

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 – ANESTEZOLOGIE ȘI TERAPIE INTENSIVĂ

Teză de doctor în științe medicale

Conducător științific:

Șandru Serghei

Doctor habilitat în științe medicale, profesor
universitar (321.19 – Anesteziologie și terapie intensivă)

Consultant științific:

Todiraș Mihail

Doctor habilitat în științe medicale, conferențiar
cercetător (314.01 – Farmacologie și farmacologie
clinică, 321.19 – Anesteziologie și terapie
intensivă)

Autor:

Feghiu Iuliana

CHIȘINĂU, 2022

© Feghiu Iuliana, 2022

CUPRINS

ADNOTARE	6
LISTA TABELELOR	9
LISTA FIGURILOR	10
LISTA ABREVIERILOR	13
INTRODUCERE	15
1. SISTEMUL NERVOS AUTONOM CARDIAC: FIZIOLOGIA, METODE DE EVALUARE ȘI IMPLICAȚII ÎN PRACTICA ANESTEZOLOGICĂ	19
1.1. Sistemul nervos autonom cardiac – impactul în evoluția perianesteziacă	19
1.1.1. <i>Reglarea nervoasă a activității cardiace</i>	20
1.1.2. <i>Modularea aferentă a activității cardiace</i>	23
1.1.3. <i>Testele clinice utilizate pentru testarea activității cardiace autonome</i>	28
1.2. Variabilitatea ritmului cardiac – metodă eficientă de analiză al echilibrului simpatic-parasimpatic al cordului	31
1.2.1. <i>Parametrii variabilității ritmului cardiac și interpretarea lor fiziologică</i>	31
1.2.2. <i>Implicații clinice a variabilității ritmului cardiac în anesteziologie</i>	39
1.3. Agenții pentru inducția intravenoasă a anesteziei generale și efectele lor asupra sistemului cardiac autonom	42
1.4. Sinteza capitolului 1	46
2. MATERIALE ȘI METODE DE CERCETARE	48
2.1. Caracteristica generală a studiului: etapele, designul și asistența anestezică	48
2.2. Instrumente de examinare și parametrii clinici înregistrați.....	53
2.3. Analiza statistică a datelor	54
2.4. Descrierea materialului clinic.....	55
2.5. Sinteza capitolului 2.....	59
3. ANALIZA EVOLUȚIEI TONUSULUI CARDIAC VEGETATIV ȘI A MODIFICĂRILOR HEMODINAMICE ASOCIATE ÎN TIMPUL INDUCȚIEI INTRAVENOASE ȘI INTUBAȚIEI ENDOTRAHEALE ÎN CURSUL ANESTEZIEI GENERALE	61

3.1. Analiza evoluției tonusului cardiac vegetativ și a modificărilor hemodinamice asociate inducției anesteziei generale și intubației endotraheale după administrarea soluției de midazolam și fentanyl	61
3.1.1 Caracteristica generală a eșantionului	61
3.1.2. Modificarea parametrilor variabilității ritmului cardiac în timpul premedicației, inducției anesteziei generale și intubației endotraheale după administrarea soluției de midazolam și fentanyl	63
3.1.3. Modificările hemodinamice asociate modificărilor variabilității ritmului cardiac în timpul premedicației, inducției anesteziei generale și intubației endotraheale după administrarea soluției de midazolam și fentanyl.....	69
3.2. Analiza evoluției tonusului cardiac vegetativ și a modificărilor hemodinamice asociate inducției anesteziei generale și intubației endotraheale după administrarea soluției de propofol și fentanyl	79
3.2.1 Caracteristica generală a eșantionului	79
3.2.2 Modificarea parametrilor variabilității ritmului cardiac în timpul premedicației, inducției anesteziei generale și intubației endotraheale după administrarea soluției de propofol și fentanyl.....	82
3.2.3. Modificările hemodinamice asociate modificărilor variabilității ritmului cardiac în timpul premedicației, inducției anesteziei generale și intubației endotraheale după administrarea soluției de midazolam și fentanyl.....	87
3.3. Analiza evoluției tonusului cardiac vegetativ și a modificărilor hemodinamice asociate inducției anesteziei generale și intubației endotraheale după administrarea soluției de tiopental și fentanyl	96
3.3.1. Caracteristica generală a eșantionului	96
3.3.2 Modificarea parametrilor variabilității ritmului cardiac în timpul premedicației, inducției anesteziei generale și intubației endotraheale după administrarea soluției de tiopental și fentanyl.....	99
3.3.3. Modificările hemodinamice asociate modificărilor variabilității ritmului cardiac în timpul premedicației, inducției anesteziei generale și intubației endotraheale după administrarea soluției de tiopental și fentanyl.....	104
3.4. Sinteza capitolului 3	116
4. ANALIZA COMPARATIVĂ A EFECTELOR AGENȚILOR PENTRU INDUCȚIA INTRAVENOASĂ A ANESTEZIEI GENERALE ASUPRA TONUSULUI CARDIAC VEGETATIV	118
4.1. Sinteza capitolului 4.....	133

CONCLUZII GENERALE ȘI RECOMANDĂRI PRACTICE	136
BIBLIOGRAFIE.....	138
ANEXE	162
CV-ul AUTORULUI.....	171

ADNOTARE

Feghiu Iuliana „Evaluarea modificărilor vegetative cardiace după administrarea intravenoasă a anestezicelor 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, bradicardiei sinusale, tahicardiei sinusale 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 riscului 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.

Rezultatul obținut care contribuie la soluționarea problemei științifice importante în teză: A fost demonstrat că 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 onset 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 result obtained that contributes to solve the important scientific problem 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 внутривенной 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 внутривенной индукции общей анестезии в зависимости от преданестезиологического вегетативного сердечного тонуса у пациентов. 4. Определение риска возникновения эктопических сердечных аритмий во время внутривенной 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.

Полученный результат, который способствует решению важной научной проблемы 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”.

LISTA TABELELOR

Tab. 1.1. Bateria de teste Ewing pentru evaluarea funcției autonome cardiace.....	30
Tab. 1.2. Interpretarea clinică a testelor autonome de evaluare a funcției cardiovasculare autonome.....	31
Tab. 1.3. Aplicabilitatea variabilității ritmului cardiac pentru a analiza modificările tonusului cardiac simpatic și parasimpatic în anesteziologie.....	41
Tab. 2.1. Parametrii VRC înregistrați în studiu și interpretarea lor fiziologică.....	54
Tab. 2.2. Datele demografice ale pacienților incluși în loturile de cercetare.....	55
Tab. 2.3. Distribuția tipurilor de intervenții chirurgicale în loturile de cercetare.....	56
Tab. 2.4. Structura eșantioanelor de studiu după tonusul cardiac vegetativ inițial, valorile TAs, FCC și prezența aritmiilor cardiace.....	58
Tab. 3.1. Modificările parametrilor variabilității ritmului cardiac în eșantionul M în timpul premedicației, inducției anesteziei generale și intubației endotraheale.....	64
Tab. 3.2. Modificările tensiunii arteriale sistemice și a frecvenței contracțiilor cardiace în eșantionul M în timpul premedicației, inducției anesteziei generale și intubației endotraheale.....	69
Tab. 3.3. Modificările parametrilor variabilității ritmului cardiac în eșantionul P în timpul premedicației, inducției anesteziei generale și intubației endotraheale.....	82
Tab. 3.4. Modificările tensiunii arteriale sistemice și a frecvenței contracțiilor cardiace în eșantionul P în timpul premedicației, inducției anesteziei generale și intubației endotraheale.....	88
Tab. 3.5. Modificările parametrilor variabilității ritmului cardiac în eșantionul T în timpul premedicației, inducției anesteziei generale și intubației endotraheale.....	101
Tab. 3.6. Modificările tensiunii arteriale sistemice și a frecvenței contracțiilor cardiace în eșantionul T în timpul premedicației, inducției anesteziei generale și intubației endotraheale.....	106
Tab. 4.1. Modificarea parametrilor variabilității ritmului cardiac în eșantioanele de studiu în timpul premedicației, inducției intravenoase a anesteziei generale și intubației endotraheale.....	119
Tab. 4.2. Modificările tensiunii arteriale sistolice, tensiunii arteriale diastolice, tensiunii arteriale medii și frecvenței contracțiilor cardiace în eșantioanele de studiu în timpul premedicației, inducției intravenoase a anesteziei generale și intubației endotraheale.....	126

LISTA FIGURILOR

Fig. 1.1. Căile de comunicare cord-creier care asigura funcția autonomă cardiacă.....	25
Fig.1.2 Mecanismul baroreceptor și chemoreceptor de control al tonusului autonom cardiac....	27
Fig.1.3. Traseu ECG și parametrii de analiză a variabilității ritmului cardiac în domeniul timpului și frecvenței (imagine de peTLC 5000 ECG Holter System).....	38
Fig. 1.4. Parametrii pentru analiza variabilității ritmului cardiac în domeniul frecvenței (imagine de pe TLC 5000 ECG Holter System).....	38
Fig. 2.1. Diagrama de flux a studiului clinic.....	52
Fig. 2.2. Structura lotului de studiu în dependență de tonusul cardiac autonom initial.....	56
Fig. 2.3. Structura lotului de studiu în dependență de frecvența contracțiilor cardiace în etapa T1	57
Fig. 2.4. Structura lotului de studiu în dependență de valorile TA inițiale.....	58
Fig. 3.1. Structura eșantionului M în dependență de tonusul cardiac vegetativ inițial la pacienți.....	61
Fig. 3.2. Structura eșantionului M în dependență de tensiunea arterială sistemică inițială.....	62
Fig. 3.3. Structura eșantionului M în dependență de frecvența contracțiilor cardiace în etapa inițială.....	63
Fig. 3.4. Structura eșantionului M în dependență de tonusul cardiac vegetativ la etapele de studiu.....	65
Fig. 3.5. Modificarea puterii spectrale a variabilității ritmului cardiac în eșantionul M în timpul premedicației, inducției anesteziei generale și intubației endotraheale.....	66
Fig. 3.6. 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.....	67
Fig. 3.7. Modificarea raportului frecvențelor joase normalizate/frecvențe înalte normalizate (LFun/HFun) în eșantionul M în timpul premedicației, inducției anesteziei generale și intubației endotraheale.....	68
Fig. 3.8. Structura eșantionului M în dependență de valorile tensiunii arteriale sistemice în timpul premedicației, inducției anesteziei generale și intubației endotraheale.....	70
Fig. 3.9. Structura eșantionului M în dependență de frecvența contracțiilor cardiace și prezența aritmiilor cardiace ectopice în timpul premedicației, inducției anesteziei generale și intubației endotraheale.....	71
Fig. 3.10. Relația dintre tonusul cardiac vegetativ preanestezic și riscul de dezvoltare	

a modificărilor tensiunii arteriale sistemice și a frecvenței contracțiilor cardiace în eșantionul M.....	75
Fig. 3.11. Pauză RR urmată de multiple extrasistole supraventriculare pe ECG Holter TLC 5000 (derivata II) după intubația endotraheală.....	76
Fig. 3.12. Pauză RR cu bradicardie sinusală pe ECG Holter TLC 5000 în timpul inducției anesteziei generale (derivata II).....	77
Fig. 3.13. Pauză RR cu bradicardie sinusală pe ECG Holter TLC5000 (derivata II) după intubația endotraheală	78
Fig. 3.14. Pauză RR urmată de multiple extrasistole supraventriculare pe ECG Holter TLC 5000 (derivata II) după intubația endotraheală.....	78
Fig. 3.15. Structura eșantionului P în dependență de tonusul cardiac vegetative inițial la pacienți.....	79
Fig. 3.16. Structura eșantionului P în dependență de valorile tensiunii arteriale sistemice inițiale.....	80
Fig. 3.17. Structura eșantionului P în dependență de frecvența contracțiilor cardiace în etapa inițială.....	81
Fig. 3.18. Structura eșantionului P în dependență de tonusul cardiac vegetativ la etapele de studiu.....	83
Fig. 3.19. . Modificarea puterii spectrale a variabilității ritmului cardiac în eșantionul P în timpul premedicației, inducției anesteziei generale și intubației endotraheale.....	84
Fig. 3.20. 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.....	85
Fig. 3.21. Modificarea raportului frecvențelor joase normalizate/frecvențe înalte normalizate (LFun/HFun) în eșantionul P în timpul premedicației, inducției anesteziei generale și intubației endotraheale.....	86
Fig. 3.22. Structura eșantionului P în dependență de valorile tensiunii arteriale sistemice în timpul premedicației, inducției anesteziei generale și intubației endotraheale.....	88
Fig. 3.23. Structura eșantionului P în dependență de frecvența contracțiilor cardiace și prezența aritmiilor cardiace ectopice în timpul premedicației, inducției anesteziei generale și intubației endotraheale.....	89
Fig. 3.24. Relația dintre tonusul cardiac vegetativ preanestezic și riscul de dezvoltare a modificărilor tensiunii arteriale sistemice și a frecvenței contracțiilor cardiace în eșantionul M.....	95

Fig. 3.25. Structura eşantionului T în dependență de tonusul cardiac vegetativ initial.....	97
Fig. 3.26. Structura eşantionului T în dependență de tensiunea arterială sistemică inițială.....	98
Fig. 3.27. Structura eşantionului T în dependență de frecvența contracțiilor cardiace initial.....	98
Fig. 3.28. Structura eşantionului T în dependență de tonusul cardiac vegetative la etapele de studiu.....	99
Fig.3.29. Modificarea puterii spectrale a variabilității ritmului cardiac în eşantionul T în timpul premedicației, inducției anesteziei generale și intubației endotraheale.....	101
Fig. 3.30. Modificarea puterii spectrale a frecvențelor joase normalizate (LFun) și a frecvențelor înalte normalizate (HFun) în eşantionul T în timpul premedicației, inducției anesteziei generale și intubației endotraheale.....	102
Fig. 3.31. Modificarea raportului frecvențelor joase normalizate/frecvențe înalte normalizate (LFun/HFun) în eşantionul T în timpul premedicației, inducției anesteziei generale și intubației endotraheale.....	103
Fig. 3.32. Structura eşantionului T în dependență de valorile tensiunii arteriale sistemice în timpul premedicației, inducției anesteziei generale și intubației endotraheale.....	106
Fig. 3.33. Structura eşantionului T în dependență de frecvența contracțiilor cardiace și prezența aritmiilor cardiace ectopice în timpul premedicației, inducției anesteziei generale și intubației endotraheale.....	107
Fig. 3.34. Relația dintre tonusul cardiac vegetativ preanestezic și riscul de dezvoltare a modificărilor tensiunii arteriale sistemice și a frecvenței contracțiilor cardiace în eşantionul... ..	112
Fig. 3.35. Extrasistolii supraventriculare și un episod de bigeminie pe ECG Holter TLC 5000 (derivata II) după intubația endotraheală.....	113
Fig. 3.36. Extrasistole supraventriculare și ventriculare pe ECG Holter TLC 5000 (derivata II) după intubația endotraheală.....	114
Fig. 3.37. Extrasistole supraventriculare pe ECG Holter TLC 5000 (derivata II) după intubația endotraheală.....	115
Fig. 4.1. Structura eşantioanelor studiului după frecvența tensiunii arteriale normale, hipertensiunii arteriale și hipotensiunii arteriale.....	124
Fig. 4.2. Structura eşantioanelor studiului după frecvența tahicardiei sinusale, bradicardiei sinusale și a aritmiilor cardiace ectopice.....	125

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

EV – Extrasistolie ventriculară

FCC - Frecvența contracțiilor cardiace

FiO₂ – Frația de oxigen inspirat

GABA – Acidul gama-aminobutiric

GABAR – Receptori pentru acidul gama-aminobutiric

GABAR-A - Receptori pentru acidul gama-aminobutiric tip A

GABAR-B - Receptori pentru acidul gama-aminobutiric tip B

HF – Spectrul frecvențelor înalte (engl. high frequency)

HFun – Spectrul frecvențelor înalte normalizat

Î – Interval de încredere

IQR – Interval intercuartilic

Kg - Kilogram

LF – Spectrul frecvențelor joase (engl. low frequency)

LFun – spectrul frecvențelor joase normalizat

Mg – Miligram

Mkg – Microgram

ms - milisecunde

NTS – Nucleul tractului solitar

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

SNA – Sistemul nervos autonom

SNC – Sistemul nervos central

SNCI – Sistemul nervos cardiac intrinsec

Sp – Specificitatea

SRAA - Sistemul renină-angiotensină-aldosteron

TAd – Tensiunea arterială diastolică

TAM – Tensiunea arterială medie

TAs – Tensiunea arterială sistolică

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

ULF – Spectrul frecvențelor ultrajoase (engl. ultra low frequency)

VLF – Spectrul frecvențelor foarte joase (engl. very low frequency)

VRC – Variabilitatea ritmului cardiac

INTRODUCERE

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, 15].

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 riscului 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 preanestezie 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 [93]. Analiza datelor a fost realizată prin funcțiile și modulele programelor GraphPad Prism versiunea 8.0.

Sumarul compartimentelor tezei. Teza este expusă pe 137 pagini de text de bază, fiind constituită din introducere, 4 capitole, dintre care două reflectă analiza și sinteza rezultatelor, concluzii, recomandări practice și 6 anexe. Materialul iconografic include 45 de figuri, 15 tabele. Lucrarea dată este fundamentată pe 244 de surse bibliografice.

În compartimentul **Introducere** este argumentată actualitatea și necesitatea cercetării științifice privitor la modificările tonusului cardiac autonom în timpul inducției intravenoase a anesteziei generale. Deasemenea sunt stipulate scopul și obiectivele tezei, noutatea științifică a rezultatelor obținute, importanța teoretică, valoarea aplicativă a tezei și aprobarea rezultatelor.

Capitolul 1 – „Sistemul nervos autonom cardiac în anestezie: fiziologia, metodele de evaluare și implicații clinice în practica anesteziologică” întrunește o revistă sistematizată a literaturii de specialitate, unde sunt expuse detaliat aspectele anatomice și fiziologice ale inervației simpatice și parasimpatice a cordului, toate mecanismele eferente și aferente care reglează tonusul cardiac autonom. Este descris detaliat mecanismul baroreceptor și chemoreceptor de reglare a tonusului cardiac vegetativ. Sunt expuse cele mai noi ipoteze ale reglării și implicării sistemului nervos cardiac intrinsec în asigurarea balanței simpatice-parasimpatice a cordului. În acest compartiment al tezei sunt analizate detaliat testele clinice disponibile pentru evaluarea disfuncției cardiace autonome și sunt aduse argumente în favoarea utilizării VRC în anestezie. Este analizat fenomenul de VRC din aspect fiziologic cu interpretarea tuturor parametrilor care sunt utilizați pentru aprecierea tonusului cardiac simpatc și parasimpatic. Este și o analiză amplă a studiilor clinice de specialitate care au apreciat modificările tonusului cardiac vegetativ prin prisma modificărilor VRC după administrarea de propofol, midazolam, tiopental și fentanyl, cei mai frecvenți agenți pentru inducția intravenoasă a anesteziei generale utilizați în Republica Moldova. Sunt aduse în discuție toate controversalele

existente în literatură referitor la modificările tonusului cardiac autonom după inducția cu propofol, midazolam, tiopental și fentanyl.

În Capitolul 2 – „Material și metode de cercetare” – este expus conceptul detaliat al metodologiei cercetării în cadrul prezentei lucrări: caracteristica generală a studiului, materialul clinic și parametrii principali, constituirea loturilor primare de studiu (populația chirurgicală, numărul de pacienți, criteriile de includere și excludere a pacienților în prezenta cercetare). Sunt descrise metodele de analiză statistică aplicate în cercetare. Sunt analizate și argumentate în detaliu punctele forte ale studiului și potențialii factori de bias.

În Capitolul 3 – „Modificările tonusului cardiac autonom în timpul inducției intravenoase a anesteziei generale – sunt redate rezultatele studiului care a inclus 141 de pacienți distribuiți uniform și aleator în cele trei eșantioane, care au beneficiat de inducția anesteziei generale cu midazolam, propofol sau tiopental combinat cu fentanyl. Sunt argumentate prin teste statistice parametrice și neparametrice modificările tonusului cardiac autonom în cele 3 momente ale studiului: după premedicația cu soluție fentanyl, după administrarea agentului de inducție (midazolam, tiopental sau propofol) și după administrarea miorelaxantului (atracurium), laringoscopia cu intubația endotraheală. Modificarea tonusului cardiac simpatic și parasimpatic în timpul inducției anesteziei generale este reprezentată prin valori numerice în tabele iar tendința este vizibilă în grafice. A fost demonstrat că, toți cei trei agenți pentru inducția anesteziei generale pot declanșa modificări a TAs, TAd, TAM, FCC și aceste schimbări hemodinamice sunt în corelație cu tonusul cardiac vegetativ. În acest capitol este argumentată statistic relația dintre tonusul cardiac vegetativ preexistent și riscul de dezvoltare a fenomenelor hemodinamice adverse (tahicardie sinusală, bradicardie sinusală, hipotonie arterială, hipertonie arterială) după administrarea agenților de inducție sau după laringoscopie cu intubație endotraheală.

În Capitolul 4 – „Analiza comparativă a efectelor agenților pentru inducția intravenoasă a anesteziei generale asupra tonusului cardiac autonom” – este realizată analiza comparativă a efectelor midazolamului, propofolului și tiopentalului asupra VRC, tonusului cardiac vegetativ simpatic și parasimpatic, TAs, TAd, TAM, și FCC iar rezultatele sunt comparate cu datele existente în literatura de specialitate din domeniu.

Concluziile studiului și translarea lor aplicativă sunt expuse în „Concluzii și recomandări practice”.

1. SISTEMUL NERVOS AUTONOM CARDIAC: FIZIOLOGIA, METODE DE EVALUARE ȘI IMPLICAȚII ÎN PRACTICA ANESTEZIOLOGICĂ

1.1. Sistemul nervos autonom cardiac – impactul în evoluția perianesteziei

1.1.1. Reglarea nervoasă a activității cardiace

Sistemul nervos autonom (SNA) exercită un control extins asupra funcțiilor involuntare ale organismului prin asigurarea unui echilibru complex între tonusul vegetativ simpatic și tonusul vegetativ parasimpatic. Imbalanța acestui echilibru simpatic-parasimpatic poate fi cauza multiplelor dereglări cardiovasculare. Acest echilibru vegetativ poate fi cuantificat prin analiza unor parametri fiziologici, cum ar fi frecvența contracțiilor cardiace, valoarea tensiunii arteriale sistolice sau diastolice sau analiza VRC [17 - 20].

Astfel, SNA asigură controlul global al tuturor funcțiilor corpului. Prin cooperarea reciprocă a celor două diviziuni (simpatic și parasimpatic), SNA are un rol crucial în menținerea homeostaziei. În plus, la rolul primordial în asigurarea homeostaziei, SNA asigură generarea promptă a răspunsului hemodinamic și neuroreglator pentru a asigura adaptabilitatea organismului la acțiunea diverșilor factori stresanți. Astfel, SNA reglează diverse funcții, de la diametrul pupilei și funcția genitourinară, până la funcția cardiovasculară, pentru a asigura integritatea sistemului în condiții diferite de existență [18, 20]. Implicarea SNA s-a dovedit a fi esențială în patofiziologia insuficienței cardiace, hipertensiunii arteriale și aritmiilor cardiace [21 - 26].

Definit simplu „tonusul autonom”, poate fi raționalizat drept balanța homeostatică între tonusul vegetativ simpatic și tonusul vegetativ parasimpatic care controlează funcțiile organismului, inclusiv funcția cardiovasculară. Deși, multe din efectele SNA pot fi controlate prin mecanisme reflexe locale, nu este de subestimat rolul centrilor vegetativi superiori care contribuie la complexitatea reglării autonome a funcțiilor cardiovasculare [25, 27].

La un individ sănătos, frecvența cardiacă într-un anumit moment de timp reprezintă efectul influențelor parasimpatice (vagale), care reduc frecvența cardiacă, și influențelor simpatic, care sporesc frecvența cardiacă. În condiții de repaos, tonusul parasimpatic și simpatic sunt ambele active cu predominarea influențelor parasimpatice asupra cordului [28, 30]. Astfel, frecvența cardiacă reflectă influențele sistemului nervos parasimpatic și simpatic asupra cordului. În acest context mai important fiind aspectul dacă frecvența contracțiilor cardiace într-un anumit moment este adecvată pentru asigurarea homeostaziei. Cu alte cuvinte, este important

ca frecvența cardiacă să fie mai mare în timpul activităților zilnice și redusă în timpul somnului de noapte sau în condiții de repaos [29, 31].

Într-un organism sănătos există o balanță dinamică între tonusul cardiac vegetativ simpatic și tonusul cardiac vegetativ parasimpatic. Nervul vag este cel care asigură inervația parasimpatică și inervează sistemul nervos cardiac intrinsec (SNCI) și are proiecții către nodul sinusal, nodul atrio-ventricular precum și muschiul cardiac atrial. De obicei brațul parasimpatic al SNA este privit drept structura care asigură vasodilatația și efectele cardiace (batmotrop negativ, cronotrop negativ, dromotrop negativ, inotrop negativ, tonotrop negativ). Totuși, tonusul parasimpatic exercitat asupra cordului mai are funcția majoră de protecție în caz de sporire a influențelor centrale eferente [28 - 32].

Sporirea activității eferente a nervului vag determină eliberarea de acetilcolină care prin efectul asupra receptorilor muscarinici (preponderent M_2) determină efectele vegetative cardiace parasimpatice. Astfel, este redusă frecvența depolarizării diastolice spontane la nivelul nodului sinusal și atrio-ventricular (efect cronotrop negativ), determinând reducerea frecvenței cardiace. Deoarece inervația parasimpatică la nivelul ventriculelor cordului este foarte săracă, activarea vagală are influențe minime asupra contractilității ventriculare [28, 30]. Tonusul cardiac parasimpatic este dominant în condiții de repaos, generând o frecvență cardiacă de aproximativ 75/min. Această frecvență este semnificativ mai mică decât frecvența intrinsecă a nodului sinusal, care se reduce gradual cu vârsta de la 107/min la 20 ani până la 90/min la 50 de ani. Inervația parasimpatică a cordului poate reduce frecvența cardiacă până la 20-30/min sau chiar poate opri cordul. Influențele parasimpatice asupra cordului se manifestă mult mai rapid (mai puțin de 1 sec.) comparativ cu influențele simpatice (mai mult de 5 sec.) [30, 31, 32].

Timul de răspuns al nodului sinusal este foarte scurt, astfel, efectele cardiace ale creșterii tonusului vagal depind în totalitate de faza ciclului cardiac când acestea s-au dezvoltat. Astfel, prin stimularea vagală rezultă un răspuns imediat, care de regulă, apare în cadrul unui ciclu cardiac, astfel afectând unul sau două cicluri cardiace după declanșare. Sporirea frecvenței cardiace poate fi obținută prin reducerea activității vagale sau blocarea nervului vag. Astfel că, schimbările spontane și bruște ale frecvenței cardiace (creșterea sau reducerea) care se petrec între două cicluri cardiace sunt mediate prin sistemul nervos vegetativ parasimpatic [28, 30 - 32].

Creșterea activității sistemului nervos simpatic este unica modalitate de a spori frecvența cardiacă, care poate depăși frecvența intrinsecă generată de nodul sinusal. După activarea simpatică, se constată o reținere de până la 5 sec. până când se va constata efectul final al creșterii tonusului cardiac simpatic și anume creșterea progresivă a frecvenței cardiace, care atinge nivelul maximal la 20-30 sec. după inițierea simpaticotoniei. Aceasta cu condiția ca

efectul simpatic asupra cordului să fie menținut [19, 20]. Întârzierea răspunsului la activarea sistemului vegetativ simpatic este în contrast direct cu răspunsul instantaneu care apare la creșterea tonusului sistemului vegetativ parasimpatic. Totuși, efectul simpaticotonic cardiac are o durată mai lungă și chiar un stimul slab și de durată scurtă poate modifica frecvența cardiacă timp de 5-10 sec [32].

Nervii simpatici eferenți au ca țintă de acțiune și realizare a efectului final nodul sinusal și nodul atrio-ventricular prin SNCI dar și efect direct pe miocard. Potențialele de acțiune generate de acești neuroni motori determină eliberarea de epinefrină și norepinefrină care prin efectul pe receptorii β_1 adrenergici localizați pe fibrele miocardului determină efectele finale cardiace [19, 34]. Aceste influențe nervoase determină creșterea frecvenței depolarizării spontane la nivelul nodului sinusal și al nodului atrio-ventricular, astfel contribuind la sporirea frecvenței cardiace (efect cronotrop pozitiv), iar prin efectul de stimulare directă al fibrei miocardice determină și sporirea contractilității cardiace (efect inotrop pozitiv), atât la nivelul ventriculelor cât și al atriilor [35 - 36]. La pacienții cu insuficiență cardiacă densitatea receptorilor adrenergici β_1 în miocard este redusă, astfel cordul acestor pacienți devine mai puțin responsiv la acțiunea epinefrinei și norepinefrinei eliberată în cursul creșterii tonusului cardiac vegetativ simpatic [26, 27, 36].

În bulbul rahidian este localizat centrul cardiovascular presor (cardioaccelerator) și centrul cardiovascular depresor (centrul cardioinhibitor). Centrul cardioaccelerator își exercită influențele vegetative prin nervii simpatici cardiaci iar cel cardioinhibitor prin nervul vag. La acest nivel, influențele vegetative asupra cordului sunt realizate non-stop și sunt modulate de către respirație și de către structurile superioare ale sistemului vegetativ (thalamus, hipotalamus, cortexul cerebral) [37, 38]. Impulsurile centrale eferente, sunt impulsurile care exercită efectul asupra inimii prin intermediul centrului presor (cardioaccelerator) de la nivelul bulbului rahidian și prin nervii simpatici cardiaci. Acesta semnifică că, influențele centrale eferente exercitate asupra inimii sunt întotdeauna simpaticotonice [38 - 40]. Și aici intervine aspectul protectiv contra-activator cardiac al sistemului vegetativ parasimpatic [40]. În condițiile când funcția cardiacă este în limitele fiziologice, efectul simpaticotonic central este contracarat de către influențele vegetative parasimpatice de la nivel medular, unde centrul cardioinhibitor are un rol de filtru. Acest efect de filtru al centrului cardioinhibitor este datorat influențelor inhibitorii permanente exercitate asupra centrului cardioaccelerator medular. Astfel, nu toate influențele eferente centrale activatoare își fac efectul final asupra cordului [38].

