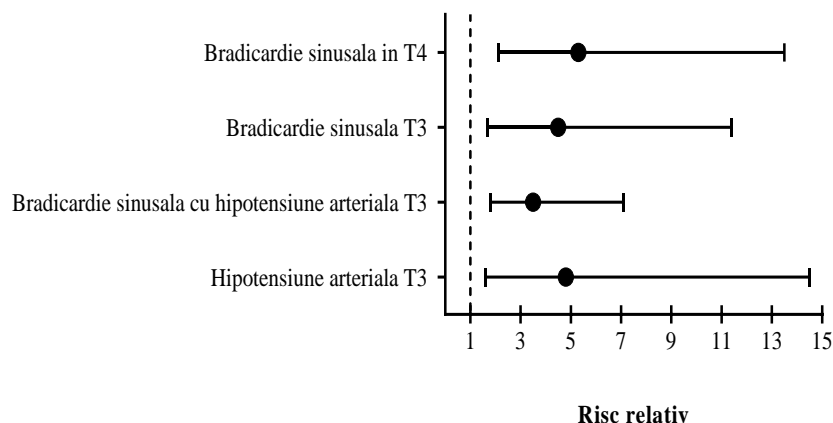


Fig. 2.3. Relația dintre tonusul cardiac vegetativ preanestezic și riscul de dezvoltare a modificărilor tensiunii arteriale sistemice și a frecvenței contracțiilor cardiace în eșantionul M. Notă: T3, T4 – etapele studiului

La fel, relație semnificativă statistic, s-a depistat între parasimpaticotonia cardiacă inițială și riscul de dezvoltare a bradicardiei sinusale asociate cu hipotensiune arterială după administrarea midazolamului pentru inducția anesteziei generale: RR 3,5 (95%ÎÎ 1,8 - 7,1; $p = 0,0003$) cu Se de 0,63 (95%ÎÎ 0,4 - 0,8) și Sp de 0,88 (95%ÎÎ 0,7 - 0,9). Totuși, se va remarca că pentru această relație, deși are o specificitate înaltă, sensibilitatea este mai joasă.

S-a observat relație semnificativă statistic între prezența tonusului cardiac vegetativ parasimpatic inițial și dezvoltarea bradicardiei sinusale după intubația endotraheală. Astfel, RR 5,3 (95%ÎÎ 2,1 - 13,5; $p < 0,0001$), cu Se de 0,79 (95%ÎÎ 0,54 - 0,94) și Sp de 0,85 (95%ÎÎ 0,66 - 0,96).

2.2. Analiza evoluției tonusului cardiac vegetativ și a modificărilor hemodinamice asociate inducției anesteziei generale și intubației endotraheale după administrarea soluției de propofol și fentanyl

Lotul de pacienți care au beneficiat de inducția anesteziei generale cu soluție propofol și fentanyl a constat din 47 pacienți (26 femei și 21 bărbați) cu vârsta $37,5 \pm 11,9$ ani. BMI a variat de la $16,1 \text{ kg/m}^2$ până la $30,0 \text{ kg/m}^2$ cu o medie de $24,6 \pm 3,4 \text{ kg/m}^2$.

Toți parametrii VRC s-au modificat dinamic pe parcursul inducției anesteziei generale cu propofol și fentanyl și a intubației endotraheale. Modificări majore a parametrilor VRC s-au înregistrat după administrarea soluției de propofol și fentanyl. Valorile spectrale ale TP și HFun s-au redus semnificativ în timp ce valorile spectrale a LFun și raportul LFun/HFun au crescut. Altă observație importantă la această etapă a fost că a crescut semnificativ și valoarea RRmax pe ECG Holter (Tab.2.2., Fig. 2.4, Fig. 2.5).

Tab. 2.2. Modificările parametrilor variabilității ritmului cardiac în eșantionul P în timpul premedicației, inducției anesteziei generale și intubației endotraheale

Parametrii VRC	T1	T2	T3	T4	F	p
RR_{max} (ms)	1013 (965,7 – 1060,0)	981,3 (925,7 – 1037,0)	1075,0 * (1035,0 – 1115,0)	1150,0 * (1090,0 – 1210,0)	2,9	< 0,0001
RR_{min} (ms)	672,3 (636,9 – 707,8)	672,8 (640,8 – 704,8)	654,3 (625,8 – 682,7)	621,8 (567,9 – 675,8)	1,6	0,2
RR_{mean} (ms)	838,3 (800,7 – 875,8)	823,6 (786,6 – 860,6)	907,7 (820,7 – 994,6)	876,1 (834,7 – 917,5)	1,5	0,07
TP^Y (ms²)	1400,0 (1069,0 – 1731,0)	1223,0 (949,4 – 1496,0)	362,1* (257,3 – 466,9)	518,4 (301,9 – 734,9)	-	< 0,0001
LFun	66,8 (62,6 – 70,9)	67,1 (63,1 – 71,1)	72,0 (67,9 – 76,1)	68,7 (63,3 – 74,1)	1,2	0,14
HFun	33,2 (29,0 – 37,4)	32,9 (28,9 – 36,8)	26,4 * (20,4 – 34,3)	24,3 (21,9 – 36,7)	2,2	0,02
LFun/HFun	2,7 (2,1 – 3,2)	2,7 (2,1 – 3,4)	3,9 * (2,9 – 4,8)	3,7 (2,8 – 4,4)	3,2	0,001

Notă: valorile sunt prezentate sub formă de medie±95%Î pentru indicii cu distribuție parametrică (analiza de varianță unifactorială) și mediană±interval intercuartilic pentru indicii cu distribuție neparametrică^Y (testul Friedman). T1, T2, T3, T4 – etapele de studiu (*p < 0,05 după corecții pentru comparații multiple)

Reducerea valorii spectrale a HFun indică efectul vagolitic cardiac după administrarea propofolului combinat cu fentanyl. Pe de altă parte, s-a remarcat creșterea valorilor spectrale a LFun și a raportului LFun/HFun, indicând astfel creșterea tonusului cardiac vegetativ simpatic (efect simpatomimetic). Puterea spectrală a LFun s-a majorat cu 6,8% comparativ cu etapa T2 (67,1 (95%Î 63,1 – 71,1) versus 72,0 (95%Î 67,9 – 76,1) (p = 0,05), statistic nesemnificativ. Raportul LFun/HFun a crescut cu 30,8% (2,7 (95%Î 2,1 – 3,4) vs 3,9 (95%Î 2,9 – 4,8) (p = 0,002). În această etapă s-a observat că, deși tonusul cardiac vegetativ simpatic a crescut, pe ECG Holter intervalul RRmax s-a alungit comparativ cu etapa T2. Astfel, RRmax s-a alungit cu 8,7% (981,3 ms (95%Î 925,7 – 1037,0) versus 1075,0 ms (95%Î 1035,0 – 1115,0) (p < 0,0001) (Tab. 2.2.). După intubația endotraheală (39 pacienți intubație oro-traheală și 8 pacienți intubație nazotraheală), care s-a realizat după administrarea miorelaxantului, nu s-au constatat modificări statistice semnificative a puterii spectrale a TP, LFun, HFun și a raportului LFun/HFun comparativ cu etapa T3.