Centrii nervoși superiori care controlează funcția cordului sunt localizați la nivelul cortexului cerebral, sistemului limbic, hipotalamus, talamus, formațiunea reticulară iar

influențele eferente asupra cordului exercitate de către aceste structuri nervoase centrale sunt întotdeauna stimulante [37].

Centrul cardiovascular major, localizat la nivelul trunchiului cerebral, integrează informația venită de la proprioceptori (care furnizează informație despre poziția corpului în spațiu), chemoreceptori (furnizează informație despre biochimia sângelui) și mecanoreceptori (numiți și baroreceptori) cu informația de la cortexul cerebral și sistemul limbic. Centrul cardiovascular răspunde la informația senzorială primită prin adaptarea frecvenței cardiace prin modularea balanței sistemului vegetativ cardiac simpatic și parasimpatic [42, 43].

1.1.2. Modularea aferentă a activității cardiace

Neurocardiologia este un domeniu al medicinei care studiază organizarea, structura și controlul asupra relației cord-creier și se află la intersecția cardiologiei cu neurologia [13]. Dacă reglarea eferentă descendentă a inimii de către SNA este bine cunoscută, date mai noi din literatura de specialitate denotă faptul că, un rol major și mai complex în controlul funcției cardiace îl are SNCI. Acești neuroni intracardiaci (sensoriali, motori, aferenți, intercalari) pot opera independent și rețeaua acestora este suficient de extinsă ca să fie denumită „creierul mic”, al inimii mamiferelor [44, 50, 51]. Neuronii SNCI se deosebesc de alți neuroni prin 1) anatomie și localizare, 2) fenotipul biochimic și 3) influențele funcționale asupra cordului [52, 53].

SNCI reprezintă o rețea constituită din neuroni și fibre nervoase de conexiune, structuri anatomice cunoscute drept plexuri ganglionare. Corpul neuronilor are dimensiunile medii între 15 și 30/20–45 μm pe axa scurtă și lungă respectiv și se grupează pentru a forma ganglionii. Fiecare ganglion poate avea de la 2 până la 1500 neuroni. Majoritatea ganglionilor (90%) sunt localizați în țesutul cardiac supraventricular, pe suprafața epicardiului. Cei mai mulți ganglioni sunt localizați pe fața dorsală a atriilor, în jurul bazei aortei, arterei pulmonare și venelor pulmonare, pe suprafața anterioară a ventriculelor [43]. Numărul ganglionilor este dependent de specie și variază de la 19 la iepure până la 800 la om [50, 54].

Anterior se credea că acești ganglioni nervoși intracardiaci reprezintă doar niște releuri pentru sistemul nervos parasimpatic, așa cum inițial în aceste structuri anatomice a fost depistată doar acetilcolina [44, 55]. Totuși, mai multe studii realizate ulterior, prin metode imunochimice, au depistat la nivelul acestor ganglioni o diversitate mare de substanțe bioactive, care se implică în reglarea funcției cordului. Printre acești neurotransmițători și neuromediatorii merită a fi menționați: peptidul vasoactiv intestinal (VIP), norepinefrina, neuropeptidul Y, nitric oxid sintetaza neuronală (NOSn), tirozin hidroxilaza (responsabilă pentru producerea locală de norepinefrină), sinaptofisina (marker al fibrelor nervoase simpatic), substanța P [55 - 57].

Astfel, se pare că ganglionii intracardiaci, care constituie SNCI nu posedă doar funcție parasimpatică, dar sunt niște structuri complexe care includ neuroni parasimpatici și simpatici, care prin sinteza și eliberarea substanțelor neuromodulatoare menționate mai sus contribuie la controlul local al funcției vegetative a cordului, la fel ca și integrarea relației cord-creier [44, 58, 59].

Nervii aferenți ascendenți joacă un rol mare în reglarea fiziologică a ritmului cardiac. Activitatea simpatică și parasimpatică eferentă este integrată cu activitatea SNCI, care include și semnalele care vin prin neuronii chemosenzitivi și mecanosenzitivi [28, 30, 41, 44] (Fig.1). Merită a fi remarcat faptul că, majoritatea fibrelor nervului vag (80 - 90%) sunt fibre aferente, și prin intermediul acestora semnalele sunt transmise către creier, împreună cu alte aferenții cardiovasculare într-o măsură mai mare decât este realizat de la alte sisteme de organe vitale [30, 41]. Informația mecanică și hormonală este convertită în impulsuri nervoase de către neuronii senzitivi de la nivelul SNCI. Aceste impulsuri pot fi transmise către creier prin intermediul căilor de conducere aferente de la nivelul măduvei spinării dar și prin nervul vag (Fig.1.1.) [17, 18, 60, 61].

Reglarea rapidă și de scurtă durată a presiunii arteriale este asigurată de către o rețea complexă care constă din baroreceptori și chemoreceptori [42, 62 - 65]. Baroreceptorii, localizați la nivelul arcului aortic și sinusurilor carotide detectează modificările presiunii arteriale. Acești mecanoreceptori sunt activați la distindere (creșterea presiunii arteriale) și consecutiv trimit impulsuri către medula rostrală ventro-laterală (localizată în trunchiul cerebral), care în continuare prin intermediul ajustării tonusului vegetativ, promovează reducerea rezistenței vasculare periferice cu vasodilatație (inhibiția simpaticului) și diminuarea debitului cardiac prin efectul cronotrop și inotrop negativ (urmare a activării parasimpaticului) [43, 63 - 66]. Prin contrast, baroreceptorii localizați la nivelul venelor cave și venelor pulmonare sunt activați când presiunea arterială scade. Feed-back-ul duce la sporirea producerii vasopresinei în hipotalamus și eliberarea crescută a acesteia din celulele hipofizei posterioare (neurohipofiză). Deasemenea este activat și sistemul renină-angiotensină-aldosteron (SRAA). În rezultatul creșterii retenției hidrosaline în rinichi va spori volumul sângelui circulant și în final va spori presiunea arterială [57, 67 - 69].

Reflexul baroreceptor implică și mecanoreceptorii localizați în atri. Aceștea la fel ca și baroreceptorii arcului aortic și sinusului carotidian, sunt activați la distindere (când atriile se umplu cu sânge), totuși spre deosebire de alți mecanoreceptori, baroreceptorii atriali la stimulare vor conduce la sporirea frecvenței cardiace ca urmare a sporirii tonusului cardiac simpatic, astfel sporind debitul cardiac și reducând presiunea cauzată de volum în atri [43, 44, 63, 65].

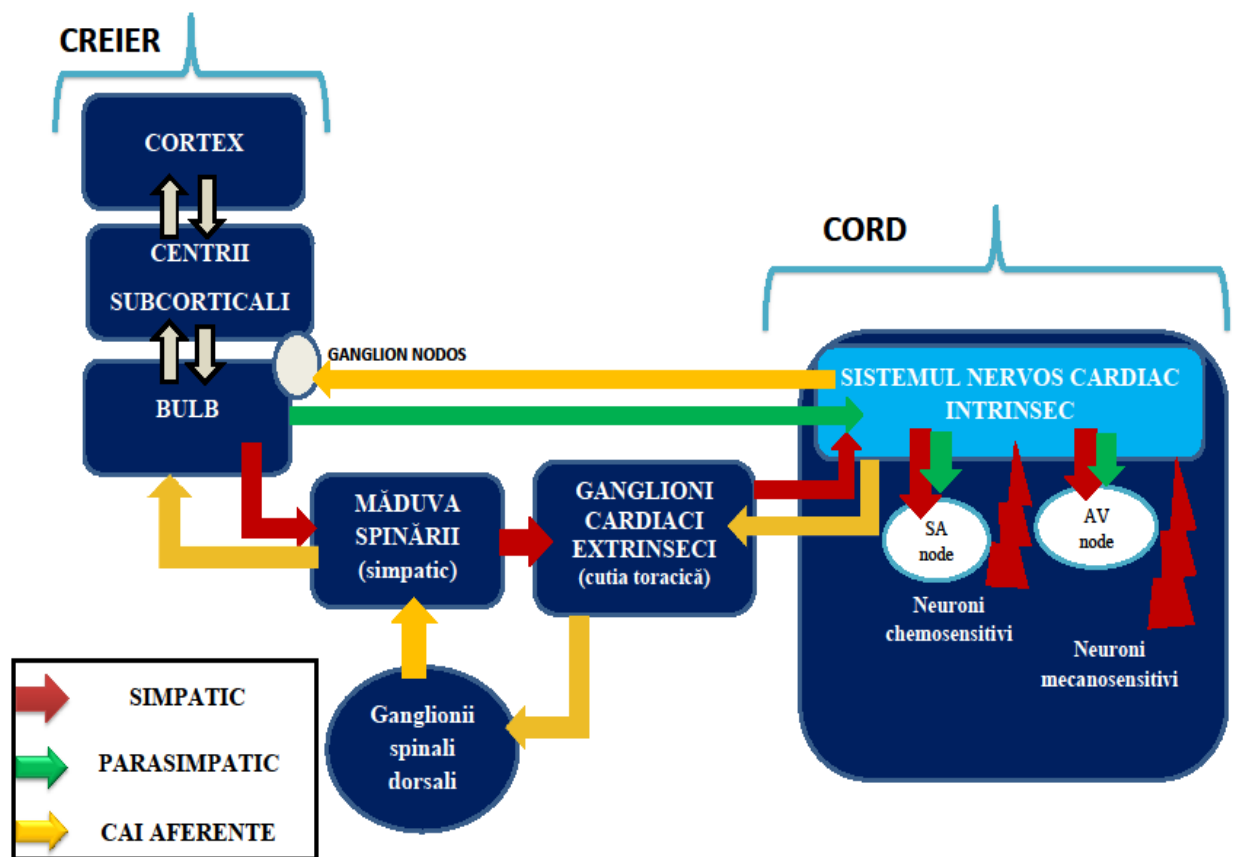


Fig. 1.1. Căile de comunicare cord-creier care asigura funcția autonomă cardiacă.

(După Fred Shaffer et al. A healthy heart is not a metronome: an integrative review of the heart's anatomy and heart rate variability (cu modificări proprii) [13])

Chemoreceptorii periferici sunt localizați la nivelul corpusculilor aortici și carotidieni (glomus caroticus și glomus aorticus). Aceștea monitorizează nivelul de oxigen în sânge. Chemoreceptorii centrali sunt localizați la nivelul sistemului nervos central și sunt sensibili la nivelul bioxidului de carbon și pH-ul lichidului cefalorahidian. În timpul hipovolemiei, reducerea presiunii oxigenului în sângele periferic, sporirea concentrației CO_2 , reducerea pH-ului sangvin, impulsurile nervoase de la chemoreceptori sunt transmise prin intermediul nervului vag (de la nivelul corpusculilor aortici) și nervul glosofaringean (de la nivelul corpusculilor carotidieni) spre centrul hemodinamic medular. În rezultat, este redus tonusul vegetativ parasimpatic și crește tonusul vegetativ simpatic ceea ce va favoriza sporirea frecvenței cardiace și a debitului cardiac [68, 69, 71].

Așa cum reglarea presiunii arteriale are un rol important pentru sistemul cardiovascular, factorii care modifică presiunea arterială pot deasemenea influența și frecvența cardiacă.

Neuronii intracardiaci sensitivi aferenți prelucrează și distribuie informația mecanică și chimică din cord către SNCI. Impulsurile aferente de la neuronii mecanosensitivi din SNCI sunt transmise prin nervul glosofaringian și nervul vag către nucleul tractului solitar, care are conexiuni cu alți centri reglatori de la nivelul măduvei și bulbului rahidian, astfel controlând și modulând influențele nervoase eferente asupra cordului și vaselor sangvine [44, 55]. Deasemenea, există și un control al influențelor parasimpatice asupra cordului realizat prin conexiunile cu nucleul dorsal al nervului vag [30]. Astfel neuronii mecanosensitivi de la nivelul cordului pot controla frecvența cardiacă, tonusul vascular periferic și contractilitatea cardiacă pentru a regla presiunea arterială. Aceste influențe aferente de la cord pot modula deasemenea și secreția hormonilor (Fig. 1.2) [50, 59].

Cordul nu este doar un organ muscular care are capacitatea de a se contracta și asigura debitul cardiac optim pentru satisfacerea necesităților curente ale organismului, dar are și posibilitatea de a produce și de a secreta substanțe biologice active cu funcție de neurotransmițători și hormoni. Astfel, miocitele atriale pot produce și elibera peptidul natriuretic atrial, care induce excreția renală de sare asigurând astfel, scăderea presiunii arteriale [72]. În plus, celulele adrenergice cardiace intrinseci pot sintetiza și secreta catecolamine (dopamina, epinefrină și norepinefrină), la fel ca și cantități semnificative de oxitocină [17, 18, 44].

Cercetările în domeniul neurocardiologiei au scos la iveală că, interacțiunile nervoase între cord și creier sunt mult mai complexe decât se credea anterior [50 - 53]. Mai multe cercetări au dovedit că, activitatea cardiovasculară aferentă are o structură complexă și durată de la câteva milisecunde până la câteva minute. Deasemenea a fost demonstrat că, SNCI are memorie de scurtă durată la fel ca și memorie de lungă durată, ambele având capacitatea de a influența VRC și activitatea cardiacă aferentă în vederea controlului asupra ritmului cardiac, frecvenței cardiace, presiunii arteriale, la fel ca și activitatea cardiacă hormonală legată de sinteza și eliberarea hormonilor [13, 18, 44, 72, 73].

Mai multe studii în care s-au studiat interacțiunile cord-creier au sugerat ideea unui rol important al inimii în modularea funcției cognitive precum ar fi funcția sensorial-motorie și de percepție. Autorii acestor studii au demonstrat că, funcțiile corticale pot fi modulate prin intermediul impulsațiilor aferente de la neuronii mecanosensitivi intracardiaci, de la nivelul arterelor carotide și a arcului aortic [13, 73]. Cercetările au fost focusate doar la activitatea din cadrul unui ciclu cardiac și au demonstrat că, activitatea cardiovasculară influențează percepția și funcția cognitivă.

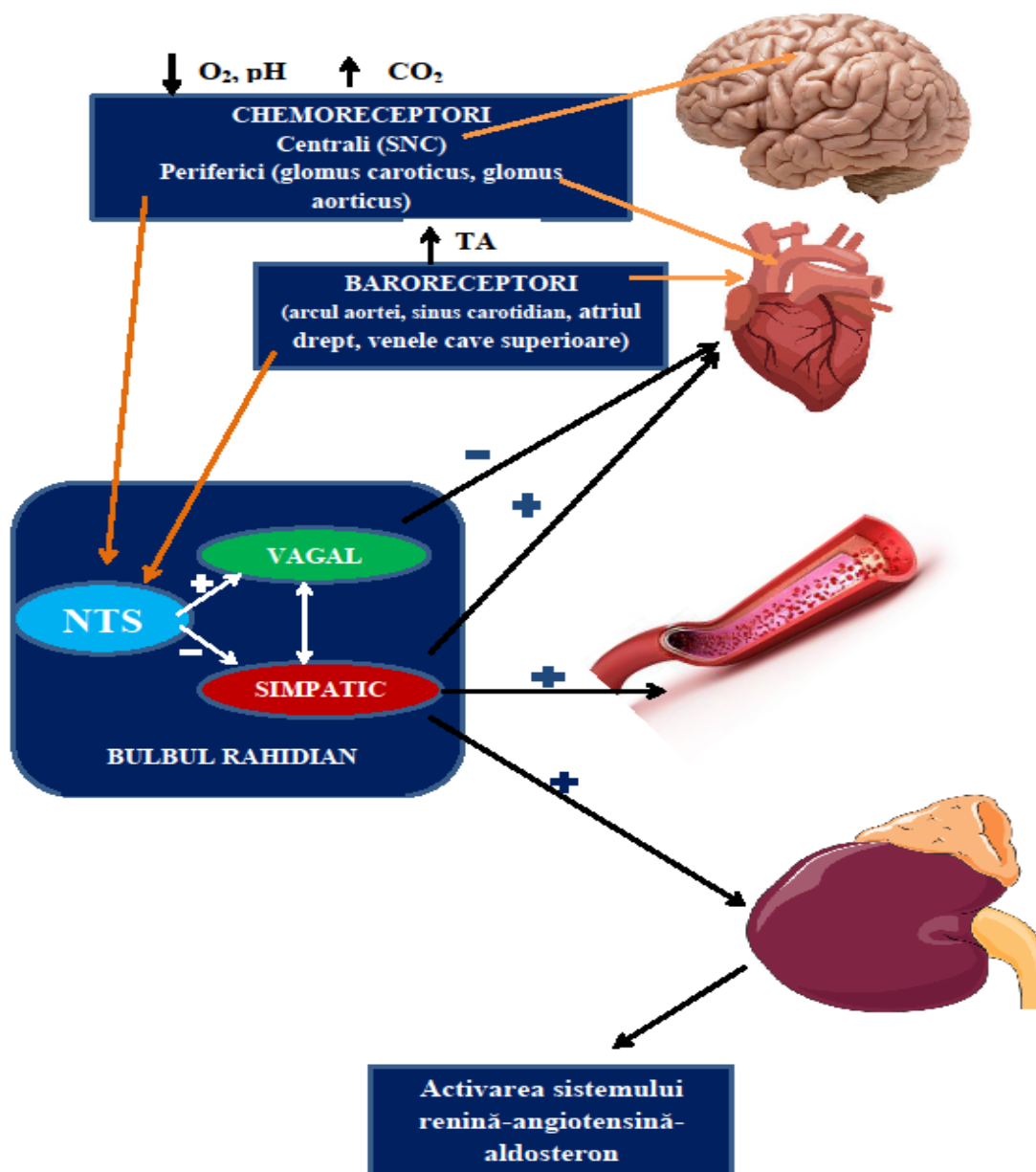


Fig. 1.2. Mecanismul baroreceptor și chemoreceptor de control al tonusului autonom cardiac (SNC – sistemul nervos central, NTS - nucleul tractului solitar).

Cercetătorii Velden M. și Wölk C. au fost primii care au demonstrat că funcțiile cognitive fluctuează cu un ritm de aproximativ 10 Hz [74]. La fel s-a demonstrat că, modularea funcției corticale prin influențele venite de la cord se realizează prin intermediul impuștației aferente către thalamus care sincronizează activitatea corticală globală. Un număr tot mai mare de cercetări științifice au confirmat faptul că, informația procesată de către neuronii SNCI poate influența activitatea ariei frontale a cortexului cerebral, cortexului motor, influențând astfel

funcțiile sensoriale precum ar fi atenția, motivația, percepția, emoțiile. Neuronii aferenți ai SNCI au proiecții la nivelul ganglionilor dorsali ai măduvei spinării, ganglionul nodos, trunchiul cerebral, hipotalamus, talamus și amigdală și în final spre cortexul cerebral [13, 75, 76].

1.1.3. Testele clinice utilizate pentru testarea activității cardiace autonome

Anestezia generală sau locală poate induce modificări majore în funcția autonomă cardiovasculară și astfel poate declanșa instabilitate hemodinamică intraanestezică [2, 4, 5]. Mai mult decât atât, prezența disfuncției autonome cardiovasculare la pacient (insuficiență cardiacă, diabet zaharat, hipertensiune arterială) reprezintă un factor de risc pentru dezvoltarea complicațiilor perioperatorii [8, 9, 22, 24, 77, 78]. Anesteziștii trebuie să fie familiarizați cu testele de evaluare a funcției autonome cardiace în perioada perioperatorie iar rezultatele obținute din investigarea funcției autonome cardiovasculare trebuie să fie interpretate în relație cu statutul clinic al pacientului [14].

Există o serie de teste clinice utilizate pentru expertiza funcției autonome. Nici unul dintre acestea nu asigură o interpretare globală a balanței simpatice-parasimpatice a organismului. Sistemul nervos vegetativ inervează orice țesut, astfel că, dereglările vegetative pot implica orice sistem de organe. Cele mai multe din testele clinice disponibile pentru evaluarea funcției autonome se referă la funcția autonomă cardiovasculară [79, 80]. Un exemplu clasic de teste clinice pentru evaluarea statutului cardiovascular îl reprezintă testele Ewing, implementate și adoptate pentru evaluarea clinică a neuropatiei cardiovasculare autonome (Tab. 1.1., Tab. 1.2.) [81 - 83].

Aceste teste sunt bine cunoscute, dar realizarea și interpretarea lor este laborioasă și consumatoare de timp. În plus, pentru realizarea acestora este necesară familiarizarea și instruirea pacientului, în special pentru realizarea probei Valsava și a testelor cu implicarea respirației. Testele Ewing care se bazează pe răspunsul frecvenței cardiace (raportul Valsava, frecvența cardiacă ortostatică, variația frecvenței cardiace la respirația profundă) analizează funcția autonomă cardiovasculară parasimpatică, în timp ce testele care analizează modificările TA (variația tensională ortostatică și variația tensională la efort izometric) analizează funcția autonomă cardiovasculară simpatică (Tab. 1.1) [82, 83].

Primele patru teste sunt cele mai frecvent utilizate, validate și cel mai detaliat explicate din punct de vedere fiziologic. Deaceia, deseori mai sunt utilizate în cercetările clinice ale disfuncției autonome cardiovasculare la pacienții diabetici [8, 79, 80]. Testele Ewing au fost elaborate și prevăzute preferențial pentru diagnosticarea precoce a disfuncției autonome și s-au

dovedit a fi utile pentru stratificarea riscului și elaborarea planului de management la pacienții cu patologie cardiovasculară [82].

Totuși, validitatea testelor Ewing pentru evaluarea tonusului cardiovascular simpatic este echivocă. Testele care se bazează pe modificarea TA în multe studii clinice au demonstrat reproductibilitatea joasă (coeficient de corelație de la 0.32 până la 0.48 ($P > 0.09$)). Pe de altă parte, testele Ewing care analizează răspunsul frecvenței cardiace la respirația profundă și la proba Valsava au avut reproductibilitate de la medie până la mare (coeficient de corelație de la 0.76 până la 0.89 ($p < 0.001$)) [81, 82].

Literatura recentă sugerează că, cel mai bun test Ewing care determină disfuncția cardiovasculară autonomă este variația frecvenței cardiace la respirația profundă urmat de raportul Valsava. Aceste două teste au demonstrat cea mai mare reproductibilitate în studiile clinice. Mai mulți autori recomandă utilizarea acestor două teste Ewing combinate cu analiza VRC pentru a diagnostica prezența disfuncției autonome cardiovasculare la pacienți [82]. Câteva studii clinice au demonstrat că testele Ewing pot fi totalmente înlocuite în practica clinică de către analiza VRC atât pentru a evidenția disfuncția cardiovasculară autonomă perioperatorie cât și pentru stratificarea riscului [83, 84].

Testele Ewing nu sunt aplicabile pentru a aprecia modificările tonusului cardiac simpatic-parasimpatic în timpul anesteziei generale. Pe de altă parte medicul anesteziat are alți parametrii clinici care sunt eficienți pentru evaluarea modificărilor autonome cardiovasculare: FC și presiunea arterială [14].

FC reprezintă numărul depolarizărilor diastolice spontane ale nodului sinusal și se află sub controlul sistemului nervos simpatic și parasimpatic. De obicei simpaticotonia se asociază cu sporirea FC (tahicardia sinusală) în timp ce parasimpaticotonia duce la reducerea FC (bradicardia sinusală). Aici trebuie de remarcat un fapt, și anume că creșterea tonusului cardiac simpatic se asociază cu scurtarea potențialului de acțiune și a perioadei refractare la nivelul miocardului atriilor și ventriculelor, în timp ce parasimpaticotonia cardiacă va alungi potențialul de acțiune și perioada refractară doar la nivelul miocardului ventriculelor cordului nu și atriilor, unde ambele valori descresc. Aceasta poate explica de ce parasimpaticotonia cardiacă are efect pro-aritmogen atrial și anti-aritmogen ventricular [17, 28, 30, 85].

FC în repaos este un marker al sănătății cardiovasculare [86]. La pacienții cu patologie cardiovasculară, tahicardia sinusală în repaos reprezintă un factor de risc pentru dezvoltarea complicațiilor. În plus, FC sporită în repaos este un factor de risc pentru dezvoltarea insuficienței cardiace la subiecții fără patologie cardiovasculară la fel ca și mortalitatea la subiecții cu vârsta peste 60 ani [24, 77]. Spre deosebire de aceasta, FC redusă în repaos se asociază cu o dezvoltare

mai tardivă a fibrilației atriale. Toate acestea sugerează că, sporirea tonusului cardiac vegetativ simpatic poate spori riscul de progresie a insuficienței cardiace [35 - 37]. Pe de altă parte, tonusul parasimpatic cardiac crescut poate fi un trigger al aritmiilor atriale [28, 31, 85].

SNA realizează și controlul TA prin reglarea debitului cardiac, rezistenței vasculare periferice și volumului intravascular. Schimbările rapide și de scurtă durată ale TA sunt sesizate de către baroreceptori, care ulterior modelează traficul simpatic-parasimpatic spre cord [62, 63]. În timp ce răspunsul cronotrop la schimbările TA sunt în mare parte mediate prin sistemul nervos parasimpatic, rezistența vasculară periferică și debitul cardiac sunt sub influența sistemului nervos simpatic. Aceasta explică de ce maladiile neurodegenerative cu implicarea sistemului nervos simpatic se asociază cel mai frecvent cu hipotensiune arterială prin dereglarea mecanismului de control baroreceptor [65, 68, 69]. Rolul patogenetic al simpaticotoniei cardiace în hipertensiunea arterială primară și secundară a fost confirmat în multiple studii experimentale și clinice [22, 66, 78].

Tab. 1.1. Bateria de teste Ewing pentru evaluarea funcției autonome cardiace [81, 85]

Testul	
Raportul Valsalva	Pacientul după o perioadă de repaos suflă într-o piesă bucală contra unei presiuni de 40 mmHg (fără a depăși 50 mmHg) timp de 15 secunde. Variațiile tensionale și de frecvență cardiacă în timpul acestei manevre sumează 4 faze distincte în timpul primelor 60 secunde. Raportul dintre cea mai mare frecvență cardiacă în timpul fazei IV/cea mai joasă frecvență cardiacă în timpul fazei II reprezintă raportul Valsalva.
Frecvența cardiacă ortostatică (Raportul 30 :15)	Trecerea la postura verticală produce importante modificări hemodinamice în primele 30 sec., și anume cardioaccelerare la 3 și 12 sec., urmată de bradicardie reflexă la 20 sec. Intervalul R-R la bataia 30 /intervalul R-R la bataia 15(Raportul 30 :15) este considerat indexul afectării cardiovagale.
Variația frecvenței cardiace la respirația profundă (aritmia sinusală)	Pacientul este în condiții de repaos și respiră liniștit cu o frecvență de 6 respirații/minut. Se calculează media diferențelor între cea mai mare și cea mai mică dintre frecvențele cardiace înregistrate în inspir față de expir pentru fiecare ciclu. La moment se consideră a fi cea mai sensibilă metodă pentru aprecierea tonusului cardiac vagal.
Variația tensională ortostatică	Se urmărește variația tensională în timpul trecerii la postura verticală timp de 5 min. Hipotensiunea ortostatică este definită drept reducerea TAs cu mai mult de 20 mmHg sau a TAd cu mai mult de 10 mmHg la 3 minute după trecerea din clinostatism în ortostatism. De obicei TAs și TAd se reduc, fără a spori frecvența cardiacă. O reducere minimă aTAs fără modificarea TAd de obicei marchează prezența hipovolemiei la pacient.
Variația tensională la efort izometric	La contracția susținută a mâinii timp de 3 min. la 30% din efortul maximal, se urmăresc variațiile de TAs și TAd. La subiecții sănătoși se produce o creștere de cel puțin 17 mmHg.

Rolul TA ca marker al homeostaziei și patologiei este deja bine stabilit. Hipotensiunea ortostatică se asociază cu incidența sporită a atacului ischemic cerebral și boala coronariană. La fel, incapacitatea de a spori TA la un efor fizic se asociază cu un risc sporit de morbiditate și mortalitate [69, 70, 87]. Hipertensiunea arterială este o condiție medicală care crește riscul de infarct cerebral, infarct miocardic, insuficiență cardiacă și patologie renală. Mai multe evidențe sugerează faptul că sexul și rasa ar avea un impact asupra responsivității receptorilor adrenergici, astfel având repercusiune asupra rezistenței vasculare periferice [33, 42, 66, 78, 87].

În practica clinică anesteziologică evaluarea tonusului cardiac autonom poate fi realizată prin analiza modificărilor dinamice a TA și a FC dar și prin analiza spectrală a VRC [10, 14, 43, 73].

Tab. 1.2. Interpretarea clinică a testelor autonome de evaluare a funcției cardiovasculare autonome [79]

Testul	Norma	Limite	Anormal
Raportul Valsalva (contrații cardiace/minut)	≥ 1.21	1.11 – 1.20	≤ 1.10
Frecvența cardiacă ortostatică (contrații cardiace/minut)	≥ 1.04	1.01 – 1.03	≤ 1.0
Variația frecvenței cardiace la respirația profundă (contrații cardiace/minut)	≥ 15	11 - 14	≤ 10
Variația tensională ortostatică (mmHg)	≤ 10	11 -29	≥ 30
Variația tensională la efort izometric (mmHg)	≥ 16	11 - 15	≤ 10

1.2. Variabilitatea ritmului cardiac – metodă eficientă de analiză al echilibrului simpatic-parasimpatic al cordului

1.2.1. Parametrii variabilității ritmului cardiac și interpretarea lor fiziologică

Încă de când Walter Cannon a introdus conceptul de homeostazie în 1929, studiul proceselor fiziologice întotdeauna a pornit de la principiul că, toate celulele, țesuturile și sistemele de organe mențin o stare de echilibru în diferite condiții fiziologice sau patologice [88, 89]. Totuși, odată cu dezvoltarea tehnicilor de recepționare și prelucrare a semnalelor biologice cum ar fi FC, TA, frecvența respirației, activitatea nervoasă, a devenit clar că toate procesele fiziologice variază într-un mod complex non-linear chiar și în condiții de homeostazie. Aceste observații experimentale și clinice au deschis conceptul funcțiilor fiziologice care reprezintă procese dinamice în rezultatul conexiunilor permanente nervoase și hormonale atât la nivel local cât și general [89 - 93]. Astfel, de exemplu, este bine cunoscut că, ritmul sinusal al inimii este

iregular în condiții homeostatice, astfel inima la un individ sănătos nu poate fi privită ca un metronom [13, 91]. Odată cu dezvoltarea tehnicilor pentru înregistrarea potențialelor de acțiune cardiace (ECG) în 1895, ulterior odată cu dezvoltarea tehnicilor de procesare a semnalelor biologice în anii 1960 - 1979, explorarea ritmului cardiac prin analiza modificărilor pe ECG a urmat o ascensiune continuă [88, 93, 94].

Ritmul cardiac neregulat este evident când analiza se realizează bataie cu bataie. Aceste fluctuații ale ritmului cardiac sunt rezultatul unor interacțiuni complexe și non-lineare între diferite sisteme fiziologice [88, 91]. Interacțiunile dintre activitatea nervoasă autonomă, TA și sistemul respirator produc fluctuații de durată scurtă a VRC. Cel mai simplu mod de a le observa este analiza FC pe tahogramă – reprezentarea grafică a intervalului dintre undele RR pe ECG [90, 94]. Activitatea simpatică și parasimpatică eferentă este integrată cu activitatea SNCI și cu semnalele aferente venite la cord de la baroreceptori și chemoreceptori, toate contribuind la variația intervalului RR pe ECG [13, 73, 91]. Astfel, analiza VRC este considerată o tehnică care apreciază funcția neurocardiacă, care de fapt reflectă interacțiunea cord-creier și dinamica influențelor simpatice și parasimpatice asupra inimii [10, 14, 93].

Ritmul circadian, temperatura centrală a corpului, metabolismul, hormoni și ritmul intrinsec generat de pace-makerii cardiaci, toate contribuie la apariția oscilațiilor de frecvență joasă și ultrajoasă (sub 0.04 Hz) a ritmului cardiac [12, 72, 89, 91]. Aceste multiple influențe creează un sistem de control fiziologic dinamic care nu este niciodată în repaos, dar nici static. La indivizii sănătoși sistemul este permanent vigilent, în măsură să intervină pentru a asigura homeostazia și adaptabilitatea organismului în condițiile noi de existență [91, 94].

Cliniciștii utilizează ECG sau pletismografia pentru a detecta variația intervalului RR. Se consideră că aprecierea VRC în baza analizei ECG este mai exactă decât în baza analizei pletismografiei, deoarece algoritmul de analiză va detecta mai exact vârful undei R pe ECG decât vârful TA pe pletismogramă. Analiza VRC doar în baza ECG este recomandată în cazurile când sunt prezente multiple contracții premature atriale sau ventriculare, așa cum sistemele moderne de analiză a VRC permit selectarea intervalelor RR când depolarizarea atrială a fost generată de nodul sinusal de intervalele RR generate din focar ectopic [95, 96].

Încă din anii 80 ai secolului trecut a apărut necesitatea ca nomenclatura, metoda de analiză și parametrii VRC să fie standardizați. Astfel, membrii Societății Europene de Cardiologie și ai Societății Nord Americane de Electrofiziologie, în 1996 au publicat un raport în care descriu detaliat metodele de evaluare și interpretare a VRC în baza analizei ECG [97]. Toate studiile clinice și experimentale decrișe în literatura de specialitate în care tonusul cardiac vegetativ s-a apreciat prin analiza VRC s-au făcut conform recomandațiilor acestei societăți.

VRC poate fi evaluată cu ajutorul a câtorva metode analitice. La moment cea mai aplicabilă metodă de interpretare a VRC este metoda de analiză a puterii spectrale (analiza în domeniul frecvenței) urmată de analiza în domeniul timpului [10, 97 - 99]. Ambele metode prevăd înregistrarea continuă a ECG și detectarea intervalelor RR. Toate contracțiile care nu au originea din pacemakerii cardiaci dar din focare ectopice sunt excluse din analiza finală a VRC. Principalul avantaj al analizei VRC în domeniul frecvenței este că, această metodă furnizează informație despre frecvență și amplitudine și permite analiza VRC pe segmente separate sau un anumit interval de timp (nu mai puțin de 5 minute conform recomandărilor *Task Force*) [13, 73, 97, 99].

Analiza spectrală a VRC permite divizarea spectrului VRC în patru benzi după frecvență:

- HF (*high frequency*) – oscilații cu frecvență înaltă;
- LF (*low frequency*) – oscilații cu frecvență joasă
- VLF (*very low frequency*) – oscilații cu frecvență foarte joasă
- ULF (*ultra low frequency*) – oscilații cu frecvență ultra joasă (Fig. 1.3., Fig. 1.4.) [73, 97, 100]

Deasemenea, *Task Force* recomandă ca analiza VRC în domeniul frecvenței să fie realizată pe segmente de 5 minute. Dacă alte intervale de timp sunt utilizate atunci acest timp trebuie să fie specificat [97 - 99].

Spectrul frecvențelor înalte – HF – cu frecvența de la 0.15 Hz până la 0.4Hz, (Fig. 1.3., Fig. 1.4.) reflectă tonusul parasimpatic cardiac sau activitatea vagală. Uneori mai este numită și frecvența respiratorie, deoarece corespunde variațiilor intervalului RR în relație cu ciclul respirator [73, 101 - 103]. Aceste oscilații ale FCC mai sunt cunoscute și drept aritmie respiratorie. Este bine cunoscut din fiziologie că, frecvența contracțiilor cardiace se accelerează în inspir și se reduce în expir. În timpul inspirului, centrul cardiac inhibă nervul vag, crescând astfel influențele simpatice asupra cordului. Din contra, în expir tonusul vagal sporește și astfel frecvența contracțiilor cardiace se reduce prin efectul acetilcolinei asupra nodului sinusal. Magnitudinea acestor variații este diferită, dar poate fi exagerată în respirația profundă [101, 103].

Modulațiile tonusului vagal sunt importante pentru menținerea stării dinamice de control a inimii de către SNA astfel, contribuind la homeostazia sistemului cardiovascular. Deficiența tonusului cardiac parasimpatic este un factor predispozant al maladiilor cardiovasculare [28, 31, 32, 103].

Conexiunea variabilității intervalului RR pe ECG cu respirația este complexă și implică mecanisme reflexe centrale și locale [90, 93, 101]. Multe studii clinice și experimentale au

demonstrat că blocada parasimpatică va elimina completamente oscilațiile de frecvență înaltă ale ritmului cardiac. Reducerea puterii spectrale a HF a fost dovedită în multiple patologii cardiovasculare [104, 105] la fel ca și la pacienții care suferă de atacuri de panică sau anxietate [105 - 109]. Reducerea puterii spectrale a HF într-o măsură mai mare decât reducerea puterii spectrale a LF, s-a dovedit a fi cauza primordială a reducerii VRC odată cu vârsta și creșterii incidenței patologiei cardiace [110]. La subiecții tineri și sănătoși este un fenomen obișnuit sporirea puterii spectrale a HF în timpul somnului și reducerea în timpul stării de veghe [111, 113]. Reducerea oscilațiilor vagale în structura VRC s-a dovedit a fi implicată în reducerea capacității de auto-control și a funcțiilor cognitive, care implică și centrii nervoși de la nivelul cortexului prefrontal [113, 114].

Conform unor autori, interpretarea puterii spectrale a HF drept indicator al influenței vagale asupra cordului trebuie făcută cu atenție. Malik M. et al. (2019), Catai A.M. et al. (2019), Thomas B.L. et al (2019) în studii experimentale și clinice au demonstrat că, blocada nervului vag elimină oscilațiile HF a VRC, dar reduce și puterea LF [11, 96, 100]. Fouradoulos M. et. al. (2019), Shaffer F. et. al (2014) și Sanches PVW et al (2019) au utilizat și blocada farmacologică (atropina) și au obținut reducerea marcată a VRC, inclusiv ale oscilațiilor LF și VLF, astfel au ajuns la concluzia că întregul fenomen de VRC este dependent doar de tonusul cardiac parasimpatic [12, 13, 101]. Totuși, trebuie de menționat faptul că atropina, la fel ca și ale medicamente care influențează tonusul autonom cardiac, are efecte mult mai largi, nu doar efectul de blocare parasimpatică. Multe medicamente pot influența și activitatea SNCI, care are un rol esențial în controlul intinsec al cordului dar și în asigurarea comunicării aferente cord-creier, participând astfel la VRC. S-a demonstrat că, atropina și alte medicamente cu același mecanism de acțiune, influențează nu doar neuronii sistemului vegetativ parasimpatic dar și neuronii sistemului nervos vegetativ simpatic, astfel blocada cu atropină influențează toate componentele VRC, nu doar spectrul de frecvențe înalte (HF) [14, 100].

Spectrul frecvențelor joase - LF – variază de la 0.04 până la 0.15 Hz (Fig. 1.3., Fig. 1.4.). Această frecvență a mai fost numită și „frecvența baroreceptorilor” sau „frecvența intermediară” de către mulți cercetători, deoarece primordial reflectă activitatea și influențele asupra cordului de la baroreceptori [96, 97, 100]. Merită de specificat faptul că, nervul vag joacă un rol important în transmiterea impulsurilor aferente de la viscere, inclusiv de la cord, către creier [28, 30, 41]. Unele din aceste impulsuri aferente sunt de la nivelul baroreceptorilor. Baroreceptorii sunt niște structuri mecanosensibile localizate la nivelul arcului aortic, sinusului carotidian, atriilor, venelor pulmonare și venelor cave [63, 64, 65]. Când TA crește, pereții arcului aortic și arterelor carotide se extind și astfel are loc activarea baroreceptorilor. În condiții

de repaos baroreceptorii modulează activitatea autonomă cardiac, furnizând informație continuă despre valoarea TA [65, 71].

Baroreceptorii inițiază potențiale de acțiune continue și contribuie la homeostazia sistemului cardiovascular și adaptarea în condiții de clinostatism sau ortostatism, efort fizic. Cu cât mai mare este gradul de deviere de la normă a unui parametru (extinderea pereților vasculari) cu atât mai mult acestea se activează și generează impulsuri nervoase pentru a menține echilibrul vegetativ cardiovascular [63, 65]. Potențialele de acțiune a baroreceptorilor sunt transmise până la NTS la nivelul bulbului. Creșterea activității NST inhibă centrul vasomotor și stimulează nervul vag. Astfel, efectul final al activării baroreceptorilor în rezultatul creșterii TA este inhibiția sistemului nervos simpatic și activarea sistemului nervos parasimpatic [64, 65, 71]. Prin cuplarea inhibiției simpatică cu activarea parasimpatică, mecanismul baroreceptor reglează homeostazia TA. Reducerea tonusului vegetativ simpatic duce la vasodilație cu reducerea rezistenței vasculare periferice iar sporirea tonusului vegetativ parasimpatic reduce FC (bradicardie reflexă) și contractilitatea cordului. Într-o manieră similară activarea simpatică în corelație cu inhibiția parasimpatică va permite mecanismului baroreceptor să crească tensiunea arterială în caz de hipotonie [13, 73, 116]. Reducerea capacității mecanismului baroreceptor de a regla valorile TA se constată odată cu înaintarea în vârstă și în maladiile cardiovasculare [16, 117 - 119].

Sistemul nervos simpatic nu generează oscilații ale ritmului cardiac peste valoarea de 0.1 Hz, în timp ce sistemul nervos parasimpatic poate genera oscilații mai mici de 0.05 Hz. În timpul perioadelor cu frecvență respiratorie redusă, activitatea vagală poate lesne să genereze oscilații a ritmului cardiac care să intersecteze valorile LF. Aceasta se poate întâmpla când frecvența respiratorie este sub 8.5 respirații/min sau atunci când pacientul respiră foarte adânc (oftează) [95, 98, 101]. Din acest context reiese că, interpretarea valorii LF se va face atent și în corespunde cu paternul respirator al pacientului. Conform recomandărilor *Task Force* și a altor publicații științifice din domeniu, puterea spectrală a LF va reprezenta influențele simpatică asupra cordului doar dacă în timpul înregistrării ECG frecvența respiratorie a fost mai mare de 8 respirații pe minut. În caz contrar, LF va reprezenta în totalitate influențele baroreflexe mediate vagal [11, 12, 97].

Faptul că puterea spectrală a LF reflectă influențele sistemului vegetativ simpatic asupra cordului vine din analiza ECG Holter timp de 24 h, care a constatat sporirea esențială a puterii spectrale a LF în timpul perioadelor de stress și activitate fizică [106, 120, 121]. Interpretarea LF pe înregistrările ECG Holter de durată scurtă (5 minute) însă, trebuie de interpretat cu grijă, așa cum în cazurile când pacientul respiră cu o frecvență joasă (mai puțin de 8 respirații pe minut),

puterea spectrală a LF poate fi mediată în totalitate prin nervul vag, deoarece reflexul baroreceptor este în mare parte mediat vagal [28, 30, 41, 97].

În examinările Holter 24 h a fost demonstrat că puterea spectrală a LF reflectă influențele sistemului vegetativ simpatic asupra cordului, iar raportul LF/HF reprezintă balanța simpatică-parasimpatică a inimii [14, 96, 100, 122], deși unii autori susțin că în condiții de repaos valoarea LF reflectă de fapt activitatea baroreflexă și nu tonusul cardiac simpatic [123, 124]. Ipoteza științifică a balanței cardiace autonome sugerează că ambele, sistemul nervos simpatic și cel parasimpatic competitiv reglează ritmul de depolarizare diastolică spontană la nivelul nodului sinusal. Astfel, simpaticotonia cardiacă este întodeauna însoțită de reducerea tonusului cardiac parasimpatic și invers [100, 125]. Deși unele schimbări posturale pot produce modificări reciproce antagoniste a sistemului nervos simpatic și parasimpatic (la trecerea în ortostatism va spori tonusul cardiac simpatic și se va reduce tonusul parasimpatic), alți factori de stres fiziologici sau patologici pot influența independent tonusul simpatic și parasimpatic. La moment este deja unanim acceptat că ambele, tonusul cardiac simpatic și tonusul cardiac parasimpatic pot fi sporite sau diminuate concomitent. Astfel, relația dintre sistemul nervos simpatic și sistemul nervos parasimpatic în generarea oscilațiilor spectrale cu frecvență joasă este mult mai complexă, non-lineară și dependentă de metoda de înregistrare a VRC cât și a manipulațiilor efectuate [11, 12, 95].

Raportul LF/HF la fel are o interpretare controversială, reeșind din fiziologia ambiguă a puterii spectrale a LF descrisă mai sus [100, 124]. Totuși, în condițiile de respectare a metodologiei de înregistrare a VRC, cu controlul frecvenței respiratorii, acest raport reprezintă balanța simpatică-parasimpatică a cordului [96, 98, 124]. Așa cum puterea spectrală a LF reflectă influențele simpatic dar și baroreceptorii asupra cordului, iar puterea spectrală a HF doar influențele vagale parasimpatice, valoarea mica a raportului LF/HF reflectă mai degrabă parasimpaticotonia cardiacă, iar valoarea sporită – simpaticotonia cardiacă [97, 100]. Totuși clinic, valoarea raportului LF/HF se va interpreta cu grijă, în special în înregistrările de durată scurtă, analizând și interpretând primordial schimbările puterii spectrale a LF și HF [11, 12, 73].

Oscilațiile VLF - *very low frequency* - sunt oscilațiile de frecvență foarte joasă cu localizarea în spectrul 0.033 - 0.04Hz (Fig. 1.3., Fig. 1.4.). A fost demonstrat experimental că, reducerea puterii spectrale totale a VRC pe înregistrările ECG Holter 24 h se asociază cu morbiditate și mortalitate crescută, iar puterea spectrală a VLF s-a dovedit a fi un factor predictiv al morbidității și mortalității cardiovasculare mai puternic decât puterea spectrală a HF și LF [73, 95, 126, 127]. Valorile reduse a VLF s-au asociat cu mortalitatea prin aritmii cardiace [126]. În plus, câteva studii au demonstrat că, puterea spectrală mică a VLF s-a asociat cu

prezența sindromului de răspuns inflamator sistemic [128, 129], iar alte studii au asociat-o cu concentrații reduse de testosteron în sânge [200].

Trebuie de menționat faptul că, fiziologia VLF nu a fost la fel de intens studiată și analizată ca mecanismele LF și HF [97, 126]. Mai mulți factori pot contribui la generarea oscilațiilor VLF în structura VRC: termoreglarea, activarea SRAA, activarea chemoreceptorilor periferici și centrali precum și alți factori hormonalți [12, 73, 100]. La subiecții sănătoși se constată o creștere a valorii spectrale a VLF în timpul somnului de noapte, cu un vârf imediat înainte de trezire, care ar putea fi legat de creșterea concentrației cortizolului în sânge [88, 100].

Studiile realizate de Armour A. et al. au adus în discuție fiziologia VLF, subliniind faptul că acest fenomen are importanță științifică și clinică mare și trebuie reconsiderat și studiat. Aceste studii au debutat după rezultatul surprinzător obținut din analiza VRC la câini după auto-transplantul de cord. În aceste studii inima la animale a fost re-transplantată (pentru a evita necesitatea medicației imunodepresante) pentru a studia fenomenul de reinervare în organele transplantate. La animalele cu cord auto-transplantat s-a realizat analiza VRC un an după operație și surprinzător cordul a fost reinervat dar cu modificări majore a VRC. La aceste animale, inima a prezentat o creștere a VRC comparativ cu grupul de control, și sporirea puterii spectrale a VLF. Astfel, aceste studii au demonstrat că, SNCI are capacitate de neuroplasticitate și de restructurare a relațiilor cord-creier. Ulterior aceiași autori au dezvoltat metode pentru a obține înregistrări a potențialelor de acțiune generate de SNCI [46]. Astfel, spectrul VLF a VRC este generat de neuronii SNCI. Aceste studii împreună cu cele realizate de Kember et al., sugerează faptul că ritmul VLF este generat de către stimularea neuronilor sensoriali aferenți ai inimii, care la rândul lor activează mecanismele de feed-back care duc la activarea SNCI, a ganglionilor cardiac extrinseci și a măduvei spinării. Astfel, oscilațiile VLF a VRC sunt produse de către inimă și reprezintă un indicator al stării de bine a sistemului cardiovascular [73, 95, 100]. Câteva studii clinice au precizat că blocada simpatică nu reduce puterea spectrală a VLF, iar la subiecții tetraplegici la care inervația simpatică a cordului și pulmonilor este întrerupă, componentul VLF a VRC este păstrat [131]. Aceste remarci, în plus, susțin idea că VLF este generat de către SNCI.

În sumar, datele experimentale și clinice sugerează că oscilațiile VLF sunt oscilații intrinseci generate de neuronii SNCI iar amplituda lor este dependentă de activitatea simpatică eferentă, factorii trigeri ai căreia sunt chemoreceptorii, termoreceptorii, activarea SRAA, cortizolul și alți factori neuroendocrini care intervin în reglarea activității cordului. Astfel, valorile sporite al VLF pot indica un tonus simpatic sporit [95, 97, 100, 126, 127].

Oscilațiile ULF (*ultra low frequency*) a VRC sunt oscilațiile cu frecvența mai mică de 0,033 Hz (Fig. 1.3., Fig. 1.4.). Trebuie de menționat că, mai multe studii din domeniu recomandă interpretarea puterii spectrale a ULF doar de pe ECG Holter 24h. Aceasta se datorește faptului că, oscilațiile ULF sunt datorate ritmului circadian, deși și alți factori (SRAA, metabolismul bazal etc.) pot contribui la formarea acestor oscilații. La momentul actual, importanța biologică exactă a acestor oscilații a VRC nu este elucidată complet [97, 100].

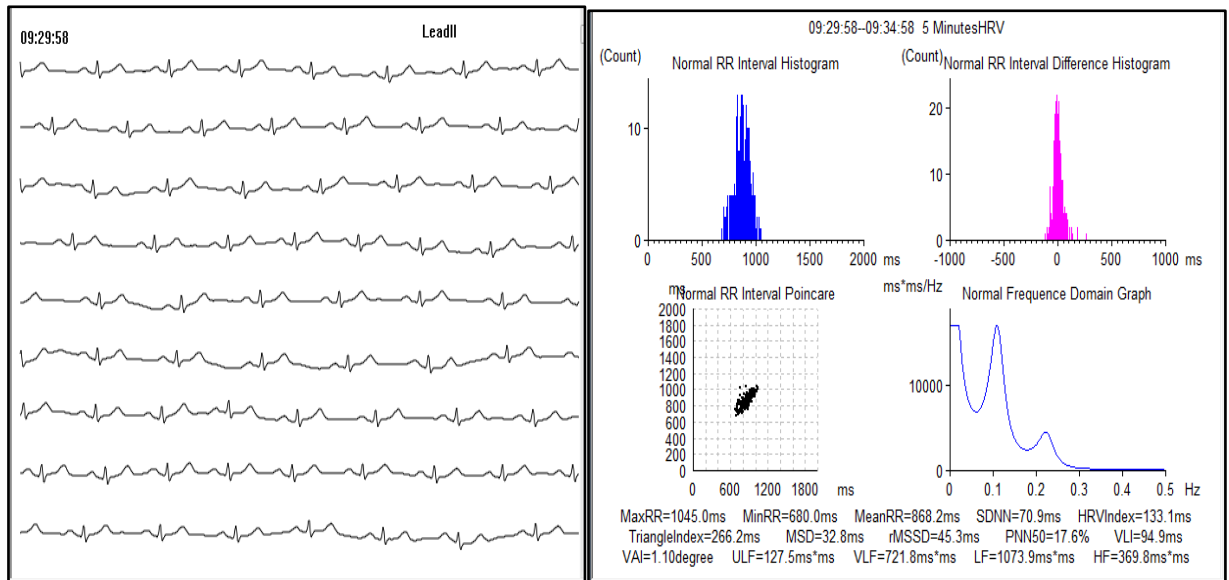


Fig. 1.3. Traseu ECG și parametri de analiză a variabilității ritmului cardiac în domeniul timpului și frecvenței (imagine de pe TLC 5000 ECG Holter System).

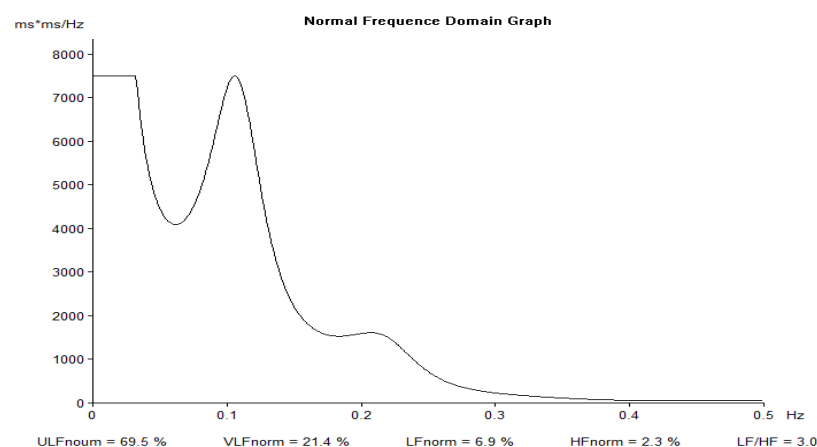


Fig. 1.4. Parametrii pentru analiza variabilității ritmului cardiac în domeniul frecvenței (imagine de pe TLC 5000 ECG Holter System)

1.2.2. Implicații clinice a variabilității ritmului cardiac în anesteziologie

O treime din complicațiile postoperatorii și jumătate din toate cazurile de deces sunt cauzate de complicații cardiace, care reprezintă un risc intra- și postoperator chiar și în intervențiile chirurgicale minore [1 - 5]. Cercetările clinice au demonstrat că există o corelație directă între disfuncția SNA și complicațiile cardiovasculare intra-și postoperatorii, inclusiv moartea subită cardiacă [14, 132]. Astfel, disfuncția autonomă a sistemului cardiovascular oferă informații anestezistului privitor la riscul dezvoltării unor consecințe nefavorabile care amenință viața pacientului. În acest context, analiza VRC, pentru a diagnostica disfuncția cardiovasculară autonomă, reprezintă o metodă eficientă de evidențiere și stratificare a riscului apariției diferitor complicații în timpul sau după intervenția chirurgicală. Metoda este valabilă pentru stratificarea riscului de dezvoltare a complicațiilor cardiovasculare, dar analiza VRC cunoaște o mult mai largă aplicabilitate în anesteziologie (Tab. 1.3.).

Cele mai frecvente evenimente cardiovasculare în timpul anesteziei sunt hipotensiunea arterială rezistentă la agenții vasoactivi, răspunsul hipertensiv persistent la laringoscopie și intubația endotraheală, bradicardia sau tahicardia marcată, aritmii cardiac din focar ectopic, dezvoltarea ischemiei miocardice și moartea subită cardiacă, lipsa răspunsului la administrarea atropinei sau efedrinei [4, 6, 14]. Un grup special de pacienți care ar putea beneficia de analiza VRC în perioada preoperatorie sunt pacienții cu diabet zaharat care au dezvoltat neuropatie cardiacă autonomă [8, 77, 118]. Acest grup de pacienți prezintă un risc sporit de instabilitate hemodinamică și colaps cardiovascular în perioada perioperatorie. Câteva studii clinice în domeniu au demonstrat că, pe lângă vârstă, riscul anestezic ASA, durata diabetului, dozele de insulină administrate, valoarea spectrală diminuată a VRC reprezintă un factor predictiv semnificativ al riscului de dezvoltare a hipotensiunii arteriale pe parcursul anesteziei generale sau neuraxiale. Valorile spectrale ale LF, HF și puterea spectrală totală a VRC au fost mult mai reduse la pacienții diabetici care au necesitat suport vasoactiv intraanestezic comparativ cu pacienții la care VRC a fost normală [14, 132, 133]. Evaluarea preoperatorie a disfuncției cardiace autonome în vederea predicției complicațiilor cardiovasculare intraanestezice este recomandată și la alte grupe de pacienții cu potențial de a dezvolta neuropatie cardiacă autonomă cum ar fi pacienții cu hipertensiune arterială [22, 105], insuficiență hepatică [136], maladii neurochirurgicale [134, 135], sepsis [137], pacienții cu cancer [138, 139, 140], chiar și la fumători [141]. În Republica Moldova, mai multe studii în domeniu au demonstrat modificări ale VRC la copii și pacienții adulți cu valvulopatii cardiace [142 – 146], sau la pacienții cu stări anxioase [147, 148]. Toate acestea pot fi luate în considerație la consultul preanestezic.

Valoarea clinică a analizei VRC pentru a prezice riscul de dezvoltare a hipotensiunii arteriale în cursul anesteziei spinale la fel a fost dovedită în câteva studii clinice. Astfel raportul LF/HF mai mare decât 2,5 (marker al simpaticotoniei cardiace) reprezintă un factor de risc pentru hipotensiune arterială în timpul anesteziei spinale. Studiile au vizat anestezia spinală în intervențiile de cezariană. Pe de altă parte, valoarea crescută a HF (parasimpaticotonie cardiacă) sporește riscul de bradicardie sinusală după blocul spinal [137 - 142]. Câteva studii recente au demonstrat că, reducerea VRC în preoperator reprezintă un factor de risc pentru complicațiile cardiovasculare intra-anestezice în chirurgia abdominală [155, 156].

Diabetul zaharat, boala hipertensivă (patologii frecvente în rândul pacienților chirurgicali) dar și vârsta înaintată, toate se asociază cu disfuncție cardiovasculară autonomă și necesită evaluarea preoperatorie a tonusului vegetativ cardiac. Acest grup de pacienți sunt predispuși spre a dezvolta ischemie miocardică silențioasă care poate evolua până la infarct miocardic și moarte subită cardiacă, iar analiza VRC este o metodă eficientă de predicție a acestui risc [157].

Analiza VRC poate fi utilă pentru a aprecia efectele premedicației asupra tonusului cardiac vegetativ. În acest sens sunt câteva studii care au evaluat modificările tonusului cardiac vegetativ în perioada preoperatorie după administrarea beta-blocantelor. Efectul beta-blocantelor este de a crește VRC și tonusul cardiac parasimpatic, exercitând astfel un efect cardioprotectiv. Această strategie poate fi utilă în cazul pacienților cu diabet zaharat sau hipertensiune care se pregătesc pentru intervenția chirurgicală [158 - 160].

Analiza VRC poate substitui necesitatea unei monitorizări invazive intraoperatorii și poate furniza informație valoroasă cu referire la statutul hidric al pacientului, deși studiile în această direcție sunt puține, și au vizat preferențial pacienții cu insuficiență renală. Se pare că puterea spectrală a LF este parametrul VRC care depinde și de volumul de sânge circulant [161, 162].

Aritmiile cardiace sunt o complicație frecventă la pacienții care beneficiază de anestezie generală sau neuraxială pentru efectuarea unei proceduri chirurgicale, iar analiza VRC este o metodă eficientă pentru evaluarea riscului dezvoltării aritmiilor cardiace intra-operatorii. În plus, VRC este o metodă utilă de studiu a modificărilor electrofiziologice în cord care duc în final la declanșarea aritmiilor cardiac normotopice sau ectopice [163 - 165].

VRC și-a dovedit eficiența și în perioada intraanestezică. Există câteva studii clinice care au studiat eficacitatea VRC pentru a aprecia nivelul de sedare dar și profunzimea anesteziei [166 - 168]. În mare parte aceste studii se bazează pe răspunsul la stimulii algogeni, iar rezultatele

obținute sunt ambigue astfel că sunt necesare studii suplimentare pentru a dovedi eficacitatea VRC ca indicator al profunzimii anesteziei generale [169 - 172].

Anestezia generală modifică tonusul autonom cardiac [173]. În literatura de specialitate sunt studii care au evaluat efectele propofolului, tiopentalului, midazolamului, opioidelor, anestezicelor volatile, anestezicelor locale asupra VRC. Efectul final al anesteziei generale sau neuraxiale asupra tonusului cardiac autonom depinde în mare măsură de combinația de medicamente care s-a utilizat pentru inducția și menținerea anesteziei. În plus, modificări semnificative a tonusului cardiac autonom s-au depistat în timpul laringoscopiei cu intubație endotraheală sau a pneumoperitoneului (Tab. 1.3.).

Perioada postoperatorie poate fi agravată prin complicațiile respiratorii și cardiovasculare iar acestea sunt mai frecvente în cazul pacienților cu disfuncție cardiacă autonomă. Pe de o parte analiza preoperatorie a VRC este utilă pentru a recunoaște pacienții cu risc sporit de complicații postoperatorii, pe de altă parte monitorizarea VRC în perioada postoperatorie este eficientă pentru a depista la timp disfuncția autonomă cardiovasculară pentru a preveni complicațiile dar și pentru a ghida eficient managementul medicamentos postanestezic [14, 132].