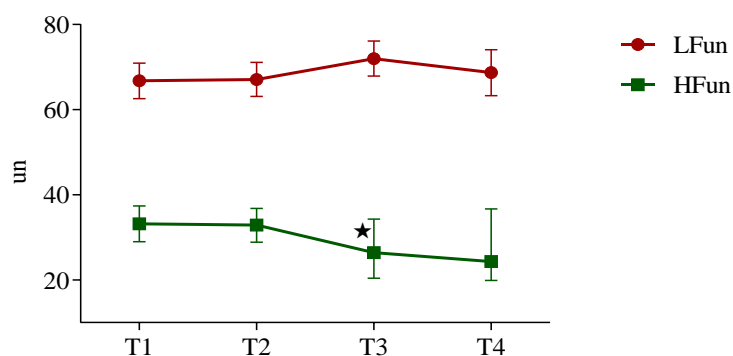


Fig. 2.4. Modificarea puterii spectrale a frecvențelor joase normalizate (LFun) și a frecvențelor înalte normalizate (HFun) în eșantionul P în timpul premedicației, inducției anesteziei generale și intubației endotraheale (* $p < 0,05$ după corecții pentru comparații multiple). Notă: Valorile prezentate sub formă de medie \pm IÎ 95%. T1, T2, T3, T4 – etapele de studiu. un – unități normalizate

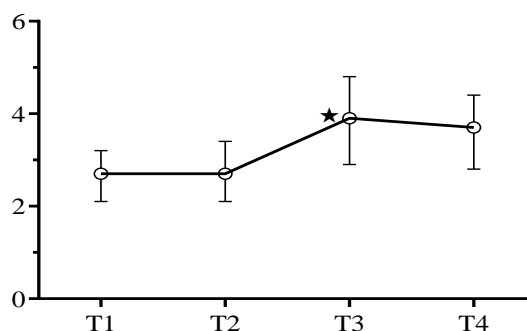


Fig. 2.5. Modificarea raportului frecvențelor joase normalizate/frecvențe înalte normalizate (LFun/HFun) în eșantionul P în timpul premedicației, inducției anesteziei generale și intubației endotraheale. (* $p < 0,05$, după corecții pentru comparații multiple) Notă: Valorile sunt prezentate sub formă de medie \pm 95%IÎ.

Astfel, analiza modificărilor parametrilor VRC a scos în evidență faptul că, administrarea soluției de propofol și fentanyl pentru inducția anesteziei generale va spori tonusul cardiac simpatic și va reduce tonusul cardiac parasimpatic. Trebuie de menționat că simpaticotonia cardiacă se instalează ca urmare a efectului pronunțat vagolitic al propofolului nu și simpaticomimetic, așa cum valorile spectrale al LFun nu s-au modificat semnificativ în etapa T3. Raportul LFun/HFun de 3,9 în T3 semnifică prezența simpaticotoniei cardiace la pacienții lotului de studiu. După intubația endotraheală tonusul cardiac vegetativ simpatic și parasimpatic nu se modifică esențial și se menține simpaticotonia cardiacă. Altă constatare poate fi că în timpul inducției cu propofol combinat cu fentanyl dar și după intubația endotraheală este inhibat reflexul baroreceptor cardiac.

Inducția cu propofol și fentanyl alungește intervalul RRmax, fenomen care persistă și după intubația endotraheală. Aceasta poate fi explicat prin prezența unui efect cronotrop negativ și dromotrop negativ direct asupra nodului sinusal al cordului exercitat de către propofol.

În eșantionul studiat s-a observat o relație semnificativă între dezvoltarea bradicardiei sinusale și a hipotensiunii arteriale după administrarea propofolului și fentanylului și prezența parasimpaticotoniei cardiace în T1 (Fig. 2.6).

Astfel, analiza statistică a relației între prezența bradicardiei sinusale după administrarea propofolului și fentanylului și tonusul cardiac parasimpatic crescut în T1 a evidențiat: RR 7,7 (95%ÎÎ 1,9 - 29,7; $p < 0,0001$) cu Se de 0,89 (95%ÎÎ 0,65 - 0,99) și Sp de 0,72 (95%ÎÎ 0,53 - 0,87). Astfel, parasimpaticotonia cardiacă inițială crește riscul de dezvoltare a bradicardiei sinusale după administrarea soluției de propofol și fentanyl pentru inducția anesteziei generale.

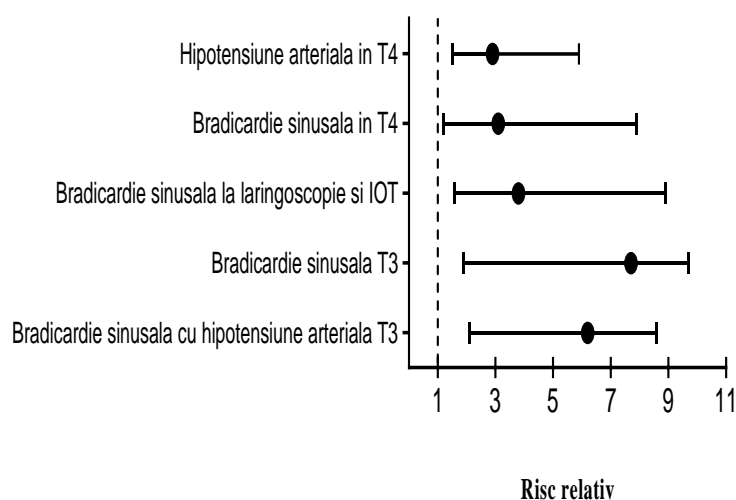


Fig. 2.6. Relația dintre tonusul cardiac vegetativ preanestezic și riscul de dezvoltare a modificărilor tensiunii arteriale sistemice și a frecvenței contracțiilor cardiace în eșantionul M. Notă: T3, T4 – etapele de studiu, IOT – intubația orotraheală.

Deasemenea, s-a observat o relație semnificativă între parasimpaticotonia cardiacă inițială și riscul de dezvoltare a bradicardiei sinusale asociate cu hipotonie arterială după administrarea propofolului și fentanylului: RR 6,2 (95%ÎÎ 2,1 - 18,6; $p < 0,0001$) cu Se de 0,83 (95%ÎÎ 0,58 - 0,96) și Sp de 0,79 (95%ÎÎ 0,60 - 0,92). Astfel, parasimpaticotonia cardiacă inițială reprezintă un factor de risc pentru dezvoltarea hipotoniei arteriale asociate cu bradicardie sinusală după injectarea propofolului și fentanylului.