Tab. 1.3. Aplicabilitatea variabilității ritmului cardiac pentru a analiza modificările tonusului cardiac simpatic și parasimpatic în anesteziologie

Domenii de aplicare a VRC în anesteziologie	Referințe bibliografice
Evaluarea profunzimii sedării/anesteziei	166, 169
Evaluarea efectelor propofolului asupra tonusului cardiac autonom	174, 175, 176, 177, 178, 179, 180, 181, 182, 183, 184, 185, 186, 193, 213
Evaluarea efectelor midazolamului asupra tonusului cardiac autonom	180, 181, 182, 185, 187, 188, 191, 192, 108, 109, 110, 111
Evaluarea efectelor tiopentalului asupra tonusului cardiac autonom	176, 193, 194, 213
Evaluarea efectelor opioidelor asupra tonusului cardiac autonom	176, 184, 187, 197, 198, 212
Evaluarea efectelor anestezicelor volatile asupra tonusului cardiac autonom	195, 196, 199
Evaluarea efectelor miorelaxantelor asupra tonusului cardiac autonom	199
Evaluarea modificărilor tonusului cardiac autonom în pneumoperitoneu	191, 212, 213
Evaluarea modificărilor tonusului cardiac autonom în cursul anesteziei neuraxiale (spinale și epidurale)	213, 105, 106
Evaluarea modificărilor tonusului cardiac autonom în cursul laringoscopiei și a intubației endotraheale	185, 188, 195, 202
Evaluarea nocicepției	158, 171, 172

1.3. Agenții pentru inducția intravenoasă a anesteziei generale și efectele lor asupra sistemului cardiac autonom

Există o multitudine de tehnici pentru inducția anesteziei generale, dar indiferent de protocolul anestezic ales, acesta trebuie să asigure o sedare și analgezie adecvată, cu păstrarea debitului cardiac și asigurarea cu oxigen a țesuturilor periferice. Aceasta implică o selecție atentă a medicamentelor utilizate în conformitate cu statutul patofiziologic al pacientului.

Până la moment efectul anesteziei generale asupra VRC nu este cunoscut, deși mai multe studii și meta-analize în domeniu au demonstrat că agenții pentru inducția și menținerea anesteziei generale deprimă VRC [173, 208]. Agenții medicamentoși utilizați pentru inducția anesteziei generale inevitabil interferează cu tonusul cardiac simpatic sau parasimpatic, astfel contribuind la modificări ample în puterea spectrală a VRC [169, 187, 200].

Rolul central al receptorilor pentru acidul gama-aminobutiric (GABA) în sedare și inducția anestezică este evident, reieșind din faptul că marea majoritate a agenților pentru inducția anesteziei generale exercită efectul sedativ prin stimularea acestor receptori (propofolul, tiopentalul, midazolamul și alte benzodiazepine, oxidul nitric, isofluranul, desfluranul, enfluranul, etomidatul) [215 - 218]. GABA este neurotransmițătorul inhibitor major la nivelul SNC. Receptorii GABA sunt divizați în două grupe: GABA-A receptori și GABA-B receptori. În anestezie, receptorii GABA-A au rolul predominant, așa cum prin aceștea se asigură trei componente importante ale anesteziei generale: hipnoza, depresia reflexelor spinale și amnezia. Aceștea sunt localizați cu predilecție la nivelul structurilor SNC care sunt responsabile de memorie, conștiență și starea de alertă [215, 216]. Anestezicele și sedativele GABA-mimetice utilizate pentru inducția anesteziei generale își exercită efectele diferite prin acțiunea pe diferite tipuri structurale a receptorilor GABA. Astfel, benzodiazepinele au efectul sedativ prin legarea de subunitatea $\alpha 1$ a receptorilor GABA, iar efectul anxiolitic prin legarea de subunitatea $\alpha 2$ a receptorilor GABA de la nivelul sistemului limbic [217, 218]. Spre deosebire de receptorii GABA-A, rolul receptorilor GABA-B nu este bine definit în anestezie. Efectele vegetative ale agenților de inducție pot fi datorate și efectului asupra receptorilor GABA-A, pe lângă cele declanșate de efectele cardiovasculare periferice (deprimarea contractilității cordului și hipotensiune arterială, scăderea rezistenței vasculare periferice) [218, 219].

De la introducerea în practica clinică în 1977, propofolul a devenit unul din cei mai apreciați și utilizați agenți pentru inducția anesteziei generale. Propofolul este un dialkylfenol care direct activează receptorii GABA-A. Toate subunitățile GABA-A (α , β , și γ) sunt sensibile la acțiunea propofolului [174, 215, 218, 224]. Este un agent potrivit pentru inducția intravenoasă a anesteziei generale dar și pentru menținerea acesteia. Efectele cardiovasculare ale

propofolului au fost studiate în studii clinice și experimentale. Este dovedit că propofolul induce o cardiodepresie dependentă de doză și vasodilatație periferică cu hipotensiune arterială, deși în câteva studii experimentale pe cord izolat, propofolul a demonstrat efect inotrop negativ minimal în concentrații utilizate în mod obișnuit în practica anesteziologică [174, 223, 224].

În literatură există mai multe studii care au cercetat efectele propofolului asupra balanței simpatice-parasimpatice a cordului prin analiza spectrală a VRC. Unul din studiile recente (2017) [174] a analizat modificările VRC și a tonusului cardiac autonom după inducția anesteziei generale cu propofol la 24 pacienți programați pentru ablația tumorilor supratentoriale. În acest studiu concentrația propofolului de 4 $\mu\text{g/ml}$ în sânge s-a asociat cu sporirea tonusului cardiac simpatic și diminuarea celui parasimpatic. Rezultate similare cu ale acestui studiu clinic au mai fost descrise și de alți trei autori [177, 184, 185]. În studiul clinic realizat de El Beheiry H. et al. [177] propofolul a sporit tonusul cardiac simpatic și a redus tonusul parasimpatic doar la pacienții tineri nu și la cei în etate. Astfel, se pare că vârsta influențează VRC. Conform recomandărilor Task Force referitor la înregistrarea și analiza VRC, influența vârstei trebuie luată întotdeauna în calcul, iar grupele de studiu ar trebui standardizate și după vârstă. Pe de altă parte, Ryznic L. et al. [176] și Kanaya N. et al. [183] au demonstrat că inducția cu propofol are un efect parasimpaticolitic pronunțat, fără a influența semnificativ tonusul cardiac vegetativ simpatic. Însă, prin scăderea tonusului cardiac vegetativ parasimpatic după inducția cu propofol se instalează simpaticotonia cardiacă. Rezultate opuse au fost descrise de Tarvainen M.P. et al. care după administrarea propofolului au constatat sporirea tonusului cardiac parasimpatic [179]. Ombregovici M. [175], într-un studiu care a implicat pacienți cu risc anestezic ASA I - II programați pentru intervenții chirurgicale abdominale a demonstrat că, inducția anesteziei generale cu propofol a redus tonusul cardiac simpatic dar și cel parasimpatic.

Există și câteva studii care au evaluat efectele cardiace vegetative ale propofolului administrat în doze sedative. În studiile realizate de Tarvainen M.P. et al [178] și Win N.N et al. [181] administrarea propofolului cu scop sedativ s-a asociat cu sporirea tonusului cardiac parasimpatic la pacienții lotului de studiu. Pe de altă parte, Tsugayasu R. et al. [180] a demonstrat prezența simpaticotoniei cardiace după administrarea propofolului în doze sedative la pacienții cu stres psihologic, iar Hidaka S. et al [182] a descris efectul simpaticolitic al propofolului administrat pentru sedare în cursul anesteziei spinale și epidurale.

Tiopentalul este primul agent anestezic pentru inducția intravenoasă a anesteziei generale. Tiopentalul își exercită efectul prin acțiunea supra receptorilor GABA-A într-un mod mult mai complex decât se credea anterior. Dacă anterior se credea că barbituricele au efect preferențial pe subunitatea β a receptorilor GABA-A, la moment este dovedit faptul că acestea au efect și pe

subunitățile α și δ a receptorilor GABA-A [219, 225, 226]. Deși la moment în cele mai multe țări tiopentalul este înlocuit cu propofolul, acesta este încă utilizat pentru sedare și tratament anticonvulsivant în neurochirurgie, la pacienții cu traumatisme cranio-cerebrale din unitățile de terapie intensivă. Efectele neuroprotective ale tiopentalului îl fac un agent de selecție pentru inducția anesteziei generale la pacienții cu hipertensiune intracraniană [225, 226]. Toate barbituricele cu acțiune imediată, inclusiv tiopentalul, posedă efect direct de depresie miocardică. Studii pe cord izolat au demonstrat reducerea cu până la 25 - 50% a contractilității cardiace după expunerea fibrelor miocardice la concentrații mari de tiopental [173, 219]. Tiopentalul deasemenea posedă și efect venodilatator pronunțat. Toate acestea pot contribui la modificarea tonusului cardiac autonom în cursul inducției anesteziei generale cu tiopental. Sunt doar câteva studii care au evaluat modificările cardiace simpatic-parasimpatic după injectarea tiopentalului [175, 176, 194, 213], iar rezultatele nu sunt la fel de contradictorii cum sunt în cazul propofolului. În toate aceste studii analiza tonusului cardiac autonom s-a realizat prin analiza spectrală a VRC și toți autorii au demonstrat efectul parasimpaticolitic cardiac al tiopentalului. Efectele asupra tonusului cardiac simpatic însă sunt contradictorii. Omerbegovic M. et. Al. [175] au demonstrat reducerea simpaticotoniei cardiace după administrarea tiopentalului în timp ce Howell S. et al. [213] au descris contrariul, sporirea tonusului cardiac simpatic.

Midazolamul este o benzodiazepină cu multiple utilizări clinice. Utilizarea midazolamului în practica anesteziologică se datorează efectului său amnestic, anxiolitic și sedativ [189, 190]. Efectele clinice ale midazolamului se datorează legării acestuia de subunitățile α și γ ale receptorilor GABA-A. În funcție de izoformele subunității α depind și efectele clinice ale drogului. Astfel izoforma α_1 este responsabilă de efectul sedativ și amnestic al midazolamului. Această izoformă este larg răspândită la nivelul cortexului cerebral, thalamusului și cerebelului. Izoforma α_2 este responsabilă de efectul anxiolitic și miorelaxant al midazolamului și este concentrată la nivelul sistemului limbic și coarnelor dorsale ale măduvei spinării [215, 216, 218]. În practica anesteziologică midazolamul este utilizat pentru sedare și inducția anesteziei generale. Midazolamul administrat în doze sedative sau pentru inducția anesteziei generale exercită o influență semnificativă asupra tonusului cardiac autonom [189]. Cele mai multe studii în domeniu au analizat modificările tonusului cardiac vegetativ după administrarea midazolamului în doze sedative, iar rezultatele nu sunt echivoce. Cei mai mulți autori au demonstrat efectul parasimpaticolitic al midazolamului fără a influența semnificativ tonusul cardiac simpatic [181, 188, 208, 209, 210]. Pe de altă parte, un studiu recent (2016) a demonstrat că midazolamul administrat în doze sedative va spori semnificativ tonusul cardiac parasimpatic

și va reduce semnificativ tonusul cardiac simpatic [169]. Aceleași rezultate au fost descrise și de către Kawamoto M. et al. [192] într-un studiu în care a analizat modificările tonusului cardiac vegetativ după administrarea intravenoasă a midazolamului pentru sedare în cursul anesteziei spinale. Rezultate opuse au fost descrise într-un studiu realizat de către Tsugayasu R. et al., care au demonstrat că în cursul sedării cu midazolam se instalează simpaticotonia cardiacă, iar tonusul cardiac parasimpatic se va reduce [180] în timp ce Hidaka S. et al. [182] au descris efectul simpaticolitic al midazolamului fără o influență semnificativă asupra tonusului cardiac vagal.

În literatura de specialitate sunt 3 studii care au analizat modificările tonusului cardiac vegetativ prin analiza spectrală a VRC după inducția anesteziei generale cu midazolam [185, 192, 211]. Fiecare din aceste studii descriu rezultate diferite, iar compararea lor este dificilă din cauza metodologiilor diferite. Într-un studiu midazolamul este combinat propofolul [185] în altul midazolamul este combinat cu fentanyl și pancuroniu [211]. Un lucru este evident, în toate 3 cercetări clinice inducția cu midazolam a redus semnificativ puterea totală a spectrului VRC. Într-un singur studiu clinic este cercetat efectul midazolamului (0,3 mg/kg) asupra tonusului cardiac vegetativ, fără a mai fi combinat cu alte medicamente [192]. Komatsu T. et al în acest studiu au demonstrat efectul simpaticolitic și parasimpaticomimetic al midazolamului. Efectul simpaticolitic al midazolamului administrat în doze pentru inducția anesteziei generale a fost demonstrat și în studiul lui Win N. et al [185] și în cel al lui Zickmann B. et al. [211]. Efectul midazolamului asupra tonusului cardiac vagal este contradictoriu așa cum Win N. et al. a demonstrat efectul vagolitic al midazolamului, Komatsu T. et al. – efectul vagotonic iar Zickmann B. et al - lipsa efectului midazolamului asupra tonusului cardiac parasimpatic.

Fentanylul este un opioid frecvent utilizat în combinație cu barbituricele sau benzodiazepinele pentru inducția anesteziei generale. Fentanylul își exercită efectele prin interacțiunea cu receptorii opioizi, care sunt prezenți la nivelul SNC dar și în țesuturile periferice [190, 223, 226]. Trei tipuri de receptori sunt responsabili de efectul analgesic dar și a altor reacții adverse ale opioidelor: μ , κ , și δ . Activarea receptorilor μ este responsabilă de analgezia supraspinală dar și de dezvoltarea reacțiilor adverse bine cunoscute ale opioidelor (depresia respiratorie, sedarea, euforia și inhibarea motoricii intestinale). Activarea receptorilor κ este responsabilă de analgezia spinală dar și a efectelor adverse enumerate mai sus. Agonismul opioidelor pe receptorii δ este responsabilă de disforie și efectele psihomimetice. Fentanylul, la fel ca și toate opioidele are efect pe acești receptori [220, 221].

Efectele fentanylului asupra tonusului cardiac autonom au fost studiate în câțva studii clinice. Un studiu reprezentativ este cel al lui Vettorello M. et al. [198] care au demonstrat

efectul simpaticolitic al fentanylului (1.0 mkg/kg). În acest studiu tonusul vagal a crescut din contul reducerii tonusului simpatic. Același efect simpaticolitic al fentanylului a fost descris și în studiile lui Hamada Y et.al. [184] și Riznyk L. et al [176]. Efectul fentanylului asupra tonusului cardiac vagal în diferite studii este diferit. Astfel, Hamada Y. et al. a demonstrat efectul vagolitic al fentanylului, în timp ce Riznyk L. et al. au concluzionat că fentanylul nu influențează semnificativ tonusul cardiac parasimpatic, iar vagotonia cardiacă după injectarea fentanylului este exclusiv din contul efectului simpaticolitic [176]. Pe de altă parte, Kohno K. et al. [192] a demonstrat efectul vagolitic al fentanylului la pacienți în timpul respirației artificiale.

1.4. Sinteza capitolului 1

Centrii nervoși superiori, care controlează funcția cordului, sunt localizați la nivelul cortexului cerebral, sistemului limbic, hipotalamus, talamus, formațiunea reticulară iar influențele eferente exercitate asupra cordului sunt întotdeauna stimulante. Neuronii cardioinhibitori bulbari de la nivelul centrului cardiovascular au rol de filtru de selecție a acestor impulsuri nervoase cardioacceleratoare, astfel că nu toate influențele excitante ajung la cord. În plus, la nivelul centrului cardiovascular din trunchiul cerebral este integrată informația primită de la chemoreceptori, proprioceptori și chemoreceptori pentru a adapta balanța simpatică-parasimpatică a cordului în vederea asigurării frecvenței cardiace și a unui debit cardiac pentru asigurarea homeostaziei la momentul dat. Un rol mare în reglarea influențelor simpatice și parasimpatice asupra cordului are SNCI. Acesta este reprezentat de mai mulți ganglioni constituiți din neuroni sensitivi, motori, intercalari, localizați în mare parte supraventricular. La nivelul SNCI informația hormonală și mecanică este convertită în impulsuri nervoase care sunt transmise către centrii superiori de reglare prin căile aferente, în mare parte și prin nervul vag. Tonusul cardiac simpatico-parasimpatic este controlat printr-un mecanism baroreceptor și chemoreceptor. Activarea baroreceptorilor de la nivelul arcului aortic și sinusului carotidian va reduce tonusul cardiac simpatic și va spori influențele parasimpatice asupra inimii. Activarea baroreceptorilor de la nivelul venelor cave și a venelor pulmonare va activa SRAA și secreția de vasopresină din hipotalamus. Mecanismul chemoreceptor de reglare a tonusului cardiac autonom implică chemoreceptorii periferici și centrali. Acest mecanism de reglare se implică în condiții de hipoxie, hipercapnie și acidoză metabolică. Activarea chemoreceptorilor periferici și centrali va spori tonusul cardiac vegetativ simpatic și va diminua tonusul parasimpatic.

VRC este o metodă eficientă de analiză a modificărilor tonusului cardiac vegetativ în anesteziologie, iar utilitatea acesteia a fost dovedită în mai multe studii clinice. Parametrii VRC

(HF, LF, LF/HF, VLF) oferă informație detaliată cu privire la simpaticotonia și vagotonia cordului, activarea mecanismului baroreceptor, activarea SNCI.

Agenții medicamentoși utilizați în practica anesteziologică pentru inducția anesteziei generale (reprezentanți ai barbituricelor, bezodiazepinelor, propofolul) modifică într-un mod variabil și specific tonusul cardiac simpatic și parasimpatic, fapt confirmat în studii clinice. În literatura de specialitate nu există, încă, un consens referitor la modificările tonusului cardiac autonom după administrarea agenților pentru inducția intravenoasă a anesteziei generale.

2. MATERIALE ȘI METODE DE CERCETARE

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

Studiu clinic de tip prospectiv, randomizat (prin tabele), 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).

Considerații etice

Protocolul de cercetare a fost aprobat de către Comitetul de Etică a Cercetării (CEC) al Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” (înregistrat cu nr. 20 din 08.02.2017. Președinte al CEC – Prof. Viorel Nacu). Toți pacienții înrolați au semnat acordul informat de participare în studiu (Anexa 1).

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 natriu, propofol sau midazolam) (Anexa 2). Fiecare grup de studiu a constat din 47 pacienți. Volumul eșantionului a fost apreciat prin aplicarea formulei:

$$n = \frac{1}{(1-f)} \times \frac{2(Z_{\alpha} + Z_{\beta})^2 \cdot P(1-P)}{(P_0 - P_1)^2}$$

unde:

P_0 = Proporția pacienților cu modificări vegetative cardiace manifestate clinic prin hipertensiune arterială, hipotensiune arterială sau aritmii cardiace. Conform datelor bibliografice [2] această valoarea constituie în mediu 35,0% ($P_0 = 0,35$).

P_1 = Proporția pacienților cu modificări vegetative cardiace manifestate clinic prin hipertonie arterială, hipotonie arterială sau aritmii cardiace în lotul de cercetare. Presupunem, că rata va constitui 0,70 ($P_1 = 0,70$).

$$P = (P_0 + P_1)/2 = 0,525$$

Z_{α} – valoarea tabelară. Când „ α ” – pragul de semnificație este de 5%, atunci coeficientul $Z_{\alpha} = 1.96$

$Z\beta$ – valoarea tabelară. Când „ β ” – puterea statistică a comparației este de 90,0%, atunci coeficientul $Z\beta = 1.28$

f = Proporția subiecților care să așteaptă să abandoneze studiului din motive diferite $q = 1/(1-f)$, $f=10,0\%$ (0,1).

Întroducând datele în formular am obținut:

Așadar, pentru cercetare au fost create trei loturi:

- Lotul de cercetare L1 a inclus 47 de pacienți la care inducția anestezică s-a asigurat cu agentul de inducție tiopental de sodiu.

- Lotul de cercetare L2 a inclus 47 de pacienți la care se inducția anestezică s-a realizat cu agentul de inducție propofol.

- Lotul de cercetare L3 care a inclus 47 de pacienți la care în calitate de agent de inducție anestezică s-a utilizat 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)
- Cetățenii Republicii Moldova.

Criteriile de excludere din studiu au fost:

- refuzul pacientului de a participa în studiu;
- prezența maladiilor care se asociază cu modificarea tonusului cardiac vegetativ (maladii cardiovasculare, maladii endocrine, maladii 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°C - 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. Din cei 10 electrozi folosiți pentru înregistrarea ECG Holter, 4 s-au amplasat pe rădăcina membrelor (s-au evitat zonele osoase), ceilalți 6 electrozi s-au poziționat după cum urmează:

V1- spațiul intercostal IV parasternal drept;

V2 – spațiul intercostal IV parasternal stâng;

V3 – la mijlocul distanței dintre V2 și V4;

V4 – spațiul intercostal V, pe linia medioclaviculară stângă (vârful inimii);

V5 – spațiul intercostal V, pe linia axilară anterioară stângă;

V6 – spațiul intercostal pe linia axilară mijlocie stângă.

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 sodium 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 (Fig. 2.1.).

Analiza modificărilor tonusului cardiac vegetativ și a modificărilor asociate ale TAs, TAd, TAM și FCC a fost realizată în 4 timpi: T1 - etapa preanesteziei, T2 - premedicația cu fentanyl 0,1 mg/kg, T3 - inducția intravenoasă a anesteziei generale cu midazolam, propofol sau tiopental și T4 - laringoscopia cu intubația endotraheală (Fig. 2.1.).

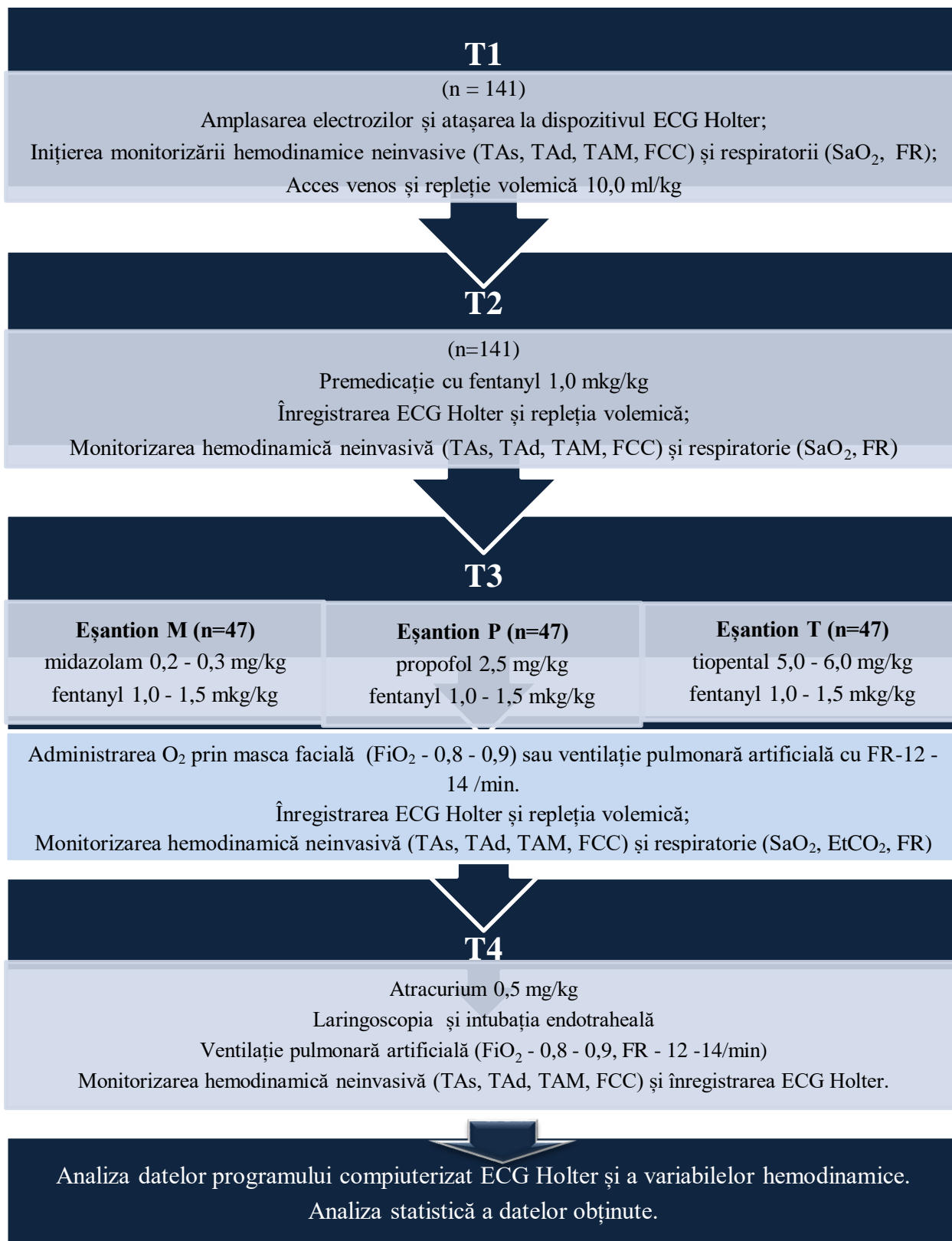


Fig. 2.1. Diagrama de flux a studiului clinic

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.

2.2. Instrumente de examinare și parametrii clinici înregistrați

VRC a fost apreciată prin metoda standard, recomandată de Societatea Europeană de Cardiologie și Societatea nord-americană de ritmologie și electrocardiologie [92]. Analiza spectrală sau de frecvență 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 și înregistrarea parametrilor VRC în conformitate cu recomandările Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology [92] (Tab. 2.1.):

- intervalul RR minimal (ms);
- intervalul RR maximal (ms);
- intervalul RR mediu (ms);
- puterea spectrală totală (TP – *total power*);
- puterea spectrală a frecvențelor joase normalizat (LFun);
- puterea spectrală a frecvențelor înalte normalizate (HFun);
- raportul LFun/HFun.

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.

Tab. 2.1. Parametrii VRC înregistrați în studiu și interpretarea lor fiziologică [92]

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 simpatice și influențelor baroreceptorii asupra cordului.
HFun	Unități normalizate	-	29,0±3,0	Indice al tonusului cardiac parasimpatice (vagal).
LFun/HFun	-	-	1,0 - 1,5	Indice al balanței vegetative simpatice/parasimpatice a cordului.

2.3. 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%ÎÎ). 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.

2.4. 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), (testul Anova $F = 1,35$ $p = 0.26$), riscul ASA, și după repartizarea pe sexe (în toate loturile au predominat femeile). Vârsta medie a pacienților înrolați în studiu este de $38,0 \pm 14,1$ ani. Caracteristica generală a pacienților pe loturi este prezentată în tabelul 2.2.

Tab. 2.2. 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 = Ne semnificativ,

ASA = risc anestezic după American Society of Anesthesiologists

În toate eșantioanele de studiu cei mai mulți pacienți au beneficiat de anestezie generală pentru realizarea colecistectomiei laparoscopice (Tab. 2.3.).

Tab. 2.3. Distribuția tipurilor de intervenții chirurgicale în loturile de cercetare

Intervenția chirurgicală	Lotul M (n = 47)	Lotul P (n = 47)	Lotul T (n = 47)
Colecistectomie laparoscopică	18	24	18
Osteosinteza mandibulei	9	7	9
Discectomie	12	4	3
Sinusotomie	3	-	2
Sialoadenectomie	3	2	3
Rinoplastie	1	-	4
Altele	1	10	8

Notă: numărul pacienților este reprezentat în valori absolute

Cei mai mulți pacienți, inițial au prezentat simpaticotonie cardiacă (n = 61, 43.3% (ÎI 95% 35.4 - 51.5)), urmați de cei cu parasimpaticotonie cardiacă (n = 58, 41.1% (II 95% 33.3 - 49.4)). Cei mai puțini pacienți incluși în studiu au prezentat inițial eutonie cardiacă (n = 22, 15.6% (II 95% 10.5- 22.5)) (Fig. 2.2.). În mod natural, cei mai mulți pacienți cu simpaticotonie cardiacă au fost în lotul care ulterior a beneficiat de inducția anesteziei cu midazolam și fentanyl, iar cei mai mulți pacienți cu eutonie cardiacă au fost în lotul în care ulterior s-a administrat propofol și fentanyl (Tab. 2.4).

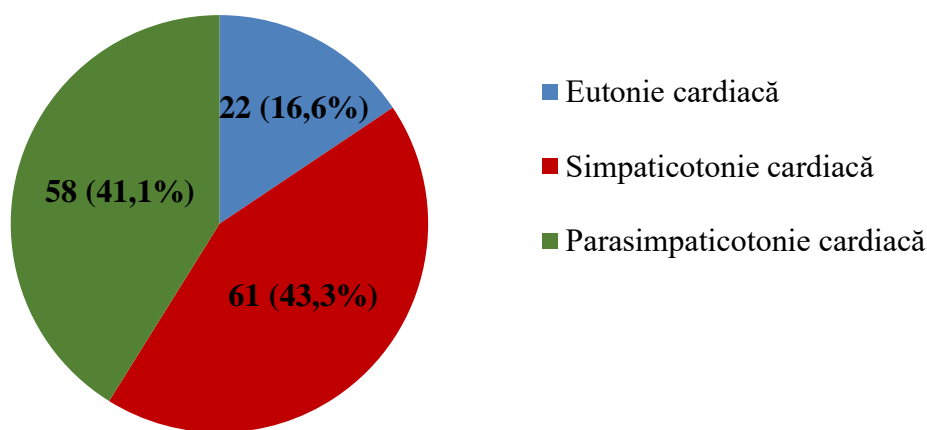


Fig. 2.2. Structura lotului de studiu în dependență de tonusul cardiac autonom inițial

Notă: Numărul pacienților este reprezentat în valori absolute și relative

Cei mai mulți din pacienții incluși în studiu, inițial la ECG Holter au prezentat FCC normală (n = 96, 68,1% (ÎI95% 60,0 – 75,2)). La 16,3% (n = 23, ÎI95% 11,1 – 23,3) de pacienți

s-a depistat inițial tahicardie sinusală iar la 15,6% (n = 22 , Î95% 10,5 - 22,5) - bradicardie sinusală (Fig. 2.3.). Cei mai mulți pacienți care au prezentat inițial la ECG Holter tahicardie sinusală au fost în lotul care ulterior a beneficiat de inducția anesteziei generale cu tiopental și fentanyl (Tab. 2.4.)