S-a observat relație semnificativă statistic între prezența tonusului cardiac vegetativ parasimpatic inițial și dezvoltarea bradicardiei sinusale după intubația endotraheală. Astfel, pacienții cu parasimpaticotonie cardiacă în T1 au avut un risc sporit de a dezvolta bradicardie

sinusală după intubația endotraheală comparativ cu pacienții care au avut simpaticotonie sau eutonie cardiacă în T1: RR – 3,1 (95%ÎÎ 1,2 - 7,9; $p < 0,0001$), cu Se de 0,88 (95%ÎÎ 0,52 - 0,93) și Sp de 0,62 (95%ÎÎ 0,42 - 0,79).

Altă relație semnificativă statistic s-a determinat între prezența parasimpaticotoniei cardiace în T1 și dezvoltarea hipotensiunii arteriale după intubația endotraheală. Astfel, RR 2,9 (95%ÎÎ 1,5 - 5,9) cu Se de 0,55 (95%ÎÎ 0,30 - 0,78) și Sp de 0,86 (95%ÎÎ 0,68 - 0,96). Astfel, parasimpaticotonia cardiacă inițială este un factor de risc pentru dezvoltarea hipotoniei arteriale după intubația endotraheală, deși cu sensibilitate redusă dar cu specificitate înaltă.

2.3. Analiza evoluției tonusului cardiac vegetativ și a modificărilor hemodinamice asociate inducției anesteziei generale și intubației endotraheale după administrarea soluției de tiopental și fentanyl

Lotul de pacienți care au beneficiat de inducția anesteziei generale cu soluție de tiopental și fentanyl a constat din 47 pacienți (24 femei și 23 bărbați) cu vârsta $35,4 \pm 11,2$ ani. BMI a variat de la $15,8 \text{ kg/m}^2$ până la $30,0 \text{ kg/m}^2$ cu o medie de $23,9 \pm 4,1 \text{ kg/m}^2$.

Valorile parametrilor VRC (TP, LFun, HFun, LFun/HFun) în T1 sunt prezentate în Tab. 3.3. Raportul LFun/HFun în etapa T1 a fost de $2,7 \pm 0,3$, ceea ce semnifică prezența tonusului cardiac vegetativ simpatic la pacienții din lotul de studiu. Pe parcursul inducției anesteziei generale s-au observat modificări în structura lotului de pacienți în ceea ce privește tonusul cardiac vegetativ în baza parametrilor VRC. Modificări majore ale parametrilor VRC s-au înregistrat după administrarea soluției de tiopental și fentanyl pentru inducția anesteziei generale. Valorile spectrale ale TP, HFun s-au redus semnificativ în timp ce valorile spectrale ale LFun, și raportul LFun/HFun au crescut semnificativ (Tab. 2.3., Fig. 2.7, Fig. 2.8).

Analiza modificărilor parametrilor VRC în acest eșantion a scos în evidență faptul că, administrarea soluției de tiopental și fentanyl pentru inducția anesteziei generale reduce semnificativ puterea spectrală a VRC și instalează simpaticotonia cardiacă. Tonusul cardiac simpatic sporit este demonstrat prin sporirea puterii spectrale a LFun dar și a raportului LFun/HFun. Pe de altă parte reducerea semnificativă a puterii spectrale a HFun indică efectul parasimpaticolitic al tiopentalului în combinație cu fentanylul. După intubația endotraheală simpaticotonia cardiacă este în ascensiune iar tonusul vagal cardiac se reduce și mai tare.

Tab. 2.3. Modificările parametrilor variabilității ritmului cardiac în eșantionul T în timpul premedicației, inducției anesteziei generale și intubației endotraheale

Parametrii VRC	T1	T2	T3	T4	F	p
RR _{max} (ms)	967,4 (918,7 - 1016,0)	943,9 (897,6 - 990,2)	932,0 (887,4 - 976,5)	971,9 (909,4 - 1034,0)	1,0	0,3
RR _{min} (ms)	647,8 (615,1 - 680,5)	629,3 (598,6 - 660,0)	630,3 (601,2 - 659,5)	575,5* (534,1 - 617,0)	3,3	0,003
RR _{mean} (ms)	795,2 (759,6 - 830,8)	779,4 (743,2 - 815,7)	769,9 (737,1 - 802,8)	719,8* (678,8 - 760,8)	5,2	0,003
TP (ms ²) *	1332,0 (984,7 - 1679,0)	1148,0 (889,6 - 1406,0)	148,9* (105,9 - 192,0)	315,8* (161,8 - 469,8)	-	< 0,0001
LFun	65,5 (60,8 - 70,1)	65,8 (61,9 - 69,6)	73,5* (68,4 - 78,6)	81,1* (77,2 - 85,0)	2,3	< 0,0001
HFun	34,5 (29,8 - 39,2)	34,2 (30,4 - 38,1)	24,5* (20,3 - 28,7)	18,7* (14,8 - 22,7)	2,4	< 0,0001
LFun/HFun	2,7 (2,1 - 3,3)	2,4 (2,0 - 2,8)	4,4* (3,5 - 5,2)	8,1* (6,0 - 10,2)	2,7	< 0,0001

Notă: Valorile sunt prezentate sub formă de medie±95%II pentru indicii cu distribuție simetrică (analiza de varianță unifactorială) și mediană±interval intercuartilic pentru indicii cu distribuție asimetrică^y (testul Friedman). T1, T2, T3, T4 – etapele de studiu. (*p < 0,05 după corecții pentru comparații multiple).

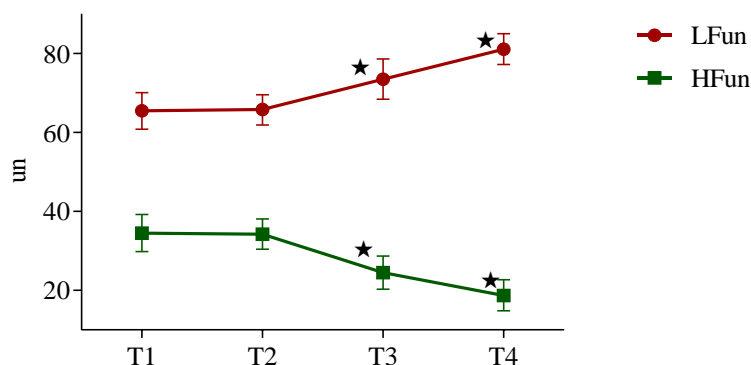


Fig. 2.7. Modificarea puterii spectrale a frecvențelor joase normalizate (LFun) și a frecvențelor înalte normalizate (HFun) în eșantionul T în timpul premedicației, inducției anesteziei generale și intubației endotraheale (*p < 0,05 după corecții pentru comparații multiple). Notă: Valorile prezentate sub formă de medie±II95%. T1, T2, T3, T4 – etapele de studiu

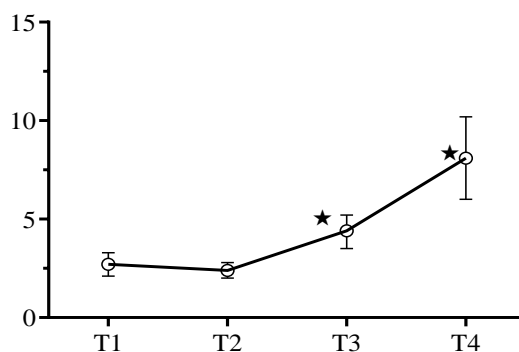


Fig. 2.8. Modificarea raportului frecvențelor joase normalizate/frecvențe înalte normalizate (LFun/HFun) în eșantionul T în timpul premedicației, inducției anesteziei generale și intubației endotraheale (*p < 0,05 după corecții pentru comparații multiple).

Notă: Valorile prezentate sub formă de medie±95% IÎ. T1, T2, T3, T4 – etapele de studiu.

În acest eșantion s-a studiat relația dintre tonusul cardiac vegetativ inițial și riscul de dezvoltare a hipotensiunii arteriale și a tahicardiei sinusale după administrarea tiopentalului și fentanylului pentru inducția anesteziei generale, precum și riscul de dezvoltare a tahicardiei sinusale, hipertensiunii arteriale și a aritmiilor cardiace ectopice după intubația endotraheală (Fig. 2.9).

Analiza statistică a relației între prezența tahicardiei sinusale și tonusul cardiac simpatic crescut inițial a evidențiat: RR 0,99 (95%IÎ 0,58 - 1,66, p = 0,1) cu Se de 0,42 (95%IÎ 0,23 - 0,63) și Sp de 0,57 (95%IÎ 0,34 - 0,78) (p = 0,06). Astfel, tonusul cardiac simpatic sporit inițial nu ar prezenta un factor de risc pentru dezvoltarea tahicardiei sinusale după administrarea tiopentalului și fentanylului pentru inducția anesteziei generale.

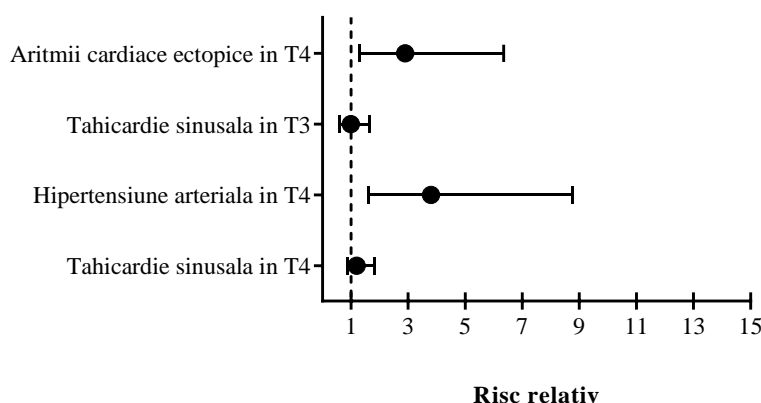


Fig. 2.9. Relația dintre tonusul cardiac vegetativ preanestezic și riscul de dezvoltare a modificărilor tensiunii arteriale sistemice și a frecvenței contracțiilor cardiace în eșantionul T. Notă: T3 și T4 – etapele studiului

Analiza relației între tonusul cardiac vegetativ parasimpatic inițial și riscul de dezvoltare a hipotensiunii arteriale a scos în evidență: RR 1,4 (95%ÎÎ 0,65 - 2,97, $p = 0,54$) cu Se de 0,53 (95%ÎÎ 0,28 - 0,77) și Sp de 0,60 (95%ÎÎ 0,40 - 0,77). Astfel, parasimpaticotonia cardiacă inițială nu prezintă un factor de risc pentru dezvoltarea hipotoniei arteriale după administrarea tiopentalului și fentanylului pentru inducția anesteziei generale.

Analiza statistică a relației între tonusul cardiac vegetativ simpatic sporit inițial și riscul de dezvoltare a tahicardiei sinusale după intubația endotraheală a scos în evidență: RR 1,2 (95%ÎÎ 0,88 - 1,82, $p = 0,3$), Se de 0,48 (95%ÎÎ 0,31 - 0,66), Sp 0,71 (95%ÎÎ 0,41 - 0,92). Astfel că, simpaticotonia cardiacă inițială nu reprezintă un factor de risc pentru dezvoltarea tahicardiei sinusale după intubația endotraheală, așa cum această relație are sensibilitate mică.

La fel, s-a studiat relația între prezența tonusului cardiac vegetativ simpatic sporit inițial și dezvoltarea hipertensiunii arteriale după intubația endotraheală. Analiza relației a scos în evidență: RR – 3,8 (95%ÎÎ 1,62 - 8,77; $p < 0,0007$) cu Se de 0,74 (95%ÎÎ 0,48 - 0,90) și Sp de 0,79 (95%ÎÎ 0,59 - 0,92). Astfel prezența tonusului cardiac simpatic crescut inițial sporește riscul de dezvoltare a hipertensiunii arteriale după intubația endotraheală.

În acest eșantion, frecvența aritmiilor cardiace ectopice după intubația endotraheală a fost mai mare decât în eșantionul la care inducția anestezică s-a realizat cu midazolam sau propofol. Astfel că, a fost analizată relația între tonusul cardiac vegetativ inițial și riscul de dezvoltare a aritmiilor cardiace ectopice după intubația endotraheală. Analiza statistică a relației dintre tonusul cardiac vegetativ inițial și riscul de aritmii cardiace ectopice după intubația endotraheală a scos în evidență: RR – 2,9 (95%ÎÎ 1,3 - 6,35; $p = 0,006$) cu Se de 0,68 (95%ÎÎ 0,46 - 0,84) și Sp de 0,75 (95%ÎÎ 0,56 - 0,87). Astfel, simpaticotonia cardiacă inițială reprezintă un factor de risc pentru dezvoltarea aritmiilor cardiace ectopice după intubația endotraheală când inducția anesteziei generale se realizează cu tiopental și fentanyl.