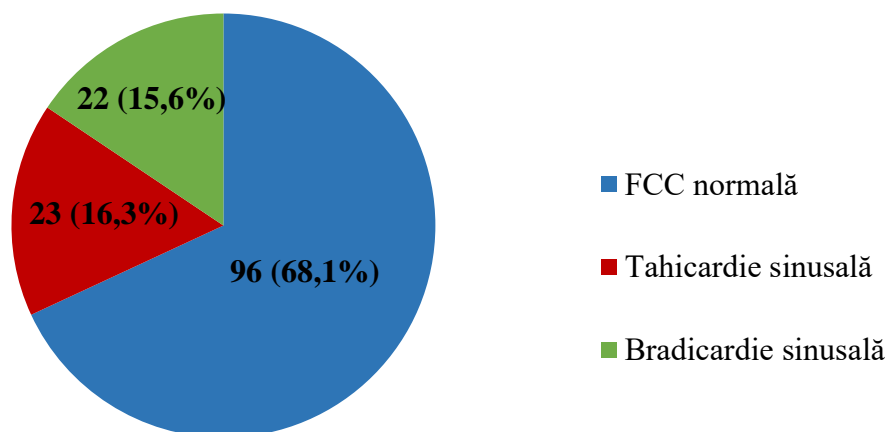


Fig. 2.3. Structura lotului de studiu în dependență de frecvența contracțiilor cardiace în etapa T1

Notă: Numărul pacienților este reprezentat în valori absolute și relative

Cei mai mulți pacienți incluși în studiu au prezentat inițial tensiune arterială sistemică normală (59,6%, n = 84, (Î95% 51,3 – 67,3)) (Fig. 2.4.). În mod arbitrar, cei mai mulți pacienți care inițial au prezentat hipertensiune arterială au fost în lotul de studiu care au beneficiat de inducția anesteziei generale cu propofol și fentanyl (Tab. 2.4.).

La analiza ECG Holter, la 11,3% (n = 16, Î95% 7,1 – 7,6) pacienți s-au depistat aritmii cardiace ectopice unice (ESV sau EV). În mod natural cei mai mulți dintre aceștea au fost în lotul care ulterior a beneficiat de inducția anesteziei generale cu midazolam (Tab. 2.4.).

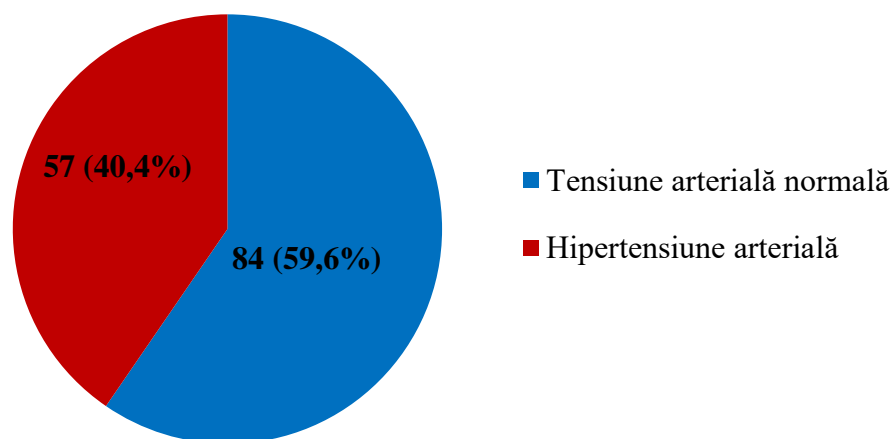


Fig. 2.4. Structura lotului de studiu în dependență de valorile TA inițiale

Notă: Numărul pacienților este reprezentat în valori absolute și relative

Tab. 2.4. Structura eşantioanelor de studiu după tonusul cardiac vegetativ inițial, valorile TAs, FCC și prezența aritmiilor cardiace

Parametrii	Lotul		
	M	P	T
Simpaticotonie cardiacă	23	18	20
Parasimpaticotonie cardiacă	19	18	21
Eutonie cardiacă	5	11	6
Tensiune arterială normală	31	24	29
Hipertensiune arterială	16	23	18
FCC normală	36	32	28
Tahicardie sinusală	5	7	11
Bradycardie sinusală	6	8	8
Aritmii cardiace ectopice pe ECG Holter	10	4	2

Notă: numărul pacienților este reprezentat în valori absolute.

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). Inițial a fost formulată și argumentată actualitatea problemei, iar după definirea scopului și obiectivelor studiului a fost selectată populația de pacienți chirurgicali care au fost eligibili.

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 [93].

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 vârstnici 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 cardiac 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.

2.5. Sinteza capitolului 2

A fost realizat un studiu clinic prospectiv care a inclus un lot sumar constituit din 141 pacienți, repartizați aleatoriu în trei grupe în funcție de agentul anestezic utilizat pentru inducția anesteziei generale (tiopental, midazolam sau propofol). Protocolul de cercetare a fost acceptat

de către Comitetul de Etică al Cercetării. Au fost respectate strict criteriile de includere și criteriile de excludere în realizarea loturilor, astfel cum acest aspect este important pentru înregistrarea corectă a parametrilor VRC pe ECG Holter. ECG Holter și înregistrarea modificărilor hemodinamice s-a realizat în 4 timpi ai studiului (T1 – preanestezic, T2 – premedicația, T3 – inducția și T4 – intubația endotraheală). Au fost analizați parametrii VRC care reprezintă tonusul simpatic și parasimpatic al cordului (LFun – reprezintă tonusul cardiac simpatic, HFun – marker al tonusului cardiac parasimpatic și LFun/HFun – balanța simpatico-parasimpatică a cordului).

Analiza statistică a datelor obținute a inclus teste statistice parametrice și neparametrice în funcție de distribuția simetrică sau asimetrică a datelor.

Toate cele trei loturi de cercetare (fiecare a câte 47 pacienți) au fost comparabile după masa corporală, vârstă și risul anestezic ASA. În toate loturile au predominat femeile.

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

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

3.1.1 Caracteristica generală a eșantionului

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. BMI a variat de la 16,7 până la 29,7 cu o medie de $24,5 \pm 3,3$. Cei mai mulți ($n = 18$, 38,3%, (Î95% 25,8 - 52,6)) pacienți au beneficiat de inducția anesteziei generale cu midazolam și fentanyl pentru colecistectomie laparoscopică urmați de 12 (25,5%) pacienți pentru discectomie 9 (19,1%) cazuri pentru osteosinteza mandibulei, 3 (6,4%) pentru sinusotomie 3 (6,3%) pentru sialoadenectomie și câte un caz (4,2%) pentru rinoplastie și apendectomie. Majoritatea ($n = 38$, 80,9%, (Î95% 67,5 - 89,6)) pacienților au beneficiat de intubație orotraheală iar 9 (19,1%, Î95% 10,4 - 32,5) pacienți de intubație nazotraheală pentru osteosinteza mandibulei.

Inițial, cei mai mulți pacienți ($n = 23$, 48,9%, Î95% 35,3 - 62,8)) din eșantion au prezentat simpaticotonie cardiacă urmați de cei cu parasimpaticotonie cardiacă ($n = 19$, 40,4%, (Î95% 27,6 - 54,7)) și cu eutonie cardiacă ($n = 5$, 10,6%, (Î95% 4,6 - 22,5)) (Fig. 3.1.).

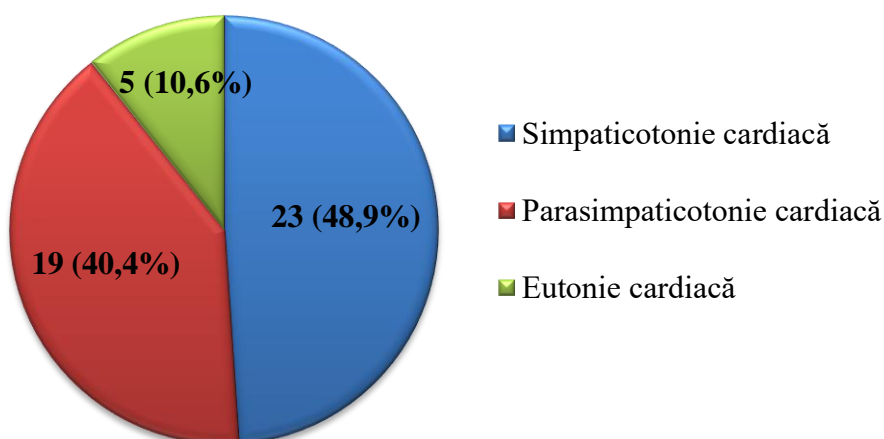


Fig. 3.1. Structura eșantionului M în dependență de tonusul cardiac vegetativ inițial la pacienți. Notă: Numărul pacienților este reprezentat în valori absolute și relative

Cei mai mulți ($n = 31$, 66,0%, (Î95% 51,7 – 77,8)) pacienți din eșantion au prezentat inițial tensiune arterială normală și FCC normală ($n = 36$, 76,6%, (Î95% 62,8 - 86,4)). La 16 pacienți (34,0%, Î95% 22,2 – 48,3)) s-a înregistrat hipertensiune arterială, la 2 dintre aceștea fiind asociată și cu tahicardie sinusală (Fig. 3.2.). Cei mai mulți dintre pacienții cu hipertensiune arterială ($n = 12$, 75%, (Î95% 15,3 – 39,5)) au prezentat tonus cardiac simpatic crescut inițial. Doar la 3 pacienți cu parasimpaticotonie cardiacă și unul cu eutonie cardiacă s-a depistat hipertensiune arterială inițială. TAs maximală în T1 a fost de 188 mmHg iar TAd maximală a fost de 120 mmHg.

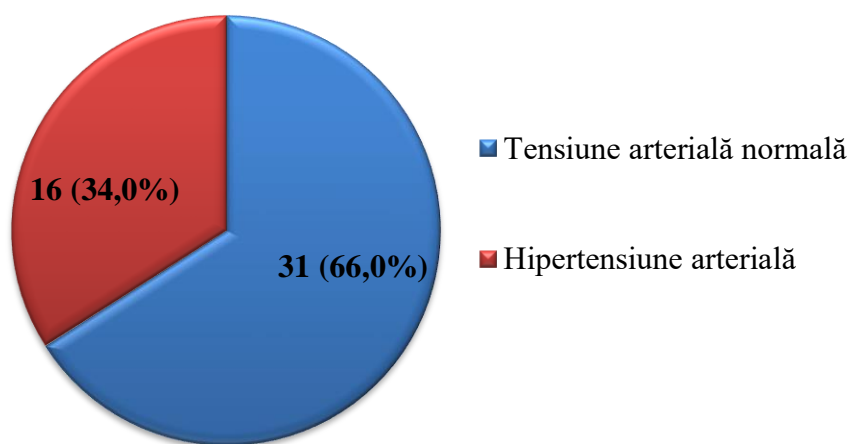


Fig. 3.2. Structura eșantionului M în dependență de tensiunea arterială sistemică inițială

Notă: Numărul pacienților este reprezentat în valori absolute și relative

Inițial, la toți pacienții la analiza ECG Holter a fost determinat ritmul sinusal. La 5 (10,6%, Î95% 4,6 – 22,5) pacienți din eșantion s-a instalat tahicardie sinusală și toți prezentau simpaticotonie cardiacă. Tahicardia sinusală maximală înregistrată ECG Holter în T1 a fost de 106 / min. La 6 (12,8%, Î95% 5,9 – 25,2) pacienți s-a înregistrat bradicardie sinusală, dintre aceștea 5 pacienți fiind cu parasimpaticotonie cardiacă iar unul cu eutonie cardiacă (Fig. 3.3.). Bradicardia sinusală maximală înregistrată ECG Holter în T1 a fost de 45/min.

La 10 (21,2%, Î95% 11,9 – 34,9) pacienți din eșantionul de studiu s-a depistat la analiza ECG Holter prezența aritmiilor cardiace ectopice în T1. La 6 (12,8%, Î95% 5,9 – 25,2) pacienți ECG Holter a înregistrat extrasistolii supraventriculare unice (ESV) iar la 4 (8,5%, Î95% 3,4 – 19,9)- extrasistolii ventriculare unice (EV). Cei mai mulți pacienți ($n = 7$, 70%, Î95% 39,7 – 89,2) care au prezentat aritmii cardiace unice în T1 aveau tonusul cardiac simpatic crescut.

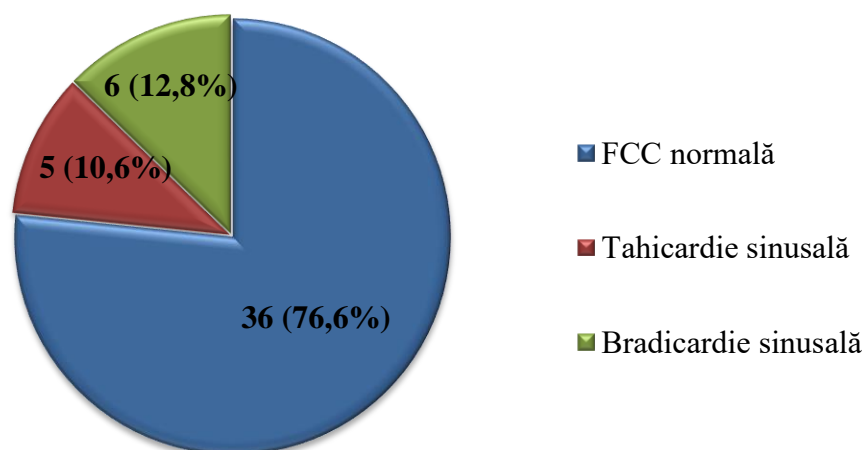


Fig. 3.3. Structura eșantionului M în dependență de frecvența contracțiilor cardiace în etapa inițială

Notă: Numărul pacienților este reprezentat în valori absolute și relative

Valorile parametrilor VRC (TP, LFun, HFun și LFun/HFun) în T1 sunt prezentate în tab. 3.1. Raportul LFun/HFun în etapa T1 în acest eșantion a fost de $3,1 \pm 0,3$, ceea ce semnifică prezența tonusului cardiac vegetativ simpatic.

3.1.2. Modificarea parametrilor variabilității ritmului cardiac în timpul premedicației, inducției anesteziei generale și intubației endotraheale după administrarea soluției de midazolam și fentanyl

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. Astfel, dacă inițial 23 (48,9%, $\hat{I}95\%$ 35,3 – 62,8) pacienți prezentau simpaticotonie cardiacă, 19 (40,4%, $\hat{I}95\%$ 27,6 – 54,6) parasimpaticotonie cardiacă iar 5 (10,6%, $\hat{I}95\%$ 4,6 – 22,6) - eutonie cardiacă, după premedicație cu sol. fentanyl a scăzut numărul pacienților cu simpaticotonie cardiacă până la 21 (44,7%, $\hat{I}95\%$ 31,4 – 58,8) și a celor cu parasimpaticotonie cardiacă până la 17 (36,2%, $\hat{I}95\%$ 23,9 – 50,5), dar a crescut numărul pacienților cu eutonie cardiacă până la 9 (19,1%, $\hat{I}95\%$ 10,4 – 32,5).

Tab. 3.1. 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 (ms²)[‡]	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). T1, T2, T3, T4 – etapele de studiu. (*p < 0,05, după corecții pentru comparații multiple)

După administrarea midazolamului și fentanylului numărul pacienților cu simpaticotonie cardiacă s-a redus până la 18 (38,2%, Î_{95%} 25,8 – 52,6) și a celor cu eutonie cardiacă până la 4 (8,5%, Î_{95%} 3,4 – 19,9). În această etapă a crescut semnificativ numărul pacienților cu parasimpaticotonie cardiacă, aceștea reprezentând 25 (53,2%, Î_{95%} 39,2 – 66,7) pacienți din eșantion. După intubația endotraheală a crescut numărul pacienților cu simpaticotonie cardiacă până la 25 (53,2%, Î_{95%} 39,2 – 66,7) și a celor cu eutonie cardiacă până la 6 (13,6%, Î_{95%} 5,9 – 25,2). În schimb, numărul pacienților cu parasimpaticotonie cardiacă s-a redus până la 13 (29,5%, Î_{95%} 16,9 – 41,8) (Fig. 3.4.).

Trebuie de remarcat faptul că în etapa T3, 3 pacienți au fost excluși din analiza VRC: 2 din cauza aritmiilor cardiace care au durat peste 20% din traseul ECG Holter și unul din cauza traseului ECG Holter necalitativ.

Toți parametrii VRC s-au modificat dinamic pe parcursul inducției anesteziei generale și a intubației endotraheale (Tab. 3.1.).

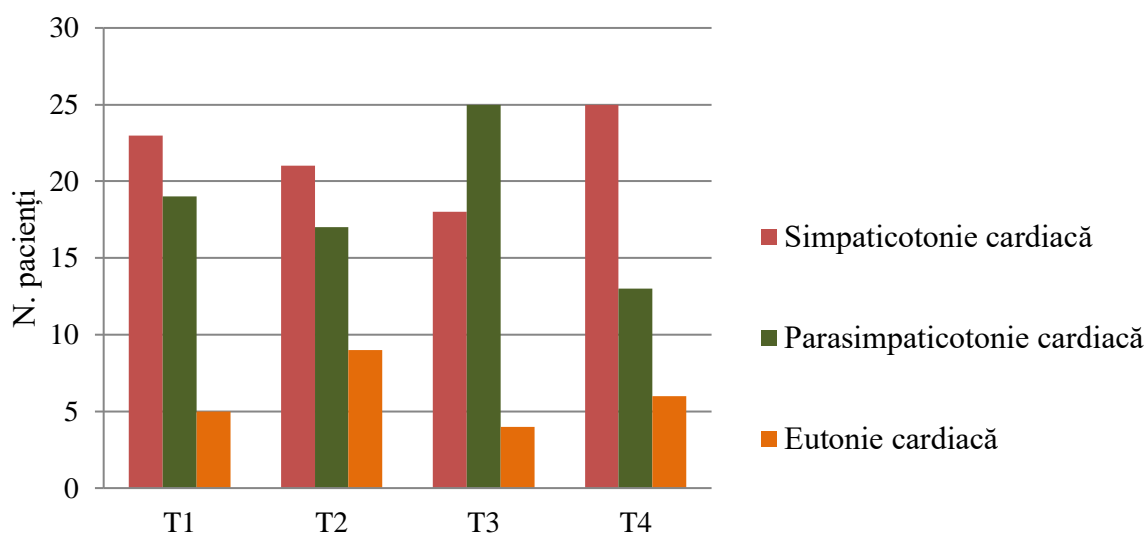


Fig. 3.4. Structura eșantionului M în dependență de tonusul cardiac vegetativ la etapele de studiu

Notă: Numărul pacienților este reprezentat în valori absolute. T1, T2, T3, T4 – etapele de studiu

După administrarea soluției fentanyl cu scop de premedicație, puterea spectrală a LFun și HFun a crescut, în timp ce puterea spectrală a TP și raportul LFun/HFun a scăzut. De remarcat că, modificările puterii spectrale a parametrilor VRC în etapa T₂ sunt fără diferență statistic semnificativă comparativ cu etapa T₁ (Fig. 3.5 - Fig. 3.7). Valoarea TP a crescut cu 9,6% (1258.0 ms² (IQR 956.6 - 1560.0) versus 1379.0 ms² (IQR 1026,0 - 1732.0) (p = 0,6) (Fig. 3.5).

Indicele tonusului cardiac vegetativ simpatic LFun nu s-a schimbat (67.7 (95%ÎÎ 62.9 - 72.5) versus 69.1 (95%ÎÎ 65.9 - 72.3), p = 0,5), iar parametrul tonusului cardiac vegetativ parasimpatic – HFun – s-a redus cu 4,3% (32,3 (95%ÎÎ 27,4 - 37,0) vs 30,9 (95%ÎÎ 27,6 - 34,1) (p = 0,5) (Fig. 3.6).

Raportul LFun/HFun s-a redus cu 9,7%, însă reducerea este una ne semnificativă (3,1 (95%ÎÎ 2,4 - 3,8) versus 2,8 (95%ÎÎ 2,2 - 3,4) (p = 0,4), astfel că raportul LFun/HFun de 2,8 după administrarea fentanylului indică un tonus cardiac vegetativ simpatic la pacienții lotului de studiu, la fel ca și în T₁ (Fig. 3.7).

Ceilalți parametri ai ECG Holter, RRmax, RRmin și RRmean s-au redus ne semnificativ comparativ cu T₁, respectiv cu 1,9%, 2,3% și 0,5% (p > 0,05 pentru toți trei indici) (Tab. 3.1.).

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. 3.5 - Fig. 3.7.). La fel s-a majorat și durata intervalelor RRmin, RRmax și RRmean pe ECG Holter (Tab. 3.1.)

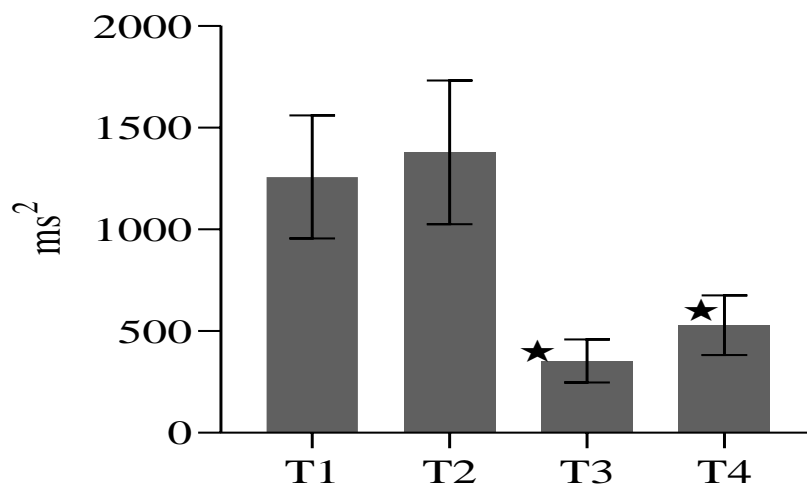


Fig. 3.5. Modificarea puterii spectrale a variabilității ritmului cardiac în eșantionul M în timpul premedicației, inducției anesteziei generale și intubației endotraheale

(*p < 0,05 după corecții pentru comparații multiple).

Notă: Valorile sunt prezentate sub formă de mediană ±25 - 75% percentile. T1, T2, T3, T4 – etapele de studiu

Puterea spectrală a TP s-a redus cu 74,3% (1379.0 ms² (IQR 1026,0 - 1732.0) versus 353,5 ms² (IQR 247,2 - 459.9) (p < 0,0001) (Fig. 3.5.). LFun s-a redus cu 24,2%, constatându-se o diferență statistic semnificativă comparativ cu etapa T2 (69,1 (95%ÎÎ 65,9 - 72,3 ms²) versus 52,4 (95%ÎÎ 50,7 - 55,0) (p = 0,02). Puterea spectrală a HFun a crescut cu 34,9% în etapa T3 (30,9 (95%ÎÎ 27,6 - 34,1) versus 47,5 (95%ÎÎ 44,9 - 50,6) (p = 0,001) (Fig. 3.6.). Modificările spectrale ale puterii LFun și HFun au dus la modificarea raportului LFun/HFun în etapa T3. Astfel, raportul LFun/HFun s-a redus cu 60,7%: 2,8 (95%ÎÎ 2,2 - 3,4) versus 1,1 (95%ÎÎ 0,6 - 1,8) (p = 0,006) (Fig. 3.7.). Raportul LFun/HFun de 1,1 semnalează prezența eutoniei cardiace după administrarea soluției midazolam și fentanyl pentru inducția anesteziei generale.

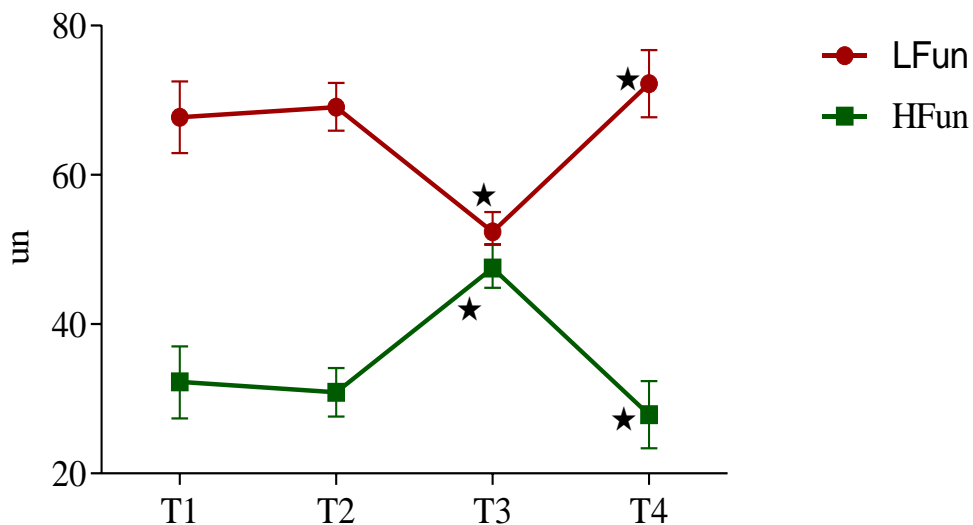


Fig. 3.6. Modificarea puterii spectrale a frecvențelor joase normalizate (LFun) și a frecvențelor înalte normalizate (HFun) în eșantionul M în timpul premedicației, inducției anesteziei generale și intubației endotraheale (* $p < 0,05$ după corecții pentru comparații multiple). Notă: Valorile prezentate sub formă de medie \pm IÎ 95%. T1, T2, T3, T4 – etapele de studio, un – unități normalizate

După administrarea soluției midazolam și fentanyl pentru inducția anesteziei generale pe ECG Holter s-a observat creșterea semnificativă a duratei intervalului RR_{max} cu 7,4% (969,0 ms (95% IÎ 917,2 - 1021,0) versus 1047,0 ms (95% IÎ 992,1 - 1103,0) ($p = 0,0005$) și a duratei RR_{mean} cu 5,0% (805,3 ms (95% IÎ 768,0-842,5) versus 848,1 ms (95% IÎ 810,0-886,2) ($p = 0,0001$). Pe de altă parte, durata intervalului RR_{min} nu s-a schimbat semnificativ în etapa T3 comparativ cu etapa T2, constatându-se o alungire de 0,38% (651,2 ms (95% IÎ 624,1 - 678,3) versus 653,7 ms (95% IÎ 626,6 - 680,9) ($p = 0,7$) (Tab. 3.1.).

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. 3.5 - Fig. 3.7.). La fel, în etapa T4 pe ECG Holter s-au modificat și valorile RR_{max} , RR_{min} și RR_{mean} (Tab. 3.1).

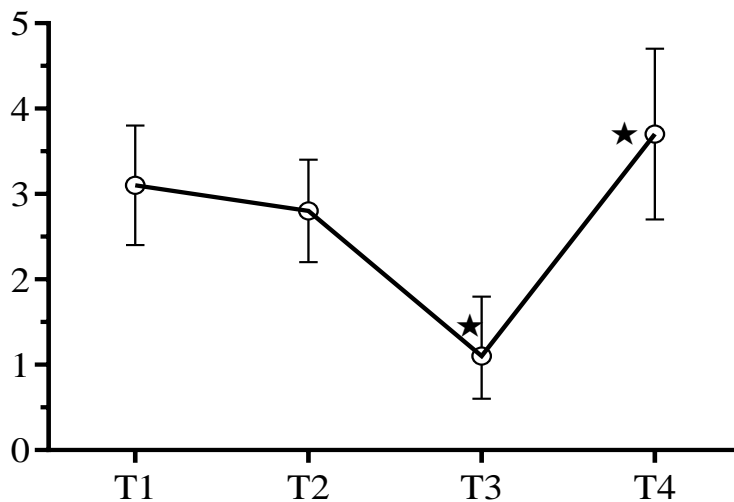


Fig. 3.7. Modificarea raportului frecvențelor joase normalizate/frecvențe înalte normalizate (LFun/HFun) în eșantionul M în timpul premedicației, inducției anesteziei generale și intubației endotraheale (* $p < 0,05$ după corecții pentru comparații multiple). Notă: Valorile sunt prezentate sub formă de medie \pm 95%ÎÎ. T1, T2, T3, T4 – etapele de studiu.

După intubația endotraheală, TP s-a majorat cu 33,2% (353,5 ms² (IQR 247,2 - 459,9) versus 528,9 ms² (IQR 381,7 - 676,2) ($p = 0,002$) (Fig. 3.5.). În această etapă au crescut semnificativ indicii VRC, markeri ai tonusului cardiac vegetativ simpatic. Astfel, valoarea spectrală a LFun a crescut cu 27,4% (52,4 (95%ÎÎ 50,5 - 55,0) versus 72,2 (95%ÎÎ 67,7 - 76,7) ($p = 0,001$) iar valoarea raportului LFun/HFun s-a majorat cu 70,3% (1,1 (95%ÎÎ 0,6 - 1,8) versus 3,7 (95%ÎÎ 2,7 - 4,7) ($p = 0,002$), semnalând astfel instalarea tonusului cardiac simpatic după intubația endotraheală (Fig. 3.6, Fig. 3.7.). Se va remarca faptul că, valorile spectrale ale LFun și a raportului LFun/HFun au fost mai mari la cei 9 pacienți care au beneficiat de intubație nazotraheală. Pe de altă parte, reducerea puterii spectrale a HFun cu 41,3% (47,7 (95%ÎÎ 44,9 - 50,6) versus 27,9 (95%ÎÎ 23,4 - 32,4) ($p = 0,001$), semnifică reducerea influențelor vagale asupra cordului după intubația endotraheală (Fig. 3.6.).

În etapa T4 pe ECG Holter s-a constatat reducerea semnificativă a duratei intervalului RR_{min} și RR_{mean}, cu 9,1% și 8,7% respectiv ($p < 0,05$ pentru ambii parametri). Pe de altă parte durata intervalului RR_{max} s-a majorat cu 6,0% ($p = 0,01$) comparativ cu etapa T3 (Tab. 3.1.).

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 semnaleză prezența simpaticotoniei cardiace la pacienții lotului de studiu.

3.1.3. Modificările hemodinamice asociate modificărilor variabilității ritmului cardiac în timpul premedicației, inducției anesteziei generale și intubației endotraheale după administrarea soluției de midazolam și fentanyl

Modificarea puterii spectrale a parametrilor VRC s-a asociat cu modificări hemodinamice la pacienții lotului de studiu. Toate acestea au implicat modificări a TAs, TAd, TAM și a FCC (Tab. 3.2.).