CONCLUZII GENERALE ȘI RECOMANDĂRI PRACTICE

Concluzii generale

1. Midazolamul combinat cu fentanyl la inducția intravenoasă a anesteziei generale se asociază cu sporirea tonusului cardiac vegetativ parasimpatic, reducerea tonusului cardiac vegetativ simpatic și deprimarea răspunsului baroreceptor cardiac, efectele confirmate prin bradicardia sinusală și hipotensiunea arterială evaluată mai frecvent la lotul de studiu, la această etapă.
2. Propofolul combinat cu fentanyl la inducția intravenoasă a anesteziei generale se asociază cu reducerea tonusului cardiac vegetativ parasimpatic și deprimarea răspunsului baroreceptor cardiac. Efectul cronotrop și dromotrop negativ al agentului de inducție este relatat de creșterea semnificativă a duratei intervalului RR (981,3 ms (95% ÎÎ 925,7 - 1037,0) vs 1075,0 ms (95% ÎÎ 1035,0 - 1115,0) ($p < 0,0001$), manifestat clinic prin frecvența sporită a cazurilor de hipotensiune arterială și bradicardie sinusală în lotul de studiu, la această etapă.
3. Tiopentalul combinat cu fentanyl la inducția intravenoasă a anesteziei generale se asociază cu sporirea tonusului cardiac vegetativ simpatic, reducerea tonusului vegetativ parasimpatic și activarea răspunsului baroreceptor cardiac, efecte confirmate clinic prin tahicardie sinusală și aritmii cardiace ectopice evaluate mai frecvent în lotul de studiu, la această etapă.
4. Toate loturile de studiu după administrarea agentului intravenos de inducție, au manifestat scăderea tensiunii arteriale sistemice, preponderent diastolice. Analiza comparativă estimează un potențial superior al propofolului (51,1 mmHg (95% ÎÎ 48,6-53,5) vs. midazolam 56,2 mmHg (95% ÎÎ 52,7 - 59,7) vs tiopental 57,3 mmHg (95% ÎÎ 48,6 - 63,5) ($p = 0,02$) și poate fi explicat prin deprimarea răspunsului baroreceptor cardiac.
5. Analiza tonusului cardiac vegetativ pe parcursul intubației endotraheale a relevat sporirea activității simpatice, preponderent la utilizarea tiopentalului ca agent de inducție (LFun/HFun - 8,1 (95% ÎÎ 6,0 - 10,2) vs. LFun/HFun - 3,7 (95% ÎÎ 2,7 - 4,7) pentru midazolam și LFun/HFun - 3,7 (95% ÎÎ 2,8 - 4,4) ($p = 0,0001$) pentru propofol.
6. Studiul preanestezic al parametrilor tonusului cardiac vegetativ, relatează o relație directă dintre tonusul cardiac parasimpatic, bradicardia sinusală și/sau hipotensiunea arterială la utilizarea propofolului și a midazolamului ca agent de inducție, corelație valabilă și la etapa intubației endotraheale. Relația dintre tonusul cardiac vegetativ simpatic, hipertensiunea arterială și aritmiile cardiace ectopice s-a evaluat la utilizarea tiopentalului ca agent de inducție.

Recomandări practice

1. Inducția intravenoasă a anesteziei generale la pacienții care prezintă maladii concomitente asociate cu activitatea sporită a sistemului nervos simpatic (boală ischemică cardiacă, insuficiență cardiacă cronică, hipertensiune arterială, diabet zaharat cu insulinoresistență, boală cronică renală, boli cronice respiratorii cu hipoxie, sindrom metabolic, apnee obstructivă de somn, pre-eclampsie, depresie, colita ulcerativă, hipertiroidism, boala sau sindromul Cushing, feomocitom) se va face preferențial cu midazolam, pentru a beneficia de efectele simpaticolitice și vagotonice ale agentului de inducție.
2. Pacienții cu vagotonie preanestezică (pacient tânăr sportiv, pacienții cu sindrom colemic în icterul mecanic și icterul parenchimos) vor beneficia preferențial de inducția anesteziei generale cu tiopental de sodiu pentru a contracara efectele vagotonice și a spori tonusul cardiac simpatic în vederea evitării bradiaritmilor și hipotensiunii arteriale severe;
3. Pacienții la care ECG-ul preanestezic prezintă tahiaritmii cardiace normotopice sau ectopice (tahicardie sinusală, fibrilație atrială, flutter atrial, episoade de tahicardie paroxistică supraventriculară sau ventriculară) vor beneficia de inducția intravenoasă a anesteziei generale cu propofol pentru a beneficia de efectul cronotrop negativ și dromotrop negativ al agentului de inducție;
4. Pacienții la care ECG-ul preanestezic prezintă bradiaritmii cardiace (bradicardie sinusală, bloc sinoatrial, bloc atrioventricular de grad I sau II) vor beneficia de inducția anesteziei generale preferențial cu tiopental de sodiu.
5. Dacă pentru inducția anesteziei generale se optează pentru co-inducție, optimă ar fi combinația dintre tiopental de sodiu și midazolam. În această combinație efectul simpaticomimetic și vagolitic al tiopentalului este balansat de efectul simpaticolitic și vagotonic al midazolamului.
6. Asocierea atropinei în premedicație pentru inducția anesteziei generale este recomandată la inducția cu midazolam, în vederea reducerii efectului vagotonic al agentului de inducție.

LISTA PUBLICAȚIILOR LA TEMA TEZEI

1. Articole în reviste științifice

1.1. în reviste din străinătate recunoscute

1.1.1. FEGHIU, I., BALTAGA, R., TAZLAVAN, T., ȘANDRU, S. Changes of vegetative heart tonus after induction of general anesthesia with midazolam and fentanyl. In: *Clinical Anesthesiology and Intensive Care*. 2018, nr. 2(12), pp. 15-23.

1.1.2. FEGHIU, I., BALTAGA, R., TAZLAVAN, T., ȘANDRU, S. Changes of arterial blood pressure and heart rate during induction of anesthesia with midazolam and fentanyl. Is enhanced basal cardiac parasympathetic tonus a risk factor for cardiovascular instability? In: *Clinical Anesthesiology and Intensive Care*. 2019, nr. 1(13), pp. 22-31.

1.2. în reviste din Registrul Național al revistelor de profil, cu indicarea categoriei:

- categoria B+

1.2.1. FEGHIU, I., COBÎLEȚCHI, S., ȘANDRU, S. Sympathetic-parasympathetic cardiac autonomic tonus during induction of anesthesia with propofol and fentanyl. In: *Moldovan Medical Journal*. 2019, nr. 2(62), pp. 20-25. ISSN 2537-6373.

1.2.2. FEGHIU, I. Effect of induction of general anesthesia with propofol and fentanyl on hemodynamic response. In: *Moldovan Medical Journal*. 2019, nr. 3(62), pp. 17-22. ISSN 2537-6373 /ISSNe 2537-6381.

1.2.3. FEGHIU, I., COBILEȚCHI, S., FRUNZĂ, G., ȘANDRU, S., SCRIPNIC, A. Changes of autonomic tonus of the heart during induction of general anesthesia with two intravenous anaesthetics. In: *Moldovan Medical Journal*. 2019, nr. 4(62), pp. 3-8. ISSN 2537-6373/ISSNe 2537-638.

- categoria C

1.2.4. FEGHIU, I., ȘANDRU, S. Modificările tonusului cardiac vegetativ în inducția anesteziei generale cu Thiopental și Fentanyl. În: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. 2019, nr. 2(62), pp. 59-64. ISSN 1857-0011.

1.2.5. DIMITRIU, I. Variabilitatea intervalului R-R. Posibilități de utilizare în anestezie. Revista literaturii. În: *Anale Științifice ale USMF „N. Testemițanu”*. 2011, vol. 4, pp. 150-157. ISSN 1857-1719.