Tab. 3.2. Modificările tensiunii arteriale sistemice și a frecvenței contracțiilor cardiace în eșantionul M în timpul premedicației, inducției anesteziei generale și intubației endotraheale

Parametrii hemodinamici	T1	T2	T3	T4	F	p
TAs (mmHg)	135,0 (130,5 - 139,5)	128,8 (124,3 - 133,4)	102,4* (97,7 - 107,1)	115,3* (110,8 - 119,9)	3,1	0,0001
TAd (mmHg)	82,9 (79,2 - 86,6)	77,8 (74,4 - 81,3)	56,2* (52,7 - 59,7)	67,0* (63,4 - 70,6)	2,4	0,01
TAM (mmHg)	103,4 (99,3 - 107,4)	97,3 (93,7 - 100,9)	73,7* (69,7 - 77,7)	102,1* (96,7 - 107,4)	3,1	0,0001
FCC[¥] (bătăi/minut) (media 5 min ECG Holter)	75,5 (72,1 - 78,9)	73,8 (70,4 - 77,1)	60,5* (56,1 - 66,8)	79,6* (76,2 - 83,0)	-	0,02

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). T1, T2, T3, T4 – etapele de studiu (*p < 0,05)

După administrarea soluției de fentanyl cu scop de premedicație cei mai mulți (n = 39, 82,9%, (Î95% 69,8 – 91,1)) pacienți au prezentat FCC normală și tensiune arterială normală (n = 32, 68%, (Î95% 53,8 – 79,6) (Fig. 3.8., Fig. 3.9.). După premedicație, FCC s-a redus cu 2,3%,

statistic ne semnificativ comparativ cu T1. La 3 (16,4%, 95%Î 2,2 – 17,2) pacienți s-a instalat tahicardie sinusală și toți au prezentat simpaticotonie cardiacă după administrarea fentanylului dar și în T1. Tahicardia sinusală maximală înregistrată la această etapă a fost de 125/min. Tahicardia maximală înregistrată ECG Holter a fost la $1,5 \pm 0,8$ minute de la administrarea fentanylului. La 5 (10,6%, Î95% 4,6 – 22,6) pacienți s-a instalat bradicardie sinusală, dintre aceștia 3 prezentând parasimpaticotonie cardiacă în T2 dar și în T1. Bradicardia sinusală maximală înregistrată ECG Holter a fost de 55/min, și s-a instalat la minutul $4,4 \pm 0,7$ după administrarea opioidului.

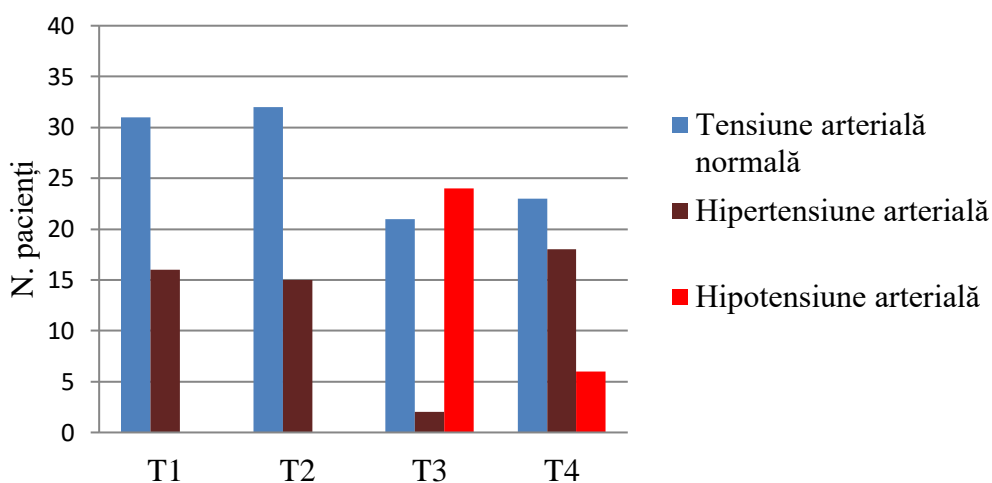


Fig. 3.8. Structura eșantionului M în dependență de valorile tensiunii arteriale sistemice în timpul premedicației, inducției anesteziei generale și intubației endotraheale

Notă: Numărul pacienților este reprezentat în valori absolute. T1, T2, T3, T4 – etapele de studiu

După administrarea fentanylului cu scop de premedicație, TAs s-a redus cu 4,6%, TAd s-a redus cu 6,5% iar TAM cu 5,9%, ne semnificativ comparativ cu baseline (Tab. 3.2.). În etapa T2, la 15 (31,9%, Î95% 20,4 – 46,2) pacienți s-a dezvoltat hipertensiune arterială și trebuie de precizat că la 10 (66,6%) dintre aceștia s-a constatat tonus vegetativ cardiac simpatic sporit după administrarea fentanylului. De remarcă că, 12 (80,0%) dintre ei au prezentat tonus cardiac vegetativ simpatic sporit și în T1. TAS maximală înregistrată în T2 a fost de 170 mmHg, TAd maximală – 101 mmHg iar TAM maximală - 124 mmHg. La 7 pacienți (14,9%, Î95% 7,4 – 27,7) din lotul de studiu s-au înregistrat la ECG Holter aritmii cardiace ectopice unice sub formă de ESV sau EV (Fig. 3.9.). La 4 dintre aceștia (57,1%, Î95% 3,4 – 19,9) s-a constatat simpaticotonie cardiacă în T2 dar și în T1.

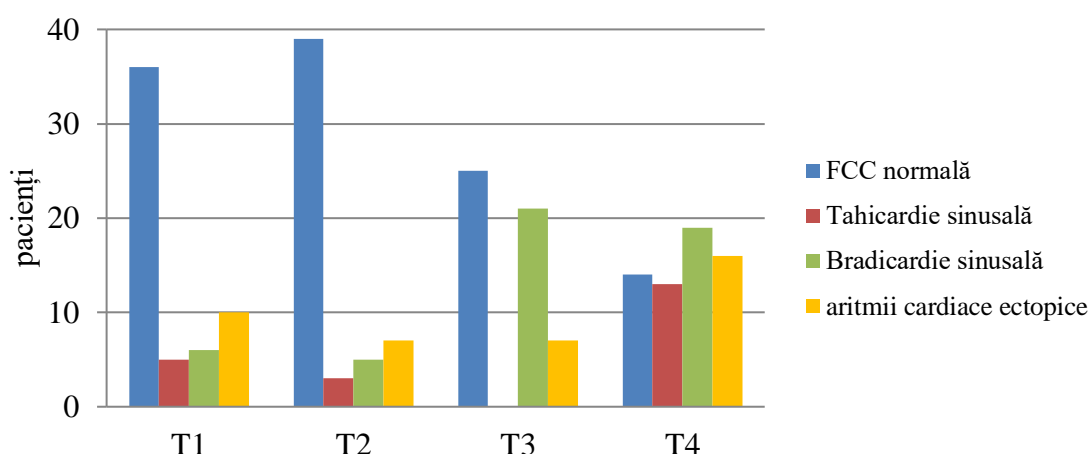


Fig. 3.9. Structura eșantionului M în dependență de frecvența contracțiilor cardiace și prezența aritmiilor cardiace ectopice în timpul premedicației, inducției anesteziei generale și intubației endotraheale .

Notă: Numărul pacienților este reprezentat în valori absolute. T1, T2, T3, T4 – etapele de studiu

În etapa T3 au avut loc modificări însemnate a TAs, TAd, TAM și a FCC. Astfel, TAs s-a redus cu 20,6% (128,8 mmHg (95%ÎÎ 124,3 - 133,4) versus 102,4 mmHg (95%ÎÎ 97,7 - 107,1) ($p = 0,001$), TAd s-a redus cu 27,8% (77,8mmHg (95%ÎÎ 74,4 - 81,3) versus 56,2 mmHg (95%ÎÎ 52,7 - 59,7) ($p < 0,001$) iar TAM s-a redus cu 24,3% (97,3mmHg (95%ÎÎ 93,7 - 100,9) vs 73,7 mmHg (95% ÎÎ 69,7 - 77,7) ($p = 0,001$). La fel s-a redus și FCC cu 18,0% (73,8 (IQR 70,4 - 77,1) versus 60,5 (IQR 56,1 - 66,8) ($p = 0,03$). În etapa T3 structura lotului s-a modificat astfel, încât cei mai mulți (25 pacienți – 53,2%) pacienți au prezentat FCC normală și hipotensiune arterială (24 pacienți - 51,0%)(Fig. 3.8., Fig. 3.9.).

Cei mai mulți ($n = 24$, 51,0%, ÎÎ95% 37,2 – 64,7) pacienți din eșantion au prezentat hipotensiune arterială după injectarea soluției de midazolam și fentanyl (Fig. 3.8.). La 50% dintre aceștea s-a dezvoltat hipotensiune sistolică-diastolică și la 50% hipotensiune diastolică. Cei mai mulți ($n=16$, 66,6%, ÎÎ95% 46,7 – 82,0) dintre aceștea aveau parasimpaticotonie cardiacă în T3 dar și în T1. TAs minimală înregistrată a fost de 74 mmHg. Cei mai mulți pacienți prezentau hipotensiune sistolică la $4,1 \pm 0,5$ minute după administrarea midazolamului și fentanylului. TAd minimală înregistrată a fost de 38 mmHg. TAM minimală înregistrată în T3 a fost de 53 mmHg.

La 9 (19,1%, ÎÎ95% 10,4 – 32,5) pacienți din eșantion în etapa T3 s-a înregistrat hipertensiune arterială, dar se va menționa faptul că la 7 aceasta a fost prezentă în primele 1 - 2 minute de la inițierea inducției cu midazolam, iar la un pacient hipertensiunea arterială inițială a trecut în hipotensiune sistolo-diastolică la minutul 4 după administrarea soluției de midazolam și

fentanyl. Astfel se va considera că, doar la 2 pacienți din eșantion după administrarea midazolamului s-a dezvoltat hipertensiune arterială (ambii prezentând tonus cardiac vegetativ simpatic sporit în T1, în T2 și în T3) (Fig. 3.8.).

FCC normală a fost prezentă la 25 (53,2%, Î95% 39,2 - 66,7) pacienți din eșantion, la alții 21 (44,7%, Î95% 31,4 - 58,7) pacienți dezvoltându-se bradicardie sinusală după administrarea midazolamului și fentanylului (Fig. 3.9.). Dintre toți cei 21 pacienți care au dezvoltat bradicardie sinusală în T3, 17 (80,9%, Î95% 60,0 - 92,3) aveau tonusul cardiac parasimpatic sporit în T3, iar la 15 (71,4%, Î95% 50,0 - 86,2) s-a constatat și parasimpaticotonie cardiacă în T1. Astfel putem afirma că, din cei 19 pacienți cu parasimpaticotonie cardiacă în T1, numai la 4 pacienți nu s-a dezvoltat bradicardie sinusală după administrarea midazolamului și fentanylului. Bradicardia sinusală maximală înregistrată ECG Holter a fost de 24/min, cei mai mulți dintre pacienți dezvoltând bradicardie sinusală la minutul $4,5 \pm 0,4$ după administrarea midazolamului. De remarcat faptul că, la 15 pacienți din eșantion (31,9%), hipertensiunea arterială s-a asociat cu bradicardie sinusală. Dintre cei 15 pacienți care au dezvoltat bradicardie sinusală asociată cu hipotensiune arterială după administrarea midazolamului, 14 (93,3%) au prezentat parasimpaticotonie cardiacă și un tonus cardiac eutonice în etapa T3. Și mai interesant este de remarcat faptul că la 12 (80,0%) dintre aceștia s-a înregistrat parasimpaticotonie în T1, iar la 3 (20,0%) – eutonice cardiacă în T1.

Tahicardia sinusală în T3 s-a pus în evidență la 5 (10,6%, Î95% 4,6 - 22,6) pacienți, la 3 dintre aceștia fiind asociată cu hipertensiune arterială. Dintre aceștia, la 3 (60,0%, Î95% 23,1 - 88,2) pacienți s-a constatat simpaticotonie cardiacă în T3, iar la 4 (80,0%, Î95% 37,5 - 96,4) dintre ei tonus cardiac simpatic crescut și în T1. Dar, se va remarca faptul că, la toți 5 pacienți, tahicardia sinusală a fost prezentă doar primele 0,5 - 1,0 min după administrarea midazolamului, ulterior înregistrându-se FCC normală, astfel că nu se va considera un efect al hipnoticului (nu s-a reprezentat în grafic) (Fig. 3.9.). Tahicardia sinusală maximală înregistrată ECG Holter a fost de 113/min și s-a dezvoltat în primele $0,8 \pm 0,4$ minute de la inițierea inducției cu midazolam și fentanyl, și la nici un pacient nu a evoluat în bradicardie sinusală.

În etapa T3, la 7 (14,9%, Î95% 7,4 - 27,7) pacienți s-a constatat prezența aritmiilor cardiace ectopice (Fig. 3.9.). La 5 pacienți au fost prezente aritmiile cardiace unice sub formă de ESV sau EV, iar la 2 pacienți s-au dezvoltat aritmiile cardiace care au persistat: un caz de EV multiple și un caz de pauză RR cu bradicardie severă (vezi cazurile clinice). Se va remarca faptul că din cei 7 pacienți care au dezvoltat aritmiile cardiace în T3, 6 prezentau tonus cardiac simpatic crescut în această etapă, iar 5 dintre ei aveau tonusul cardiac simpatic crescut și în T1. Pacientul

care a dezvoltat pauză RR pe ECG Holter avea parasimpaticotonie cardiacă în T3 dar și în T1 (cazul clinic).

După intubația endotraheală structura eșantionului în ceea ce privește valorile TAs, TAd și TAM s-a modificat (Fig. 3.8., Fig. 3.9.). Astfel, TAs a crescut cu 11,2% (102,4 mmHg (95%ÎÎ 97,7 - 107,1) versus 115,3 mmHg (95%ÎÎ 110,8 - 119,9) ($p < 0,0001$). TAd a crescut cu 16,2% (56,2 mmHg (95%ÎÎ 52,7 - 59,7) versus 67,0 mmHg (95%ÎÎ 63,4 - 70,6) ($p = 0,005$). TAM a crescut cu 27,8% (73,7 mmHg (95% ÎÎ 69,7 - 77,7) vs 102,1mmHg (95%ÎÎ 96,7 - 107,4) ($p < 0,0001$) (Tab. 3.2).

În etapa T4 cei mai mulți ($n = 23$, 48,9%, (ÎÎ95% 35,3 – 62,8)) pacienți au prezentat tensiune arterială normală (Fig. 3.8.). La 18 (38,3%, ÎÎ95% (25,8 – 52,6)) pacienți din eșantion s-a constatat hipertensiune arterială, dintre acestea 15 (83,3%, (ÎÎ95% 60,7 – 94,2)) pacienți prezentând simpaticotonie cardiacă în T4. Din cei 18 pacienți care au dezvoltat hipertensiune arterială după intubația endotraheală, 7 au fost cu intubație nazotraheală. De remarcat faptul că, 12 (66,6%, (ÎÎ95% 43,7 - 83,7)) pacienți cu hipertensiune arterială în T4 au prezentat tonus cardiac simpatic crescut în T1. La 9 pacienți hipertensiunea arterială s-a asociat cu tahicardie sinusală și toți au prezentat simpaticotonie cardiacă în T4. Cei mai mulți pacienți au dezvoltat hipertensiune arterială sistolică la minutul $1,4 \pm 0,5$ postintubație. TAs maximală înregistrată a fost de 155 mmHg. TAd maximală postintubație a fost de 120 mmHg. TAM maximală înregistrată a fost de 151 mmHg.

La 6 (13,0%, ÎÎ95% 5,9 – 25,2) pacienți s-a instalat hipotensiunea arterială după intubația endotraheală (Fig. 3.8.). La 5 pacienți, hipotensiunea arterială s-a asociat cu bradicardie sinusală și la toți a fost prezent tonusul cardiac parasimpatic crescut în T4 dar și în T3 și T1. TAs minimală înregistrată a fost de 66 mmHg, TAd minimală a fost 35 mmHg iar TAM minimală a fost 46 mmHg. Majoritatea pacienților au dezvoltat hipotensiune arterială la minutul $4,7 \pm 0,5$ postintubație.

Ritmul cardiac s-a modificat după intubația endotraheală (Fig. 3.9.). FCC s-a majorat cu 20,2% (60,5 (IQR 56,1 - 66,8) versus 79,6 (IQR 76,2 - 83,0) ($p = 0,02$). Cei mai mulți ($n = 19$, 40,4%, (ÎÎ95% 27,6 – 54,6)) pacienți au prezentat bradicardie sinusală, dintre care la 6 pacienți aceasta a fost prezentă doar la laringoscopie și intubație (Fig. 3.9.). Dintre pacienții bradicardici, 13 aveau parasimpaticotonie cardiacă, 2 pacienți - eutonie cardiacă și 4 pacienți – simpaticotonie cardiacă în T4. La 15 (78,9%, ÎÎ95% 56,7 – 91,5) pacienți care au prezentat bradicardie sinusală în T4 s-a determinat prezența parasimpaticotoniei cardiace și în T3 și în T1. Se va specifica faptul că, la 5 dintre aceste bradicardia sinusală s-a asociat cu hipotensiune arterială și toți au prezentat parasimpaticotonie cardiacă în T1, după administrarea midazolamului și fentanylului și

după intubația endotraheală. Bradicardia minimală înregistrată ECG Holter a fost de 38/min iar majoritatea pacienților au dezvoltat bradicardie sinusală la minutul $4,0 \pm 0,7$ postintubație.

La alții 13 (27,6%, $\hat{I}95$ 16,9 – 41,7) pacienți după intubația endotraheală s-a instalat tahicardia sinusală. Dintre acestea, 11 (84,6%, $\hat{I}95\%$ 57,7 – 95,7) pacienți aveau tonusul cardiac simpatic crescut în T4, iar 8 (61,5%, $\hat{I}95\%$ 35,5 – 82,3) pacienți aveau simpaticotonie cardiacă și în etapa T3 dar și în T1. Tahicardia sinusală maximală înregistrată ECG Holter a fost de 116 / min, și de cele mai multe ori s-a instalat la $1,7 \pm 1,0$ minute postintubație.

În acest eșantion frecvența aritmiilor cardiace ectopice a crescut după intubația endotraheală, fiind prezentă la 16 (34,8%, $\hat{I}95\%$ 22,2 – 48,3) pacienți (Fig. 3.9.). La 12 (92,3%, $\hat{I}95\%$ 50,5 – 89,8) pacienți care au prezentat aritmii cardiace ectopice, s-a constatat simpaticotonia cardiacă în T4, iar la 8 (61,5%) pacienți tonusul vegetativ cardiac simpatic a fost crescut și în T3 și în T1. În cazul a 5 pacienți aritmiile cardiace ectopice s-au dezvoltat după intubația nazotraheală. În acest eșantion au fost înregistrate 3 cazuri de aritmii cardiace ectopice persistente. La 2 pacienți, imediat după intubația endotraheală la ECG Holter apare pauza R-R asociată cu bradicardie severă urmată de un episod de multiple extrasitole supraventriculare (vezi cazurile clinice). La ambii pacienți s-a constatat prezența parasimpaticotoniei cardiace în toate etapele inducției anestezice. La 1 pacient după inserția sondei endotraheale s-a dezvoltat ritm bigeminie (vezi cazul clinic)

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. 3.10).

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 ($95\% \hat{I} 1,7 - 11,4$; $p = 0,0002$) cu Se de 0,79 ($95\% \hat{I} 0,54 - 0,94$) și Sp de 0,77 ($95\% \hat{I} 0,58 - 0,91$) (Fig. 3.10). Astfel, parasimpaticotonia cardiacă inițială crește riscul de dezvoltare a bradicardiei sinusale în timpul inducției anesteziei generale cu midazolam și fentanyl (Anexa 3, Anexa 4, Anexa 5). În eșantionul nostru din cei 19 pacienți care au prezentat tonus cardiac vegetativ parasimpatic crescut în T1, 15 (78,9%, $\hat{I}95\%$ 56,7 – 91,5) au dezvoltat bradicardie sinusală în T3.

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 ($95\% \hat{I} 1,6 - 14,5$; $p = 0,0003$) cu Se de 0,84 ($95\% \hat{I} 0,60 - 0,97$) și Sp de 0,70 ($95\% \hat{I} 0,59 - 0,86$) (Fig. 3.10). În eșantionul nostru din cei 19 pacienți care au prezentat tonus cardiac vegetativ parasimpatic crescut în T1, 16 (84,2%, $\hat{I}95\%$ 62,4 – 94,5) au dezvoltat hipotensiune arterială după

administrarea midazolamului și fentanylului pentru inducția anesteziei generale (Anexa 3, Anexa 4, Anexa 5)

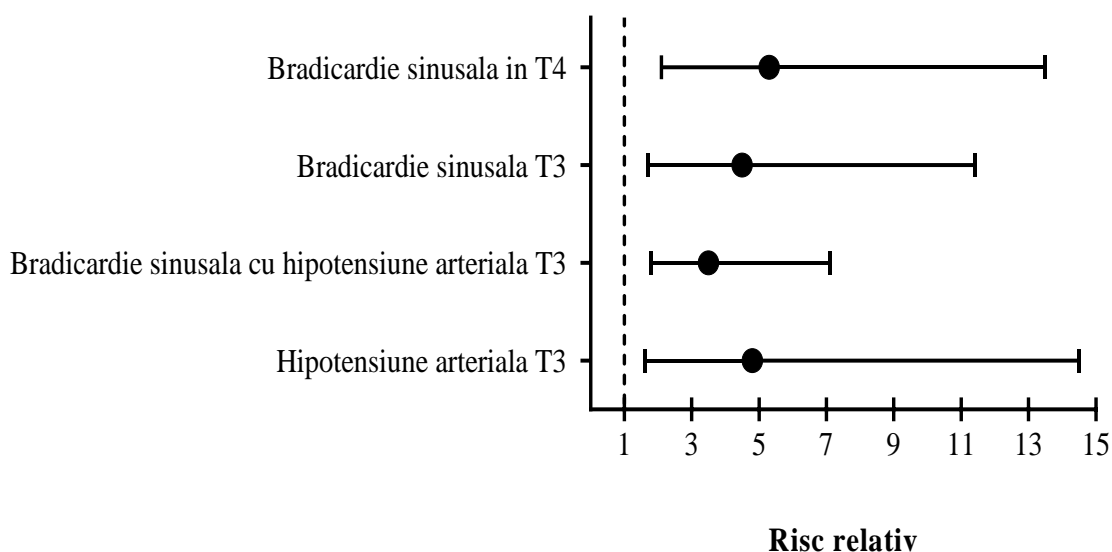


Fig. 3.10. Relația dintre tonusul cardiac vegetativ preanestezic și riscul de dezvoltare a modificărilor tensiunii arteriale sistemice și a frecvenței contracțiilor cardiace în eșantionul M

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) (Fig. 3.10). În eșantionul nostru din cei 19 pacienți care au prezentat tonus cardiac vegetativ parasimpatic crescut în T1, 12 (63,1%, ÎÎ95% 41,0 – 80,8) pacienți au dezvoltat bradicardie sinusală asociată cu hipotensiune arterială după administrarea midazolamului pentru inducția anesteziei generale. 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) (Fig. 3.10). În eșantionul nostru din cei 19 pacienți care au prezentat parasimpaticotonie cardiacă în T1, la 15 (78,9%, ÎÎ95% 56,7 – 91,5) pacienți s-a dezvoltat bradicardie sinusală după intubația endotraheală.

Caz clinic nr.1 F/54 ani, BMI - 28,3 kg/m², nefumătoare, programată pentru colecistectomie laparoscopică (ASA II). ECG preoperator ritm sinusal cu FCC 64/min. TA - 125/80 mmHg. Anestezia: premedicație cu soluție fentanyl 1,0 mkg/kg, inducție cu fentanyl 1,5 mkg/kg și midazolam 0,2 mg/kg, miorelaxare cu atracurium 0,5 mg/kg. Intubație orotraheală fără dificultăți. Raportul LFun/HFun inițial - 1,03 (eutonie cardiacă).

După premedicația cu sol. Fentanyl, raportul LFun/HFun - 1,1 (eutonie cardiacă). TA - 118/76 mmHg, FCC - 62/min. După administrarea midazolamului, raportul LFun/HFun în T3 - 0,93 (parasimpaticotonie cardiacă). În etapa T3 - hipotensiune arterială sistolo-diastolică minutul 4 - 5 - 85/52 (67) mmHg, bradicardie sinusală minimală înregistrată ECG Holter 55/min. După intubația endotraheală - TA 136/78 mmHg. Pe traseul ECG Holter - pauza RR urmată de un episod cu durata de 2 minute în care pe ECG Holter s-au înregistrat extrasistole supraventriculare. În etapa T4 raportul LFun/HFun nu s-a calculat așa cum aritmia cardiacă a durat peste 20% din traseul ECG Holter (Fig. 3.11).



Fig. 3.11. Pauză RR urmată de multiple extrasistole supraventriculare pe ECG Holter TLC 5000 (derivata II) după intubația endotraheală

Caz clinic nr.2 B/23 ani, BMI 22 kg/m² programat pentru osteosinteza mandibulei (ASA I, nefumător). Preanestezic TA – 134/86 mmHg, ECG preoperator ritm sinusal cu FCC 72/min. Raportul LFun/HFun în T1 - 0,7 (parasimpaticotonie cardiacă).

Anestezia: premedicație cu fentanyl 1,0 mkg/kg, inducția cu fentanyl 1.5 mkg/kg și midazolam 0,25 mg/kg, miorelaxare cu atracurium 0,5 mg/kg. Intubație nazotraheală fără dificultăți. În etapa T2 – LFun/HFun - 0,7 (parasimpaticotonie cardiacă), TA – 130/85 mmHg, pe traseul ECG Holter – ritm sinusal cu FCC – 68/min. După administrarea midazolamului pentru inducție LFun/HFun în T3 - 0,93 (parasimpaticotonie cardiacă). În T3 – minutul 3,5 pauză RR cu bradicardie 38/min (Fig. 3.12). TA – 124/72 mmHg.

După intubația nasotraheală – Ta – 138/68 mmHg. În T4 imediat după intubație pauză RR cu bradicardie maximală înregistrată 24/min (1,5 minute postintubație), urmată de un episod de extrasistoliei supraventriculare multiple (Fig. 3.13, Fig. 3.14.). În această etapă raportul LFun/HFun nu s-a calculat, așa cum aritmia cardiacă a durat peste 20% din traseul ECG Holter.

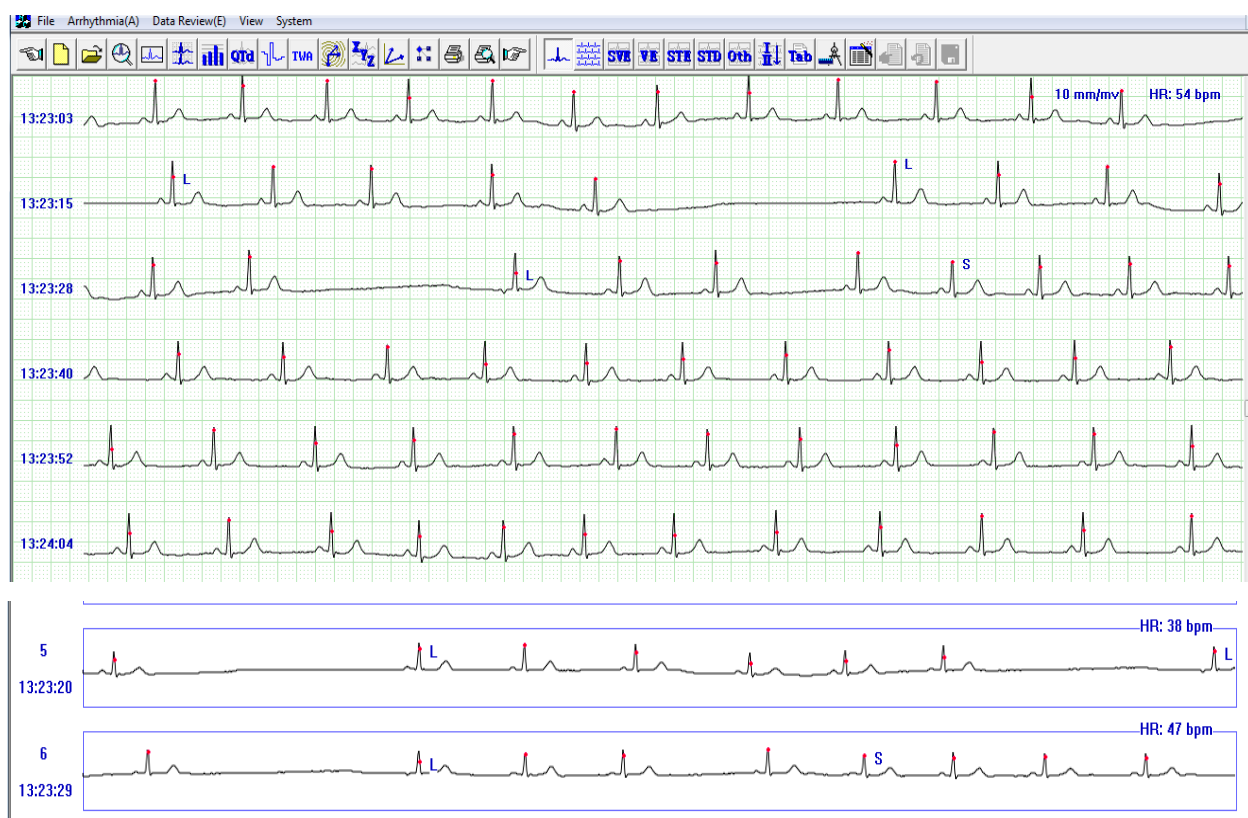


Fig. 3.12. Pauză RR cu bradicardie sinusală pe ECG Holter TLC 5000 în timpul inducției anesteziei generale (derivata II).