2. Articole în culegeri științifice

2.1. în lucrările conferințelor științifice naționale

2.1.1. FEGHIU, I. Efectele expansiunii volemic izotonice preanestezice asupra indicilor hemodinamici și a răspunsului cardiac autonom. În: *Fiziologia și sănătatea*. Institutul de Fiziologie și Sanocreatologie al AȘM. Chișinău, 2012, pp. 82-87. ISBN 978-9975-62-323-0.

3. Teze în culegeri științifice

3.1. în lucrările conferințelor științifice internaționale (peste hotare)

3.1.1. FEGHIU, I., PLĂMĂDEALĂ, S., COBILEȚCHI, S., TĂZLĂVAN, T., ȘANDRU, S. Effects of induction with midazolam on heart vegetative balance. The 43rd ongress of the Romanian Society of Anesthesiology and Intensive Care, The 11th Romanian-French Congress of Anesthesia and Intensive Care, The 4th Symposium of the Romanian and Moldovan Societies of Anesthesia and Intensive Care, România, Sinaia 2017. In: *Romanian Journal of Anesthesia and Intensive Care*. 2017, nr. 24, supplement 1, p. 18.

3.1.2. FEGHIU, I., ȘANDRU, S., COBILEȚCHI, S., PLĂMĂDEALĂ, S. Effects of propofol induction on heart vegetative tonus. The 44rd ongress of the Romanian Society of Anesthesiology and Intensive Care, The 12th Romanian-French Congress of Anesthesia and Intensive Care, The 5th Symposium of the Romanian and Moldovan Sociaties of Anesthesia and Intensive Care. Romania, Sinaia 2018. In: *Romanian Journal of Anesthesia and Intensive Care*. 2018, nr. 25, supplement 1, p. 58.

3.1.3. FEGHIU, I., PLĂMĂDEALĂ, S., COBILEȚCHI, S., ȘANDRU, S. Enhanced parasympathetic heart tonus in baseline - a risk factor for cardiovascular instability in induction of anaesthesia with Midazolam. The 44rd ongress of the Romanian Society of Anesthesiology and Intensive Care, The 12th Romanian-French Congress of Anesthesia and Intensive Care, The 5th Symposium of the Romanian and Moldovan Sociaties of Anesthesia and Intensive Care. Romania, Sinaia 2018. In: *Romanian Journal of Anesthesia and Intensive Care*. 2018, nr. 25, supplement 1, p. 59.

3.1.4. FEGHIU, I., ȘANDRU, S., COBILEȚCHI, S., ROTARU, V., TACU, L. The sympatholytic and parasympaticotonic effects of midazolam assessed by changes in heart rate variability. The conference of the Romanian Society of Pathophysiology. Cluj-Napoca, 2017. In: *Clujul medical. Journal of medicine and pharmacy*. 2017, nr. 5, p. 17.

3.2. în lucrările conferințelor științifice internaționale (Republica Moldova)

3.2.1. FEGHIU, I., BALTAGA, R., FRUNZĂ, G., TAZLAVAN, T., ȘANDRU, S. Baseline heart parasympathicotonia – a risk factor for cardiovascular instability in anesthesia induction with propofol or midazolam The 5th International Congress of the Society of Anesthesiology and Reanimatology of the Republic of Moldova, 16th Edition of the International Course of Guidelines and Protocols in Anesthesia, Intensive Care and Emergency Medicine 28th Meeting of the European Society for Computing and Technology in Anesthesia and Intensive Care. In: *The Moldovan Medical Journal*. Chișinău 2018, vol. 61. p. 34.

3.2.2. FEGHIU, I., COBILEȚCHI, S., BALTAGA, R., ȘANDRU, S. Modificările tonusului cardiac vegetativ după administrarea intravenoasă a trei agenți de inducție diferiți. The 5th International Congress of the Society of Anesthesiology and Reanimatology of the Republic of Moldova, 16th Edition of the International Course of Guidelines and Protocols in Anesthesia, Intensive Care and Emergency Medicine 28th Meeting of the European Society for Computing and Technology in Anesthesia and Intensive Care. In: *The Moldovan Medical Journal*. Chișinău, 2018, vol. 61. p. 34.

ADNOTARE

Feghiu Iuliana „Evaluarea modificărilor vegetative cardiace după administrarea intravenoasă a anesteziilor în cadrul inducției anesteziei generale”, teză de doctor în științe medicale, Chișinău, 2021.

Teza este expusă pe 137 pagini și include: introducere, 4 capitole, concluzii, bibliografie din 244 de surse, 4 anexe, 47 de figuri și 15 tabele. Rezultatele obținute sunt publicate în 8 lucrări științifice, inclusiv 3 fără coautori.

Cuvinte cheie: variabilitatea ritmului cardiac, analiză spectrală, tonus cardiac simpatic, tonus cardiac parasimpatic, vagotonie, simpaticotonie.

Scopul studiului: Analiza evoluției tonusului cardiac vegetativ și a modificărilor hemodinamice asociate inducției anesteziei generale și intubației endotraheale, cu agenți intravenoși.

Obiectivele studiului: 1. Evaluarea modificărilor tonusului cardiac vegetativ în timpul inducției intravenoase a anesteziei generale cu tiopental, midazolam sau propofol; 2. Determinarea relației dintre tonusul cardiac vegetativ și modificarea tensiunii arteriale și frecvenței contracțiilor cardiace la inducția intravenoasă în cadrul anesteziei generale. 3. Aprecierea riscului de dezvoltare a hipertensiunii arteriale, hipotensiunii arteriale, modificărilor ritmului cardiac în timpul inducției intravenoase a anesteziei generale în dependență de tonusul cardiac vegetativ preanestezic la pacient; 4. Aprecierea riscului de apariție a aritmiilor cardiace ectopice în timpul inducției intravenoase a anesteziei generale și evaluarea posibilității de dezvoltare a acestora în dependență de tonusul cardiac vegetativ preanestezic la pacient.

Noutatea și originalitatea științifică: În premieră, s-au efectuat cercetări științifice axate pe aprecierea modificărilor tonusului cardiac vegetativ în timpul inducției anesteziei generale și s-a determinat relația modificărilor hemodinamice cu prezența simpaticotoniei sau parasimpaticotoniei cardiace preanestezice.

Problema științifică soluționată în teză: Tonusul cardiac vegetativ preanestezic la pacient este un factor cu putere predictibilă a modificărilor dinamice ale tensiunii arteriale, ritmului și frecvenței cardiace după administrarea agenților de inducție dar și după laringoscopie cu intubație endotraheală.

Semnificația teoretică: A fost completată baza teoretică a cunoștințelor referitoare la efectele agenților pentru inducția intravenoasă a anesteziei generale asupra tonusului cardiac autonom. Au fost analizate efectele celor 3 agenți de inducție (midazolam, propofol și tiopental) asupra tonusului cardiac simpatic și parasimpatic și relația acestor modificări cardiace vegetative cu modificările dinamice ale tensiunii arteriale, frecvenței și ritmului cardiac. A fost analizată modificarea tonusului cardiac autonom în timpul laringoscopiei și intubației endotraheale.

Valoarea aplicativă a lucrării: Luarea în considerație în cadrul consultației preanestezice al datelor ECG și hemodinamice la pacient (prezența tahicardiei sau bradicardiei sinusale, hipertensiunii arteriale) sau cunoașterea medicației cronice care modifică tonusul cardiac autonom (beta-blocante, inhibitori ai enzimei de conversie, tiroxină, etc...), cunoscând efectele agenților de inducție asupra tonusului cardiac simpatic și parasimpatic, permite alegerea agentului optim pentru inducția anesteziei generale în vederea prevenirii fenomenelor hemodinamice nefavorabile după inducția anesteziei generale, laringoscopie cu intubație endotraheală.

Implementarea rezultatelor științifice: Rezultatele studiului au fost implementate în activitatea curativă, didactică și de cercetare a Institutului de Medicină Urgentă din Chișinău, USMF „Nicolae Testemițanu”.

ANNOTATION

Feghiu Iuliana „Evaluation of vegetative cardiac changes after intravenous administration of anesthetics during induction of general anesthesia”, PhD thesis in medical sciences, Chişinău, 2021.

The thesis is exposed on 137 pages and comprises: introduction, 4 chapters, conclusions, bibliography which consists from 244 sources, 4 annexes, 47 figures and 15 tables. The results of the research were published in 8 scientific works, from these 3 without co-authors.

Key-words: heart rate variability, spectral analysis, sympathetic heart tonus, parasympathetic cardiac tonus, sympathycotonia.

Aim of the study: analysis of evolution of vegetative heart tonus and associated hemodynamic changes during induction of general anesthesia and endotracheal intubation, with intravenous agents.

Objectives of the study: 1. Evaluation of changes in heart vegetative tonus during intravenous induction of general anesthesia with thiopental, midazolam or propofol; 2. Assessment of the relation between heart vegetative balance and the changes of arterial blood pressure and frequency of heart rhythm during induction of general anesthesia; 3. Assessment of the risk for development of arterial hypertension, arterial hypotension, sinus bradycardia, sinus tachycardia during intravenous induction of general anesthesia in relation with pre-anesthetic cardiac vegetative tonus; 4. Assessment of the risk for development of ectopic heart arrhythmias during intravenous induction of general anesthesia and evaluation of the risk for their development in relation with pre-anesthetic vegetative tonus of the heart.

The scientific novelty and originality: There was conducted scientific work oriented to underline the changes in vegetative heart balance during induction of general anesthesia and was studied the relationship between hemodynamic changes and the presence of enhanced sympathetic or parasympathetic heart tonus in pre-anesthetic stage.

The important scientific problem solved in the thesis: Pre-anesthetic vegetative tonus of the heart represents a factor with predictive power for dynamic changes of arterial blood pressure, heart rate and heart rhythm after administration of agents for induction of general anesthesia and laryngoscopy with endotracheal intubation.

The theoretical significance: The theoretic bases of knowledge referring to the effects of agents for induction of general anesthesia on vegetative heart balance was completed. The effects of 3 agents (midazolam, propofol and thiopental) on the heart vegetative balance was studied, as well as was found the relation between changes in sympathetic and parasympathetic balance of the heart and changes of arterial blood pressure and heart rhythm. Also, there were studied changes of vegetative cardiac balance during laryngoscopy and endotracheal intubation.

The applicative value of thesis: Assessment of ECG and hemodynamic parameters of the patients during pre-anesthetic consultation (presence of sinus tachycardia, sinus bradycardia, arterial hypertension) or knowing the chronic medication of patients, especially if these are drugs which can interfere with vegetative cardiac tonus (beta-blockers, converting enzyme inhibitors, thyroxin, etc...) and knowing the effects of agents for induction of general anesthesia on sympathetic and parasympathetic tonus of the heart, these allow to choose the optimal agent for induction of general anesthesia, such diminishing the risk for development of unfavorable hemodynamic changes after induction, laryngoscopy and endotracheal intubation.

Implementation of scientific results: The results of this study were implemented in the clinical, didactic and scientific work in the Institute of Emergency Medicine from Chişinău and State University of Medicine and Pharmacy „Nicolae Testemiţanu”.

АННОТАЦИЯ

Фегю Юлиана “Исследование сердечных вегетативных изменений после внутривенного применения анестетиков во время индукции общей анестезии”, кандидатская диссертация, Кишинев 2021

Диссертация состоит из 137 страниц и включает в себя: введение, 4 главы, выводы, библиография из 244 источников, 4 дополнения, 47 рисунков и 15 таблиц. Полученные данные опубликованы в 8 научных статьях, включительно 3 без соавторов.

Ключевые слова: Изменчивость частоты сердечных сокращений, спектральный анализ, симпатический сердечный тонус, парасимпатический сердечный тонус, ваготония, симпатикотония.

Цель исследования: Анализ изменения вегетативного сердечного тонуса и гемодинамических изменений, связанных с индукцией общей анестезии внутривенными препаратами и эндотрахеальной интубацией.

Задачи исследования: 1. Исследование изменений вегетативного сердечного тонуса во время индукции общей анестезии при помощи тиопентала, мидазолама или пропофола. 2. Определение взаимосвязи между вегетативным сердечным тонусом и изменениями артериального давления и частоты сердечных сокращений при внутривенной индукции общей анестезии. 3. Определение рисков возникновения артериальной гипертензии, артериальной гипотензии, синусовой брадикардии, синусовой тахикардии во время индукции общей анестезии в зависимости от преданестезиологического вегетативного сердечного тонуса у пациентов. 4. Определение риска возникновения эктопических сердечных аритмий во время индукции общей анестезии и исследование рисков их возникновения в зависимости от преданестезиологического вегетативного сердечного тонуса у пациентов.

Научная новизна: Впервые было проведено научное исследование, основанное на определении изменений вегетативного сердечного тонуса во время индукции общей анестезии и определена связь между гемодинамическими изменениями и наличием сердечной преданестезиологической симпатикотонии или парасимпатикотонии.

Научные проблемы, решенные в диссертации: Преданестезиологический вегетативный сердечный тонус у пациентов является фактором, способным предсказывать динамические изменения артериального давления, ритма и частоты сердечных сокращений после введения индукционных препаратов.

Теоретическая значимость: Была пополнена теоретическая база знаний о эффектах препаратов для внутривенной индукции общей анестезии по отношению к автономному сердечному тонусу. Были проанализированы эффекты 3 препаратов для индукции (мидазолам, пропофол и тиопентал) на сердечный симпатический и парасимпатический тонусы и связь этих вегетативных сердечных изменений с динамическими изменениями артериального давления, частоты и ритма сердечных сокращений.