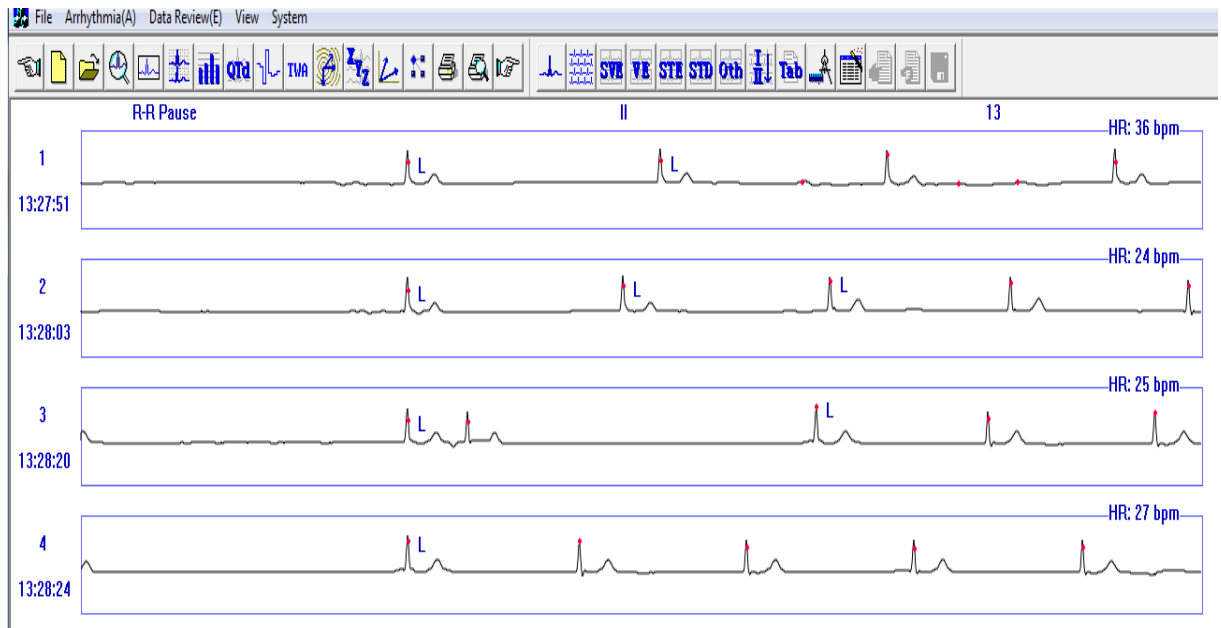


Fig. 3.13. Pauză RR cu bradicardie sinusală pe ECG Holter TLC5000 (derivata II) după intubația endotraheală

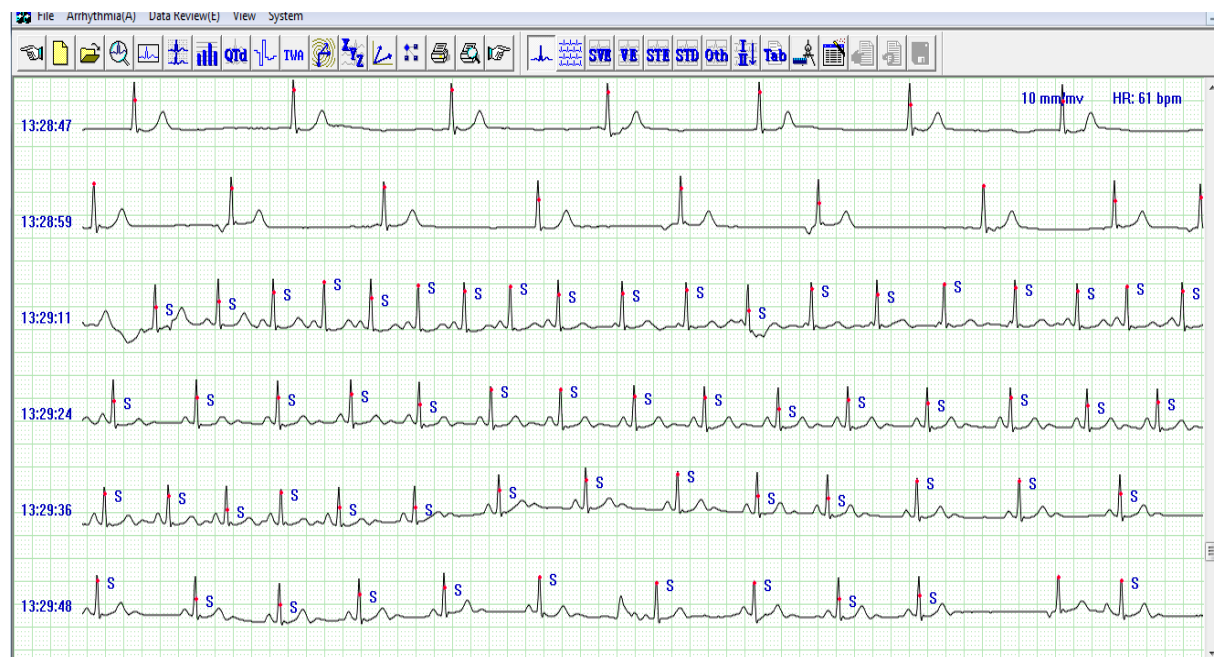


Fig. 3.14. Pauză RR urmată de multiple extrasistole supraventriculare pe ECG Holter TLC 5000 (derivata II) după intubația endotraheală.

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

3.2.1 Caracteristica generală a eșantionului

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 $24,6 \pm 3,4 \text{ kg/m}^2$. Cei mai mulți pacienți ($n = 24, 51,1\%$, (Î95% 37,2 – 64,7)), din lot au beneficiat de inducția anesteziei generale cu propofol și fentanyl pentru colecistectomie laparoscopică urmați de 7 (14,9%) pacienți pentru osteosinteza mandibulei, 4 (8,5%) cazuri pentru discectomie, 2 (4,2%) cazuri pentru sialoadenectomie, 2 (4,2%), cazuri pentru ablația chistului radicular maxilar, 2 (4,2%) cazuri pentru excizia cicatricilor și plastia buzelor și câte un caz pentru osteoplastia maxilarului superior, plastia defectului osului frontal, ablația plăcii metalice din braț, chistectomia chistului cervical, plastia pavilionului auricular și re poziția oaselor nazale (12,8%). Majoritatea pacienților au beneficiat de intubație orotraheală iar 8 (17,0%) pacienți de intubație nazotraheală (7 cazuri pentru osteosinteza mandibulei și unul pentru excizia cicatricilor și plastia buzelor).

Inițial, cei mai mulți ($n = 18, 38,3\%$, (Î95% 25,8 – 52,6)) pacienți au prezentat simpaticotonie cardiacă și parasimpaticotonie cardiacă ($n = 18, 38,3\%$) urmați de cei cu eutonie cardiacă ($n = 11, 23,4\%$, Î95% 13,6 – 37,2) (Fig. 3.15).

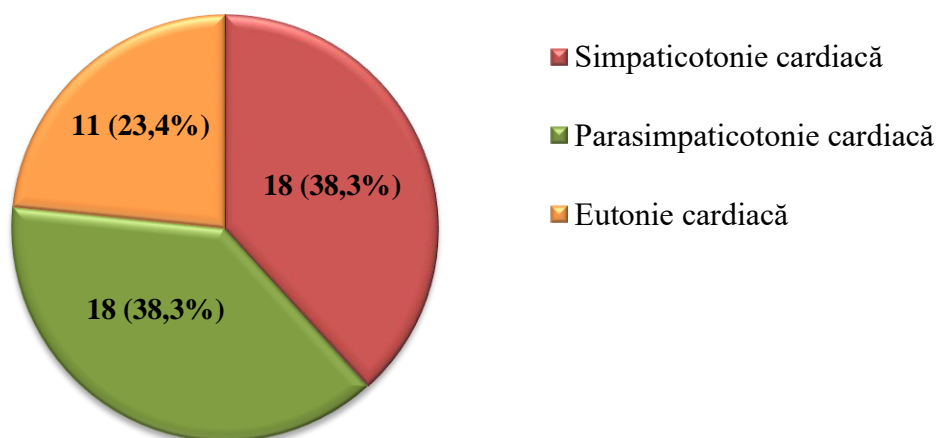


Fig. 3.15. Structura eșantionului P în dependență de tonusul cardiac vegetativ inițial la pacienți. Notă: Numărul pacienților este reprezentat în valori absolute și relative

Cei mai mulți ($n = 24$, 51,1%, (Î95% 37,2 – 64,7)) pacienți din eșantion au prezentat inițial tensiune arterială normală și FCC normală ($n = 32$, 68,1%, (Î95% 53,8 – 79,6)) (Fig. 3.16., Fig. 3.17). La 23 (48,9%, Î95% 35,3 – 62,8) pacienți s-a înregistrat hipertensiune arterială, la 5 dintre aceștea fiind asociată și cu tahicardie sinusală. Din cei 23 pacienți cu hipertensiune arterială în T1, 12 (52,2%, Î95% 32,9 – 70,8) prezentau tonus cardiac vegetativ simpatic crescut, 6 (26,1%, Î95% 12,5 – 46,5) - tonus cardiac vegetativ parasimpatic crescut și 5 (21,7%, Î95% 9,7 – 21,9) – eutonie cardiacă. Hipertensiunea arterială sistolică maximală înregistrată la această etapă a fost de 179 mmHg, iar cea diastolică maximală – 136 mmHg.

În T1, la toți pacienții la analiza ECG Holter a fost determinat ritmul sinusal. Cei mai mulți pacienți ($n = 32$, 68,1%, (Î95% 53,8 – 79,6)) prezentau ritm cardiac normal (Fig. 3.17). La 7 (14,9%, Î95% 7,4 – 27,7) pacienți din eșantion, inițial s-a instalat tahicardie sinusală și dintre aceștea, 6 prezentau simpaticotonie cardiacă. Tahicardia sinusală maximală înregistrată ECG Holter a fost de 108/min. La 8 (17,0%, Î95% 8,9 – 30,1) pacienți s-a înregistrat bradicardie sinusală în T1, dintre aceștea la 7 fiind prezentă parasimpaticotonia cardiacă și la unul eutonie cardiacă. Bradicardia sinusală maximală înregistrată ECG Holter a fost de 50/min.

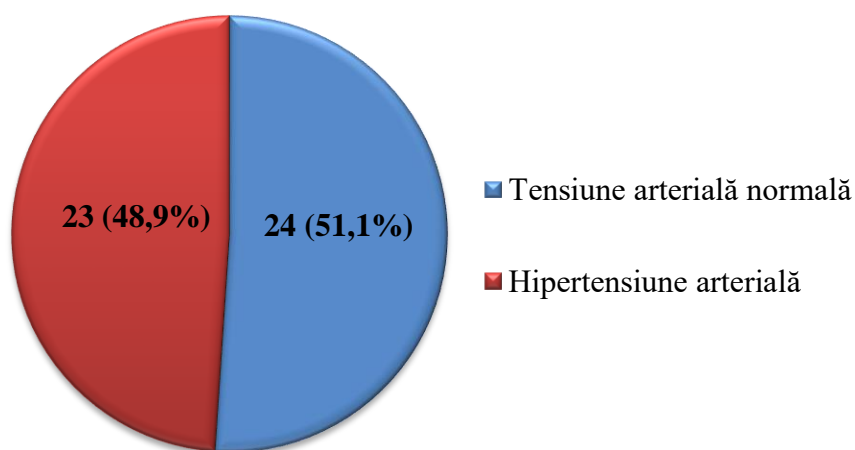


Fig. 3.16. Structura eșantionului P în dependență de valorile tensiunii arteriale sistemice inițiale

Notă: Numărul pacienților este reprezentat în valori absolute și relative

La 4 (8,5%, Î95% 3,4 – 19,9) pacienți din eșantionul de studiu s-a depistat la analiza ECG Holter prezența aritmiilor cardiace ectopice unice (3 cazuri de ESV și un caz de EV unică). Dintre acestea, 3 pacienți prezentau tonus cardiac simpatic crescut.

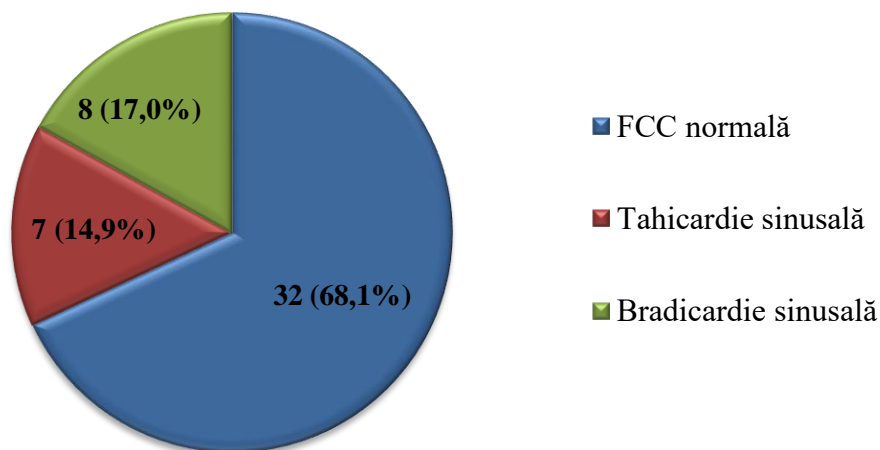


Fig. 3.17. Structura eșantionului P în dependență de frecvența contracțiilor cardiace în etapa inițială

Notă: Numărul pacienților este reprezentat în valori absolute și relative

Valorile parametrilor VRC (TP, LFun, HFun și LFun/HFun) în T1 sunt prezentate în tab.3.3. Raportul LFun/HFun în T1 în acest eșantion a fost de $2,7 \pm 0,3$, ceea ce semnifică prezența tonusului cardiac vegetativ simpatic.

Tab. 3.3. 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[¥] (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[¥] (testul Friedman). T1, T2, T3, T4 – etapele de studiu (*p < 0,05 după corecții pentru comparații multiple)

3.2.2 Modificarea parametrilor variabilității ritmului cardiac în timpul premedicației, inducției anesteziei generale și intubației endotraheale după administrarea soluției de propofol și fentanyl

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. Astfel, dacă în baseline 18 (38,3%, Î95% 25,8 – 52,6) pacienți prezentau simpaticotonie cardiacă, 18 (38,3%, Î95% 25,8 – 52,6)- parasimpaticotonie cardiacă iar 11 (23,4%, Î95% 13,6 – 37,2) - eutonie cardiacă, după premedicație cu sol. fentanyl a scăzut numărul pacienților cu eutonie cardiacă până la 9 (19,1%, Î95% 10,4 – 32,5) dar a crescut numărul pacienților cu simpaticotonie cardiacă până la 20 (42,5%, Î95% 29,5 – 56,7). Numărul pacienților cu parasimpaticotonie cardiacă nu s-a modificat, fiind prezentă la 18 (38,3%, Î95% 25,8 – 52,6) pacienți, exact ca și în T1 (Fig. 3.18).

După administrarea propofolului și fentanylului a sporit numărul pacienților cu tonus cardiac vegetativ simpatic până la 24 (51,1%, Î95% 37,2 – 64,7), precum și a celor cu eutonie

cardiacă până la 10 (21,3%, Î95% 11,9 – 34,9) La această etapă s-a redus numărul subiecților cu tonus cardiac vegetativ parasimpatic până la 13 (27,7%, Î95% 16,9 – 41,7). După intubația endotraheală a crescut numărul pacienților cu parasimpaticotonie cardiacă până la 17 (36,2%, Î95% 23,9 – 50,5) dar s-a redus numărul pacienților cu simpaticotonie cardiacă până la 22 (46,8%, Î95% 33,3 – 60,8) și a celor cu eutonie cardiacă până la 8 (17,0%, Î95% 8,9 – 30,1) (Fig. 3.18).

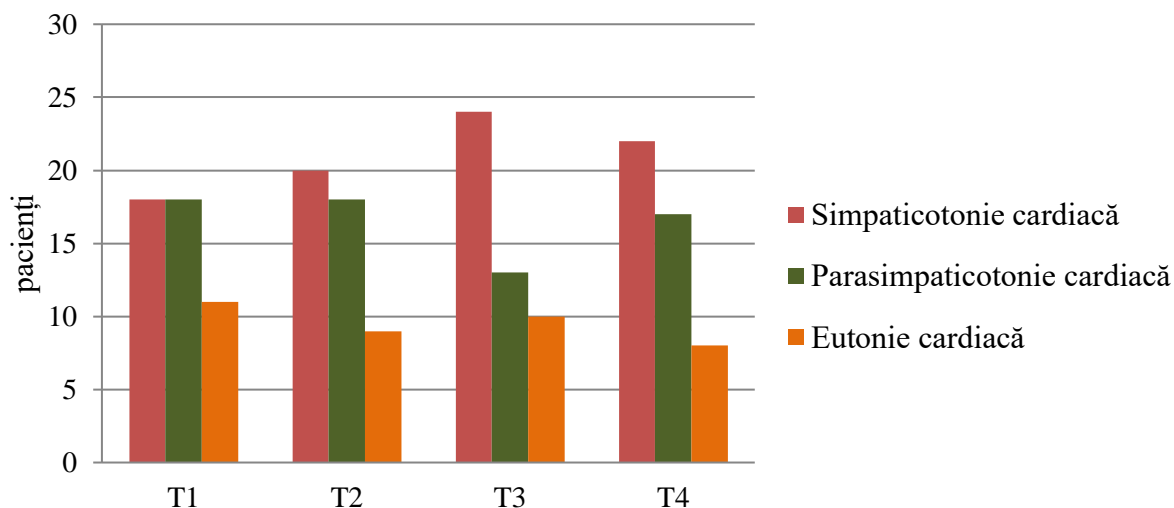


Fig. 3.18. Structura eșantionului P în dependență de tonusul cardiac vegetativ la etapele de studiu. Notă: Numărul pacienților este reprezentat în valori absolute. T1, T2, T3, T4 – etapele de studiu

Toți parametrii VRC s-au modificat dinamic pe parcursul inducției anesteziei generale cu propofol și fentanyl și a intubației endotraheale (Tab.3.3.).

După administrarea soluției de fentanyl cu scop de premedicație, nu s-au constatat modificări majore a parametrilor VRC, și aceștea au fost fără diferență statistic semnificativă comparativ cu T1 (Fig. 3.19 - Fig. 3.21).

Puterea spectrală totală a VRC s-a redus cu 12,6% comparativ cu T1 (1400,0 ms² (IQR 1069,0 - 1731,0) versus 1223,0 ms² (IQR 949,4 - 1496,0) (p = 0,6) (Fig. 3.18). Indicele tonusului cardiac vegetativ simpatic, LFun a crescut cu 0,4% (66,8 (95%Î 62,6 - 70,9) versus 67,1 (95%Î 63,1 - 71,1) (p = 0,9). Pe de altă parte, parametrul tonusului vegetativ cardiac parasimpatic HFun, s-au redus, deși nu s-a constatat diferență semnificativă comparativ cu etapa precedentă. Astfel, puterea spectrală a HFun s-a redus cu 0,9% (33,2 (95%Î 29,0 - 37,4) versus 32,9 (95%Î 28,9 - 36,8) (p = 0,9) (Fig. 3.20).

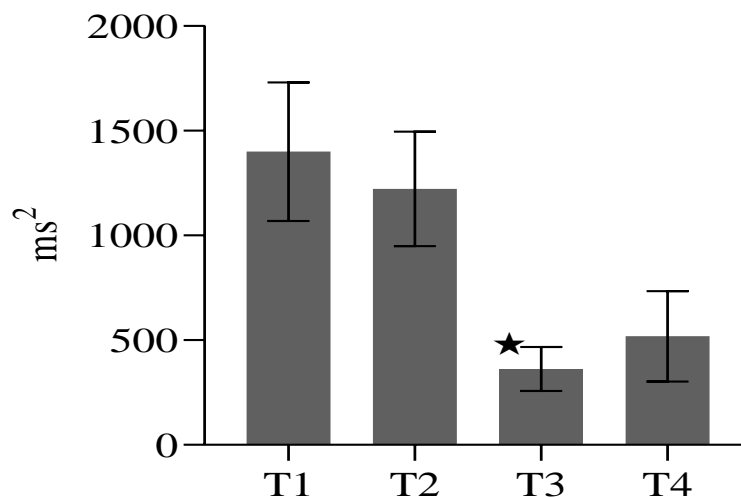


Fig. 3.19. Modificarea puterii spectrale a variabilității ritmului cardiac în eșantionul P în timpul premedicației, inducției anesteziei generale și intubației endotraheale (*p < 0,05 după corecții pentru comparații multiple). Notă: Valorile sunt prezentate sub formă de mediană ±25-75% percentile. T1, T2, T3, T4 – etapele de studiu.

Raportul LFun/HFun nu s-a modificat, având valoarea de $2,7 \pm 0,3$ atât în T1 cât și după administrarea fentanylului, semnalând astfel prezența tonusului cardiac vegetativ simpatic la pacienții eșantionului de studiu (Fig. 3.21). La fel, după administrarea soluției fentanyl pentru premedicație nu s-au modificat semnificativ nici valorile RRmin, RRmax și RRmean (Tab. 3.3.). Astfel, valoarea RRmin a rămas ca în T1 (628,8 ms), RRmax s-a redus cu 3,1% iar RRmean s-a redus cu 1,8% (pentru toate $p > 0,05$).

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.3.3.).

Administrarea soluției de propofol și fentanyl pentru inducția anesteziei generale a redus cu 70,4% puterea spectrală a TP ($1223,0 \text{ ms}^2$ (IQR 949,4 - 1496,0) versus $362,1 \text{ ms}^2$ (IQR 257,3 - 466,9) ($p < 0,0001$) (Fig. 3.19). S-a constatat micșorarea statistic semnificativă a valorilor spectrale a HFun, marker al tonusului cardiac vegetativ parasimpatic. Astfel, valoarea spectrală a HFun s-a redus cu 19,8% ($32,9$ (95% ÎÎ 28,9 - 36,8) versus $26,4$ (95% ÎÎ 20,4 - 34,3) ($p = 0,009$) (Fig. 3.20).

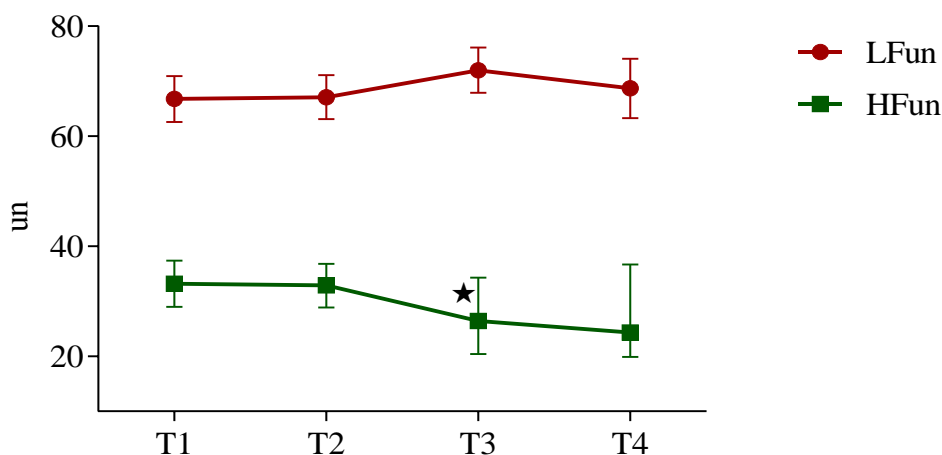


Fig. 3.20. Modificarea puterii spectrale a frecvențelor joase normalizate (LFun) și a frecvențelor înalte normalizate (HFun) în eșantionul P în timpul premedicației, inducției anesteziei generale și intubației endotraheale (* $p < 0,05$ după corecții pentru comparații multiple). Notă: Valorile prezentate sub formă de medie \pm ÎÎ 95%. T1, T2, T3, T4 – etapele de studiu. un – unități normalizate

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%ÎÎ 63,1-71,1) versus 72,0 (95%ÎÎ 67,9 - 76,1) ($p = 0,05$), statistic nesemnificativ. Raportul LFun/HFun a crescut cu 30,8% (2,7 (95%ÎÎ 2,1 - 3,4) vs 3,9 (95%ÎÎ 2,9 - 4,8) ($p = 0,002$)(Fig. 3.20, Fig. 3.21.).

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%ÎÎ 925,7 - 1037,0) versus 1075,0 ms (95%ÎÎ 1035,0 - 1115,0) ($p < 0,0001$) (Tab. 3.3.).

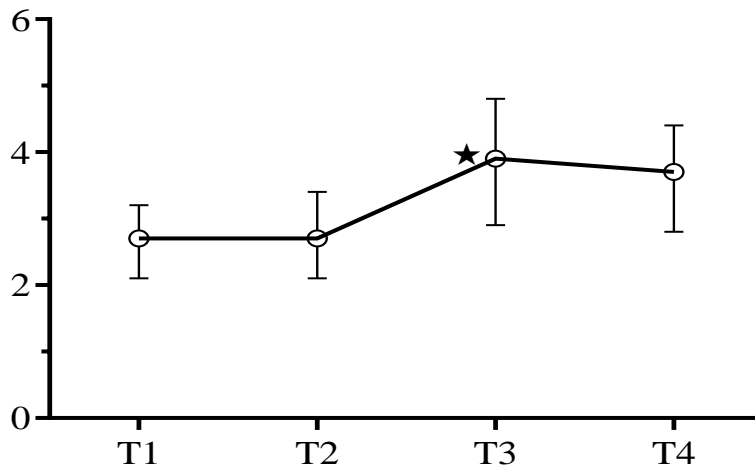


Fig. 3.21. Modificarea raportului frecvențelor joase normalizate/frecvențe înalte normalizate (LFun/HFun) în eșantionul P în timpul premedicației, inducției anesteziei generale și intubației endotraheale. (* $p < 0,05$, după corecții pentru comparații multiple)

Notă: Valorile sunt prezentate sub formă de medie \pm 95%ÎI. T1, T2, T3, T4 – etapele de studiu

După intubația endotraheală (39 pacienți intubație orotraheală 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. Astfel puterea spectrală a TP s-a majorat cu 30,2% (362,1 ms² (IQR 257,3 - 466,9) versus 518,4 ms² (IQR 301,9 - 734,9) ($p = 0,5$) (Fig.3.19). LFun s-a redus cu 4,6% (72,0 (95%ÎI 67,9 - 76,1) versus 68,7 (95%ÎI 63,3 - 74,1) ($p = 0,3$). HFun s-a majorat după intubația endotraheală, deși nesemnificativ comparativ cu etapa T3. Astfel, valoarea spectrală a HFun a crescut cu 15,6% (26,4 (95%ÎI 20,4 - 34,3) versus 31,3 (95%ÎI 25,9 - 36,7) ($p = 0,1$). Trebuie de menționat că, la această etapă valoarea raportului LFun/HFun nu s-a modificat semnificativ comparativ cu etapa T3, constatându-se o reducere de doar 4,9% (3,9 (95%ÎI 2,9 - 4,8) vs 3,7 (95%ÎI 2,8 - 4,4) ($p = 0,7$) și semnalând prezența tonusului cardiac simpatic după intubația endotraheală, exact ca și în etapa precedentă (Fig. 3.20., Fig. 3.21.).

În etapa T4, diferență statistic semnificativă s-a constatat doar în cazul a RRmax. Astfel RRmax s-a alungit cu 6,5% comparativ cu etapa T3 (1075,0 ms (95%ÎI 1035,0 - 1115,0) versus 1150,0 ms (95%ÎI 1090,0 - 1210,0) ($p = 0,03$) (Tab. 3.3.).

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.

3.2.3. Modificările hemodinamice asociate modificărilor variabilității ritmului cardiac în timpul premedicației, inducției anesteziei generale și intubației endotraheale după administrarea soluției de midazolam și fentanyl

Modificarea puterii spectrale a parametrilor VRC s-a asociat cu modificări hemodinamice la pacienții lotului de studiu. Toate acestea au implicat modificări dinamice a TAs, TAd, TAM și a FCC (Tab.3.4.).

După premedicație TAs s-a redus cu 3,6%, TAd s-a redus cu 7,5% iar TAM s-a redus cu 5,2%, fără modificări statistic semnificative comparativ cu valorile inițiale (Tab. 3.4). După administrarea fentanylului cu scop de premedicație, la 24 (51,1%, Î95% 37,2 – 64,7) pacienți s-a instalat hipertensiunea arterială (Fig. 3.22.).

Cei mai mulți (n = 14, 58,3%, (Î95% 38,8 – 75,5)) dintre pacienții cu hipertensiune arterială aveau simpaticotonie cardiacă, 6 (25,0%, Î95% 12 – 44,9) – parasimpaticotonie cardiacă și 4 (16,6%, Î95% 6,7 – 35,8) – eutonie cardiacă în T2. Jumătate (12 pacienți) dintre pacienții care au dezvoltat hipertensiune arterială după premedicație aveau tonusul cardiac simpatic crescut și în T1. Din cei 24 pacienți care au dezvoltat hipertensiune arterială în etapa T2, la 16 (66,6%, Î95% 46,7 – 82,0) hipertensiunea arterială a fost prezentă tot intervalul de înregistrare de 5 minute, la ceilalți 8 aceasta s-a constatat doar în primele 1 - 2 minute după administrarea fentanylului. Hipertensiunea sistolică maximală înregistrată în această etapă a fost de 175 mmHg, iar diastolică – 126 mmHg. TAM maximală în T2 a fost 146 mmHg.

Tab. 3.4. Modificările tensiunii arteriale sistemice și a frecvenței contracțiilor cardiace în eșantionul P în timpul premedicației, inducției anesteziei generale și intubației endotraheale

Parametrii hemodinamici	T1	T2	T3	T4	F	p
TAs (mmHg)	138,9 (134,0 - 143,7)	133,9 (129,6 - 138,1)	99,7* (95,9 - 103,5)	119,7* (114,0 - 125,4)	3,4	< 0,0001
TAd (mmHg)	85,4 (81,5 - 89,2)	79,0 (75,5 - 82,5)	51,1* (48,6 - 53, 5)	70,6* (65,6 - 75,6)	3,4	< 0,0001
TAM (mmHg)	103,1 (98,9 - 107,3)	97,7 (94,1 - 101,3)	67,9* (65,5 - 70,4)	88,1* (82,8 - 93,3)	3,7	< 0,0001
FCC[§] bătăi/minut (media 5 min ECG Holter)	73,1 (69,9 - 76,4)	72,8 (69,4 - 76,1)	61,4* (59,1 - 63,6)	68,1* (65,0 - 71,1)	-	0,002

Notă: Valorile sunt prezentate sub formă de medie și 95%ÎÎ pentru indicii cu distribuție simetrică (analiza de varianță unifactorială) și mediană cu 25% - 75% percentile pentru indicii cu distribuție asimetrică[§] (testul Friedman). T1, T2, T3, T4 – etapele de studiu (*p < 0,05 după corecții pentru comparații multiple).