Практическая ценность полученных результатов: Принятие во внимание во время преданестезиологической консультации данных ЭКГ и гемодинамических показателей пациента или наличия факта хронического применения препаратов, которые влияют на автономный сердечный тонус, знание эффектов препаратов для анестезии на симпатический и парасимпатический сердечные тонусы позволяет выбрать оптимальный препарат для индукции общей анестезии, тем самым предотвращая появление неблагоприятных гемодинамических феноменов после индукции внутривенной анестезии, ларингоскопии с эндотрахеальной интубацией.

Применение полученных данных: Результаты исследования были применены в лечебной, дидактической и исследовательской деятельности Института Скорой Медицинской Помощи г. Кишинев, ГУМиФ “Николае Тестемицану”.

BIBLIOGRAFIE

1. WANGLES, P., BRAZ, J.R., PRISCILA, S. K., et al. Perioperative and Anesthesia-Related Mortality: An 8-Year Observational Survey From a Tertiary Teaching Hospital. In: *Medicine* (Baltimore). 2016; 95(2): pp. e2208. ISSN: 1536-5964
2. KAREN, S. B., JOSÉ, R. C., BRUNA, R., et. al. Perioperative and anesthesia-related cardiac arrests in geriatric patients: a systematic review using meta-regression analysis. In: *Sci Rep*. 2017; 7: 2622. ISSN: 2045-2322
3. VISITH, S., YODYING, P., SUWINAI, S., et. al.. Incidences and factors associated with perioperative cardiac arrest in trauma patients receiving anesthesia. In: *Risk Manag Healthc Policy*. 2018; 11: pp. 177 – 187. ISSN: 1179-1594
4. CHU-LIAN, G., JING-PING, H., ZHUO-LIN, Q., et. al... A study of anaesthesia-related cardiac arrest from a Chinese tertiary hospital BMC. In: *Anesthesiol*. 2018; 18: pp.127. ISSN 1528-1175
5. HOHN, A., MACHATSCHEK, J.N, FRANKLIN. J, et al.. Incidence and risk factors of anaesthesia-related perioperative cardiac arrest: A 6-year observational study from a tertiary care university hospital. In: *Eur J Anaesthesiol*. 2018;35(4): pp. 266 – 272. ISSN: 1365-2346
6. FUKUDA, K., KANAZAWA, H., AIZAWA, Y., et. al. Cardiac innervation and sudden cardiac death. In: *Circ. Res*. 2015: 116, pp. 2005 – 2019. ISSN: 1524-4571
7. SHEN, M.J., ZIPES, D.P. Role of the autonomic nervous system in modulating cardiac arrhythmias. In: *Circ. Res*. 2014: 114, pp. 1004 – 1021. ISSN: 1524-4571
8. AGASHE, S., PETAK, S. Cardiac Autonomic Neuropathy in Diabetes Mellitus. In: *Methodist Debakey Cardiovasc J*. 2018; 14(4): pp. 251 - 256. ISSN 1947-6108
9. SAKAMOTO, M., MATSUTANI, D., KAYAMA, Y. Clinical Implications of Baroreflex Sensitivity in Type 2 Diabetes. In: *Int Heart J*. 2019; 20; 60(2): pp. 241 - 246. ISSN: 1349-3299
10. PICHOT, V., ROCHE, F., CELLE, S., et. al.. HRV analysis: A free software for analyzing cardiac autonomic activity. In: *Front Physiol*, 2016; 7: pp.557. ISSN 1664-042X.
11. MALIK, M., HNATKOVA, K., HUIKURI, H.V., et. al. Cross Talk proposal: Heart rate variability is a valid measure of cardiac autonomic responsiveness. In: *J Physiol*. 2019; 597(10): pp. 2595 - 2598. ISSN 1469-7793
12. FOURADOULAS, M., VON KÄNEL R., SCHMID, J.P. Heart Rate Variability - State of Research and Clinical Applicability. In: *Praxis* (Bern 1994). 2019; 108 (7): pp. 461- 468. ISSN: 1661-8165.

13. SHAFFER, F., MCCRATY, R., ZERR, C.L. A healthy heart is not a metronome: an integrative review of the heart's anatomy and heart rate variability. In: *Front Psychol.* 2014; 5: pp. 1040. ISSN: 1664-1078
14. ANDERSON, T.A. Heart rate variability: implications for perioperative anesthesia care. In: *Curr Opin Anaesthesiol.* 2017; 30 (6): pp. 691 - 697. ISSN: 1473-6500
15. WELBORN, R., MOHR, N.M. Heart rate variability in the risk stratification of emergent department patients with chest pain. In: *Am J Emerg Med.* 2019; 37 (2): pp. 363 - 365. ISSN 1532-8171
16. AL-ZAITI, S.S., PIETRASIK, G., CAREY, M.G., et al. The role of heart rate variability, heart rate turbulence, and deceleration capacity in predicting cause-specific mortality in chronic heart failure. In: *J Electrocardiol.* 2019; 52: pp. 70 - 74. ISSN: 1532-8430
17. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology: Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use/Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. In: *Circulation.* 1996; 93: pp. 1043 – 1065. ISSN: 1524-4539

LISTA ABREVIERILOR

ASA - Societatea Americană a Anesteziștilor (engl. American Society of Anesthesiologists)

BMI – Index al masei corporale (engl. body mass index)

ECG - Electrocardiogramă

ESV – Extrasistolie supraventriculară

EtCO₂ – presiunea CO₂ la sfârșitul expirului

FCC - Frecvența contracțiilor cardiace

FiO₂ – Frația de oxigen inspirat

ÎÎ – Interval de încredere

Kg - Kilogram

LF – Spectrul frecvențelor joase (engl. low frequency)

LFun – spectrul frecvențelor joase normalizat

RR – Riscul relativ

RRmax - intervalul RR maximal pe electrocardiograma Holter

RRmean - intervalul RR mediu pe electrocardiograma Holter

RRmin – intervalul RR minimal pe electrocardiograma Holter

Se – Sensibilitatea

Sp – Specificitatea

TAd – Tensiunea arterială diastolică

TAM – Tensiunea arterială medie

TAs – Tensiunea arterială sistolică

TP – Puterea spectrală totală a variabilității ritmului cardiac (engl. total power)

VRC – Variabilitatea ritmului cardiac

FEGHIU IULIANA

**EVALUAREA MODIFICĂRILOR VEGETATIVE CARDIACE DUPĂ
ADMINISTRAREA INTRAVENOASĂ A ANESTEZICELOR ÎN CADRUL
INDUCȚIEI ANESTEZIEI GENERALE**

321.19 – ANESTEZOLOGIE ȘI TERAPIE INTENSIVĂ

Rezumatul tezei de doctor în științe medicale

Aprobat spre tipar:	Formatul hârtiei: 60×84 1/16
Hârtie ofset. Tipar ofset.	Tiraj...ex.....
Coli de tipar:	Comanda

Denumirea și adresa instituției unde a fost tipărit rezumatul