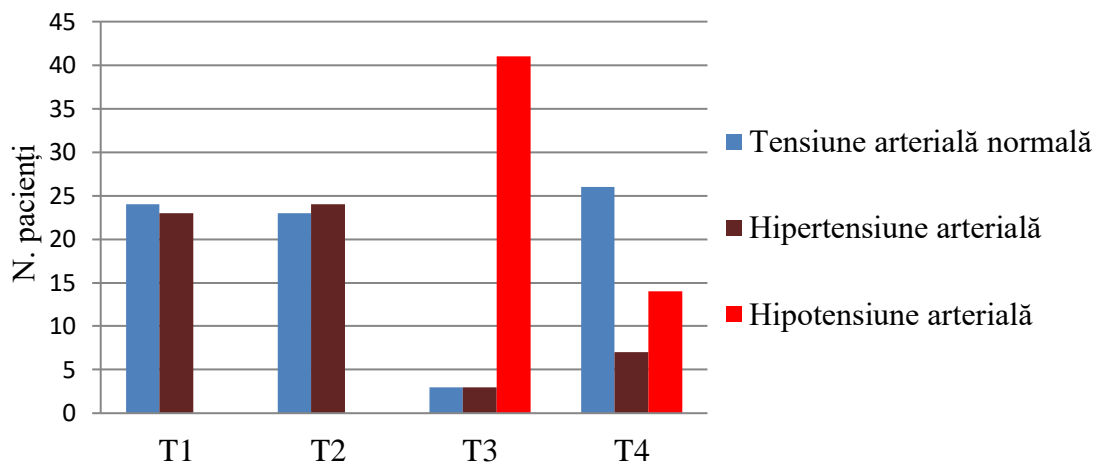


Fig. 3.22. Structura eșantionului P în dependență de valorile tensiunii arteriale sistemice în timpul premedicației, inducției anesteziei generale și intubației endotraheale

Notă: Numărul pacienților este reprezentat în valori absolute. T1, T2, T3, T4 – etapele de studiu.

După administrarea soluției de fentanyl cu scop de premedicație cei mai mulți 27 (57,4%, ÎÎ95% 43,3 – 70,5) pacienți au prezentat ritm cardiac normal (Fig. 3. 23). FCC s-a redus cu 0,4% comparativ cu T1, o reducere statistic nesemnificativă. La 10 (21,3%, ÎÎ95% 11,9 – 34,9)

pacienți din eșantion s-a instalat tahicardie sinusală și tot la atâtea – bradicardie sinusală. În etapa T2 aritmii cardiace ectopice unice sau înregistrat doar la 2 (4,3%, Î95% 1,2 – 14,2) pacienți din eșantion, în ambele cazuri fiind înregistrate la ECG Holter EV unice (un pacient cu simpaticotonie cardiacă și altul cu parasimpaticotonie cardiacă după administrarea fentanylului și ambii cu simpaticotonie cardiacă în T1).

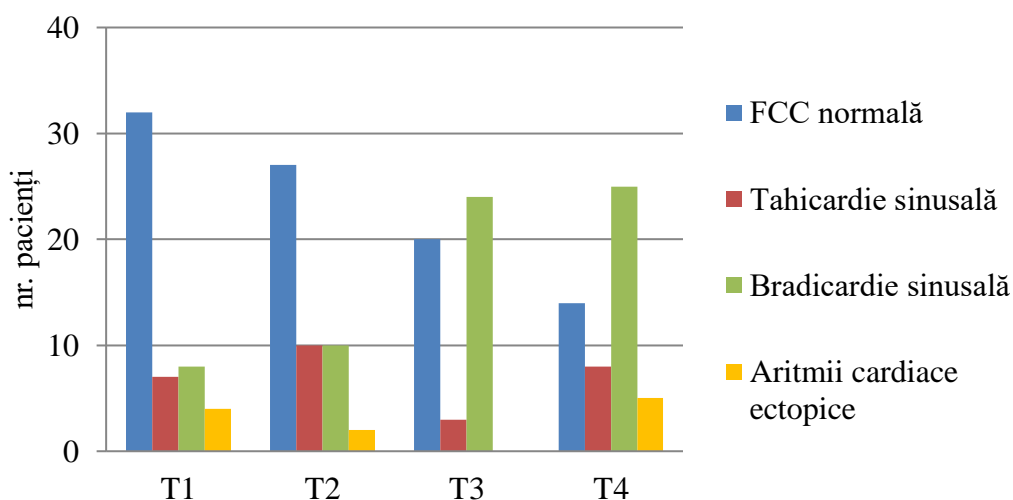


Fig. 3.23. Structura eșantionului P în dependență de frecvența contracțiilor cardiace și prezența aritmiilor cardiace ectopice în timpul premedicației, inducției anesteziei generale și intubației endotraheale

. Notă: Numărul pacienților este reprezentat în valori absolute. T1, T2, T3, T4 – etapele de studiu.

Se va remarca faptul că din cei zece pacienți cu tahicardie sinusală, la 7 (70,0%, Î95% 39,6 – 89,2) aceasta a fost prezentă doar primele 1-2 minute. La 8 (80,0%, Î95% 49,0 – 94,3) pacienți tahicardici s-a constatat simpaticotonie cardiacă după administrarea fentanylului dar și în T1. Tahicardia sinusală maximală înregistrată ECG Holter în T2 a fost de 118/min și s-a dezvoltat la $1,7 \pm 1,1$ min de la administrarea fentanylului. La 9 (19,1%, Î95% 10,4 – 32,5) pacienți, tahicardia sinusală s-a asociat cu hipertensiune arterială, și din aceștea la 6 (66,7%, Î95% 35,4 – 87,9) a fost prezent tonusul cardiac vegetativ simpatic sporit după premedicație dar și în T1. Din cei 10 (21,3%, Î95% 11,9 – 34,9) pacienți care au dezvoltat bradicardie sinusală în etapa T2, doar la 4 (40,0%, Î95% 16,8 - 68,7) aceasta a fost prezentă tot intervalul de 5 minute de înregistrare a ECG Holter în etapa T2, la ceilalți 6 (60,0%, Î95% 31,3 – 83,2) pacienți, bradicardia s-a instalat la minutul 3,0 - 5,0 ($3,7 \pm 1,1$ min) de la administrarea fentanylului. Din

pacienții care au dezvoltat bradicardie sinusală în T2, 6 (60,0%, Î95% 31,3 – 83,2) aveau parasimpaticotonie cardiacă, 3 (30%, Î95% 10,8 – 60,3) – eutonie cardiacă și doar unul (10%, Î95% 1,7 – 40,4) simpaticotonie cardiacă după premedicație. La 4 (40,0%, Î95% 16,8 – 68,7) dintre pacienții cu bradicardie sinusală s-a constatat tonus cardiac vegetativ parasimpatic sporit și în T1 și după premedicația cu fentanyl. FCC minimală înregistrată ECG Holter în etapa T2 a fost de 51/min.

După administrarea soluției de propofol și fentanyl cei mai mulți pacienți au prezentat hipotensiune arterială (n = 41, 87,2%, (Î95% 74,8 – 94,0)) și bradicardie sinusală (n = 24, 51,1%, (Î95% 37,2 – 64,7)) (Fig. 3.22., Fig. 3.23.). Cel mai frecvent s-a înregistrat hipotensiunea arterială diastolică (n = 35, 74,5%, (Î95% 60,5 – 84,8)), hipotensiunea arterială sistolică-diastolică înregistrându-se în doar 6 (12,8%, Î95% 6,0 – 25,1) cazuri. Astfel, TAs s-a redus cu 25,5% (133,9 mmHg (95%Î 129,6 - 138,1) versus 99,7 mmHg (95%Î 95,9 - 103,5)) (p < 0,0001), iar TAd s-a redus cu 35,5% comparativ cu etapa T2 (79,0 mmHg (95%Î 75,5-82,5) versus 51,1 mmHg (95%Î 48,6 - 53,5) (p < 0,0001). TAM s-a redus cu 30,5% comparativ cu etapa precedentă (97,7mmHg (95%Î 94,1 - 101,3) versus 67,9 mmHg (95%Î 65,5 - 70,4) (p < 0,0001) (Tab.3.4.).

Din cei 41 pacienți care au dezvoltat hipotensiune arterială în etapa T3, 20 (48,8%, Î95% 34,2 – 63,5) aveau tonus cardiac vegetativ simpatic crescut, 12 (29,3%, Î95% 17,6 – 44,5) – tonus vegetativ cardiac parasimpatic crescut și 9 (21,9%, Î95% 12,0 – 36,7) – eutonie cardiacă. Important de remarcat este faptul că cei mai mulți (n = 18, 43,9%, (Î95% 29,8 – 58,9)) dintre aceștia au prezentat parasimpaticotonie cardiacă în T1 Astfel, se poate de afirmat că toți cei 18 pacienți cu tonus cardiac vegetativ parasimpatic sporit inițial au dezvoltat hipotensiune arterială după administrarea propofolului și fentanylului. Alți 15 (31,9%, Î95% 20,4 – 46,2) pacienți cu simpaticotonie cardiacă inițială au dezvoltat hipotensiune arterială în T3 și doar la 8 (17,2%, Î95% 8,9 – 30,1) pacienți cu hipotensiune arterială sistemică s-a constatat eutonie cardiacă inițială. Hipotensiunea sistolică minimală înregistrată în acest eșantion a fost de 69,0 mmHg, hipotensiunea diastolică minimală a fost de 37,0 mmHg, iar TAM minimală – 49,0 mmHg. Cel mai frecvent hipotensiunea arterială s-a înregistrat la minutul 3.0-5.0 după injectarea propofolului (4,6±0,5 min).

În acest eșantion, după administrarea propofolului, hipertensiunea arterială s-a evidențiat doar la 3 (6,4%, Î95% 2,1 – 17,2) pacienți și a persistat doar primele 1,0 – 3,0 minute (1,1±0,6 min) de la inițierea administrării hipnoticului. TAs maximală înregistrată a fost de 169,0 mmHg, TAd maximală a fost de 109,0 mmHg, iar TAM maximală – 134,0 mmHg. Toți acești pacienți aveau simpaticotonie cardiacă în T1, în T2 dar și în T3.

După administrarea soluției de propofol și fentanyl, la ECG Holter s-au constatat modificări a FCC. Astfel, FCC s-a redus cu 15,7% comparativ cu etapa T2 (72,8 (IQR 69,4 - 76,1) versus 61,4 (IQR 59,1 - 63,6) ($p < 0,0001$). Cei mai mulți pacienți ($n = 24$, 51,1%, Î95% 37,2 – 64,7) au prezentat bradicardie sinusală (Fig.3.23.).

FCC minimală înregistrată ECG Holter a fost de 43/min. FCC minimală cel mai frecvent s-a constatat la minutul 3.5 - 5.0 ($4,1 \pm 0,6$ min) după injectarea propofolului. La 11 (45,8%, Î95% 27,9 – 64,9) pacienți bradicardici după administrarea hipnoticului s-a constatat parasimpaticotonie cardiacă, la 9 (37,5%, Î95% 21,2 – 57,3) – simpaticotonie cardiacă și la 4 (16,7%, Î95% 6,7 – 35,8) – eutonie cardiacă. Cei mai mulți pacienți ($n = 16$, 66,6%, (Î95% 46,7 – 82,0)) pacienți bradicardici în T3 au avut tonusul cardiac parasimpatic crescut în T1. S-a constatat că din cei 18 (38,3%) pacienți cu parasimpaticotonie cardiacă în T1, doar la 2 (11,1%) nu s-a dezvoltat bradicardie sinusală după inducția cu propofol și fentanyl. Pe de altă parte, dintre cei 18 pacienți cu simpaticotonie cardiacă în T1, doar la 4 (22,2%) s-a dezvoltat bradicardie sinusală în T3.

La 21 (44,8%, Î95% 31,4 – 58,7) pacienți din eșantion după administrarea propofolului și fentanylului s-a dezvoltat hipotensiune arterială asociată cu bradicardie sinusală. La 10 (47,6%, Î95% 28,3 – 67,6) dintre ei s-a constatat parasimpaticotonie cardiacă, la 7 (33,3%, Î95% 17,2 – 54,6) – simpaticotonie cardiacă și la 4 (19,1%, Î95% 7,7 – 40,0) – eutonie cardiacă în T3. Important este de remarcat că analiza ECG Holter a pus în evidență faptul că 71,4% ($n=15$, Î95% 50,0 - 86,2) din pacienții cu bradicardie sinusală și hipotensiune arterială în T3 aveau tonusul cardiac parasimpatic sporit în T1. S-a constatat că din cei 18 pacienți vagotonici în T1, doar la 3 (16,6%) nu s-a dezvoltat hipotensiune arterială sistemică asociată cu bradicardie sinusală în T3. Pe de altă parte, din cei 18 pacienți cu tonus cardiac simpatic sporit în T1, doar la 2 (11,1%) s-a dezvoltat hipotensiune arterială asociată cu bradicardie sinusală după inducția cu propofol și fentanyl.

În etapa T3 tahicardia sinusală s-a pus în evidență la 11 (23,4%, Î95% 11,6 – 37,2) pacienți. La 8 (72,7%, 43,4 – 90,2) dintre ei, tahicardia sinusală a fost prezentă doar primul minut de la inițierea injectării propofolului până la pierderea conștienței și nu s-a considerat a fi un efect al administrării hipnoticului. Mai mult decât atât, la 3 (27,3%, Î95% 9,7 – 56,6) pacienți, tahicardia sinusală din primul minut a evoluat spre bradicardie sinusală la minutul 3.0 - 4.0 după administrarea propofolului. Doar la 3 pacienți (6,4%, Î95% 2,2 – 17,2) din lotul de studiu tahicardia sinusală a persistat primele 3 minute, și toți prezentau tonus cardiac vegetativ simpatic crescut în T1, T2 și în T3. FCC maximală înregistrată ECG Holter a fost de 116/min. FCC maximală s-a constatat la $1,1 \pm 0,6$ min după administrarea propofolului.

În etapa T3 la 3 pacienți (6,4%, Î95% 2,2 – 17,2) s-a constatat la ECG Holter prezența aritmiilor cardiace ectopice unice (2 cazuri de EV și un caz de ESV unică). Dar merită de menționat că, toate aceste aritmii s-au înregistrat în primul minut de la inițierea administrării propofolului și nu se consideră a fi efectul hipnoticului. Toate cele 3 cazuri de aritmii cardiace ectopice unice s-au înregistrat la pacienți cu tonus cardiac simpatic crescut în T1.

După intubația endotraheală structura eșantionului în ceea ce privește valorile hemodinamicii s-au modificat. Cei mai mulți (n = 26, 55,3%, (Î95% 41,2 – 68,6)) pacienți la această etapă au prezentat tensiune arterială normală și bradicardie sinusală (n = 25, 53,2%, (Î95% 39,2 – 66,7) (Fig. 3.22., Fig. 3.23.).

După intubația endotraheală TAs a crescut cu 16,7% (99,7 mmHg (95%Î 95,9 - 103,5) versus 119,7 mmHg (95%Î 114,0 - 125,4) (p < 0,0001). TAd a sporit cu 27,6% (51,1 mmHG (95%Î 48,6 - 53,5) versus 70,6 mmHg (95%Î 65,6-75,6) (p < 0,0001) iar TAM a crescut cu 22,9% (67,9 mmHG (95%Î 65,5 - 70,4) versus 88,1 mmHg (95%Î 82,8 - 93,3) (p < 0,0001) (Tab.3.4.).

La cei mai mulți (n = 26, 55,3%, (Î95% 41,2 – 68,6), pacienți din eșantion după intubația endotraheală TA a rămas în limitele normale. La 14 (29,8%, Î95% 18,6 – 43,9) pacienți s-a înregistrat hipotensiune arterială sistolică-diastolică sau diastolică iar la 7 (14,9%, Î95% 7,4 – 27,7) pacienți– hipertensiune arterială (Fig.3.22.). Cel mai frecvent (n = 11, 23,4%, (Î95% 13,6 – 37,2), s-a înregistrat hipotensiune arterială diastolică doar la 3 (6,4%, Î95% 2,2 – 17,2) pacienți a fost determinată hipotensiunea arterială sistemică. Se va remarca faptul că la 8 (17,0%, Î95% 8,8 – 30,1) pacienți, hipotensiunea arterială a fost asociată cu bradicardie sinusală, și doar la 2 (4,2%, Î95% 1,2 – 14,2) pacienți aceasta a fost însoțită de tahicardie sinusală. Din cei 14 (29,8%, Î95% 18,6 – 43,9) pacienți cu hipotensiune arterială sistemică după intubația endotraheală, cei mai mulți (n = 7, 50%, (Î95% 26,8 – 73,2)) prezentau parasimpaticotonie cardiacă, 4 (28,6%, Î95% 11,7 – 54,6) pacienți - simpaticotonie cardiacă și 3 (21,4%, Î95% 7,6 – 47,6) pacienți– eutonie cardiacă în T4. Din cei 14 pacienți cu hipotensiune arterială în etapa T4, 10 (71,4%, Î95% 45,3 – 88,3) au prezentat tonus cardiac vegetativ parasimpatic sporit în T1. În același timp, doar 2 pacienți cu simpaticotonie cardiacă în T1 și 2 pacienți cu eutonie cardiacă în T1 au dezvoltat hipotensiune arterială după inserția sondei endotraheale. TAs minimală înregistrată în această etapă a fost de 61,0 mmHg, la minutul 3,5±1,2 după inserția sondei endotraheale. TAd minimală înregistrată a fost de 34,0 mmHg la minutul 3,2±0,9 după intubația endotraheală. TAM minimală înregistrată în etapa T4 a fost de 44,0 mmHg la minutul 3,7±1,6 după intubație.

La 7 (14,9%, Î95% 7,4 – 27,4) pacienți din eșantion s-a înregistrat hipertensiune arterială sistolică-diastolică după intubația endotraheală. La 4 (57,1%, Î95% 25,1 – 84,2) dintre ei s-a înregistrat hipertensiune arterială sistolică - diastolică iar la 3 (42,8%, Î95% 15,8 – 74,9) – hipertensiune arterială sistolică. Se va remarca că, la 3 (6,4%) pacienți care au dezvoltat hipertensiune arterială a fost realizată intubația nazo-traheală. Din cei 7 pacienți cu hipertensiune arterială în T4, la 5 s-a constatat simpaticotonie cardiacă, la unul – parasimpaticotonie cardiacă și la unul – eotonie cardiacă după intubație. Cei mai mulți (n = 5, 71,4%, (Î95% 35,9 – 91,8)) dintre ei au prezentat tonus cardiac simpatic sporit și în T1. La fel, o remarcă importantă este că la toți 7 pacienți s-a înregistrat tonus cardiac simpatic crescut în T3. TAs maximală înregistrată la această etapă a fost de 185,0 mmHg. TAs maximală cel mai frecvent a fost înregistrată la minutul 2,0-3,0 după intubația endotraheală cu media de $2,3 \pm 0,3$ min. TAd maximală a fost de 122,0 mmHg. TAM maximală în etapa T4 a fost de 155,0 mmHg, și s-a înregistrat la minutul $2,2 \pm 1,4$ min după inserția sondei de intubație.

FCC după intubația endotraheală a sporit cu 9,8% comparativ cu etapa T3 (61,4 (IQR 59,1 - 63,6) versus 68,1 (IQR 65,0 - 71,1) ($p < 0,0001$). Cu toate acestea în eșantion au predominat pacienții cu bradicardie sinusală – 25 pacienți (53,3%, Î95% 39,2 – 66,7) (Fig. 3.23). Se va menționa că 19 (40,4%, Î95% 27,6 – 54,6) pacienți au dezvoltat bradicardie sinusală la laringoscopie și intubație. Din cei 25 de pacienți bradicardici după inserția sondei endotraheale, cei mai mulți (n = 12, 48,0%, (Î95% 30,0 – 66,5)) pacienți au prezentat parasimpaticotonie cardiacă, 10 (40,0%, Î95% 23,4 – 59,2) pacienți – simpaticotonie cardiacă și doar la 3 (12,0%, Î95% 4,2 – 29,9) pacienți s-a constatat eotonie cardiacă în etapa T4. O remarcă importantă este că, la 14 (56,0%, Î95% 37,1 – 73,3) dintre aceștea s-a constatat parasimpaticotonie cardiacă în T1. Astfel, din cei 18 pacienți cu parasimpaticotonie cardiacă în T1, doar 4 nu au dezvoltat bradicardie sinusală după intubația endotraheală. Pe de altă parte, doar la 7 pacienți cu simpaticotonie cardiacă în T1 și la 4 cu eotonie cardiacă în T1 s-a dezvoltat bradicardie sinusală în etapa T4.

La 8 (17,0%, Î95% 8,9 – 30,1) pacienți în etapa T4, bradicardia sinusală s-a asociat cu hipotensiune arterială. Dintre ei, 5 pacienți au prezentat parasimpaticotonie cardiacă, 2 – simpaticotonie cardiacă și unul – eotonie cardiacă în T4. Cei mai mulți dintre aceștea (n = 6, 75,0%, (Î95% 40,9 – 92,8) au avut parasimpaticotonie cardiacă în T1

În acest eșantion bradicardia sinusală la laringoscopie și intubație s-a dezvoltat la 19 pacienți (6 pacienți au fost bradicardici doar la laringoscopie și intubație, nu și după aceasta). Cei mai mulți dintre ei au avut tonusul cardiac parasimpatic crescut în T4 (n = 9, 47,4%, (Î95% 27,3 – 68,3), urmați de 8 pacienți (42,1%, Î95% 23,1 – 63,7) cu simpaticotonie cardiacă în T4 și 2

pacienți (10,5%, Î95% 2,9 – 31,4) cu eutonie cardiacă în T4. O remarcă importantă este că la 13 dintre ei (68,4%, Î95% 46,0 – 84,6) s-a constatat parasimpaticotonie cardiacă și în T1, și doar la 4 (21,0%, Î95% 8,5 – 43,3) – simpaticotonie cardiacă în T1 și la 2 (10,5%, Î95% 2,9 – 31,4) – eutonie cardiacă în T1. FCC minimală înregistrată ECG Holter în etapa T4 a fost de 43 contracții/min.

În acest eșantion tahicardia sinusală în etapa T4 s-a înregistrat la 8 (17,0%, Î95% 8,9 – 30,1) pacienți. Cei mai mulți dintre aceștea (n = 6, 75,0%, (Î95% 40,9 – 92,8)) pacienți - au avut tonusul cardiac vegetativ simpatic sporit după intubația endotraheală. Doar la un pacient (12,5%, Î95% 2,2 – 47,1) s-a evidențiat parasimpaticotonie cardiacă și la altul eutonie cardiacă în T4. Dintre aceștea, la 3 (37,5%, Î95% 13,7 – 69,4) pacienți s-a constatat simpaticotonie cardiacă în T1, iar 6 (75,5%, Î95% 40,9 – 92,8) pacienți au prezentat tonus vegetativ cardiac simpatic sporit și în T3. Din cei 8 pacienți tahicardici după intubația endotraheală, la 3 (37,5%, Î95% 13,7 – 69,4) a fost realizată intubația nazotraheală. FCC maximală înregistrată ECG Holter a fost de 116/min, la minutul $2,0 \pm 1,2$ după inserția sondei endotraheale.

În acest eșantion aritmii cardiace ectopice s-au dezvoltat la 5 (10,6%, Î95% 4,6 – 22,6) pacienți (Fig.3.24). Nu s-a înregistrat nici un eveniment aritmic persistent. Au fost 4 cazuri de ESV unice și un caz de EV unică. Cei mai mulți (4 pacienți) pacienți care au dezvoltat ESV sau EV prezentau simpaticotonie cardiacă după inserția sondei endotraheale, iar 3 dintre ei au avut tonus cardiac vegetativ simpatic crescut și în T1.

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. 3.24).

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%Î 1,9 - 29,7; $p < 0,0001$) cu Se de 0,89 (95%Î 0,65 - 0,99) și Sp de 0,72 (95%Î 0,53 - 0,87) (Fig. 3.24). Astfel, parasimpaticotonia cardiacă inițială crește riscul de dezvoltare a bradicardiei sinusale după administrarea soluției de propofol și fentanyl pentru inducția anesteziei generale. În eșantionul nostru, din cei 18 pacienți care au prezentat tonus vegetativ parasimpatic cardiac sporit în T1, 16 (88,9%, Î95% 67,2 – 96,9) au dezvoltat bradicardie sinusală după administrarea propofolului și fentanylului pentru inducția anesteziei generale. : RR 7,7 (95%Î 1,9 - 29,7; $p < 0,0001$) cu Se de 0,89 (95%Î 0,65 - 0,99) și Sp de 0,72 (95%Î 0,53 - 0,87)

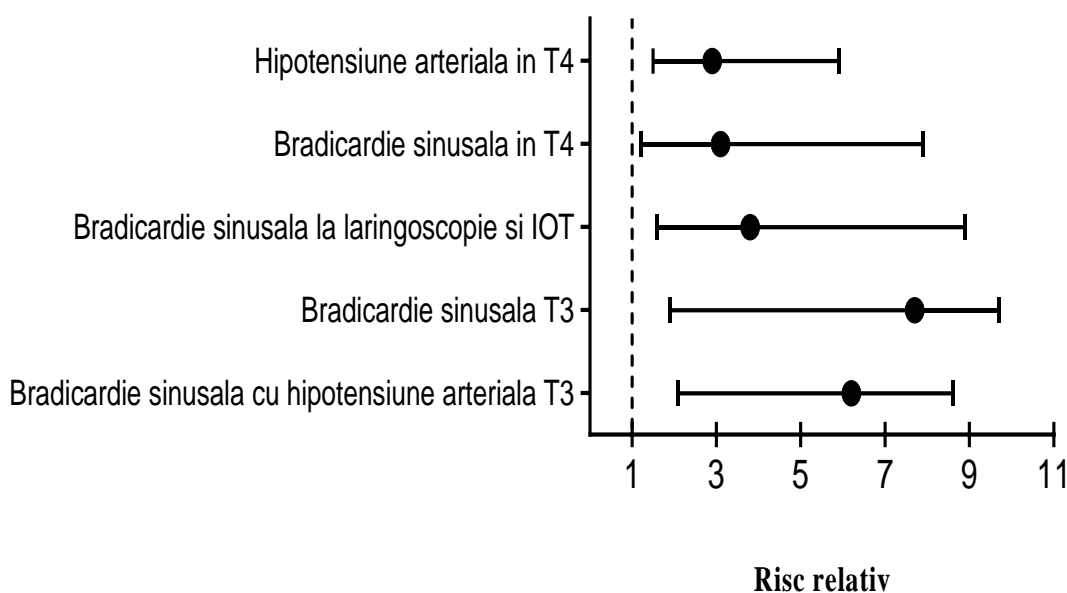


Fig. 3.24. Relația dintre tonusul cardiac vegetativ preanestezeic și riscul de dezvoltare a modificărilor tensiunii arteriale sistemice și a frecvenței contracțiilor cardiace în eșantionul M. Notă: T3, T4 – etapele de studiu, IOT – intubația orotraheală.

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)(Fig. 3.24.). Astfel, parasimpaticotonia cardiacă inițială reprezintă un factor de risc pentru dezvoltarea hipotoniei arteriale asociate cu bradicardie sinusală după injectarea propofolului și fentanylului. În eșantionul nostru, din cei 18 pacienți care au prezentat tonus vegetativ cardiac parasimpatic sporit în T1, 15 (83,3%, ÎÎ95% 60,8 – 94,2) au dezvoltat bradicardie sinusală asociată cu hipotonie arterială în etapa T3

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) (Fig. 3.24.). În eșantionul studiat din cei 18 pacienți cu tonus cardiac vegetativ parasimpatic sporit în T1, la 14 (77,8%, ÎÎ95% 54,8 – 91,0) s-a dezvoltat bradicardie sinusală în T4.

În același timp, parasimpaticotonia cardiacă inițială reprezintă un factor de risc și pentru dezvoltarea bradicardiei sinusale la laringoscopie și intubație: RR 3,8 (95%ÎÎ 1,6 - 8,9; $p < 0,007$) cu Se de 0,72 (95%ÎÎ 0,47 - 0,90) și Sp de 0,79 (95%ÎÎ 0,60 - 0,92) (Fig. 3.24). În eșantionul studiat din cei 18 pacienți cu tonus vegetativ cardiac parasimpatic sporit în T1, la 13 (72,2%, ÎÎ95% 49,1 – 87,5) s-a dezvoltat bradicardie sinusală la laringoscopie și intubație.

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) (Fig. 3.24.). Astfel, parasimpaticotonia cardiacă inițială este un factor de risc pentru dezvoltarea hipotoniei arteriale după intubația endotraheală, deși cu sensibilitate redusă dar cu specificitate înaltă. În eșantionul studiat din cei 18 pacienți cu tonus vegetativ cardiac parasimpatic sporit în T1, la 10 (55,5%, ÎÎ95% 33,7 – 75,4) pacienți s-a dezvoltat hipotonie arterială după intubația endotraheală.

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

3.3.1. Caracteristica generală a eșantionului

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 $23,9 \pm 4,1 \text{ kg/m}^2$. Cei mai mulți ($n = 18$, 38,3%) pacienți au beneficiat de inducția anesteziei generale cu tiopental și fentanyl pentru colecistectomie laparoscopică urmați de 9 (19,1%) pacienți pentru osteosinteza mandibulei, 4 (8,5%) cazuri pentru rinoplastie, câte 3 cazuri pentru discectomie (6,4%), excizia fistulei cervicale (6,4%) și sialoadenectomie (6,4%), câte 2 cazuri pentru herniotomie cu hernioplastie (4,2%) și sinusotomie (4,2%) și câte un caz pentru ablația chistului cervical, laparoscopie diagnostică și înlăturarea lipoamelor cervicale (6,4%). Majoritatea pacienților au beneficiat de intubație orotraheală iar 9 (19,1%) pacienți de intubație nazotraheală pentru osteosinteza mandibulei.

În T1 cei mai mulți pacienți au prezentat parasimpaticotonie cardiacă ($n = 21$, 44,7%, ÎÎ95% 31,4 – 58,7) urmați de cei cu simpaticotonie cardiacă ($n = 20$, 42,6%, ÎÎ95% 29,5 – 56,7). Cei mai puțini ($n = 6$, 12,7%, ÎÎ95% 5,9 – 25,2) pacienți din eșantion au prezentat eutonie cardiacă inițial (Fig. 3.25).

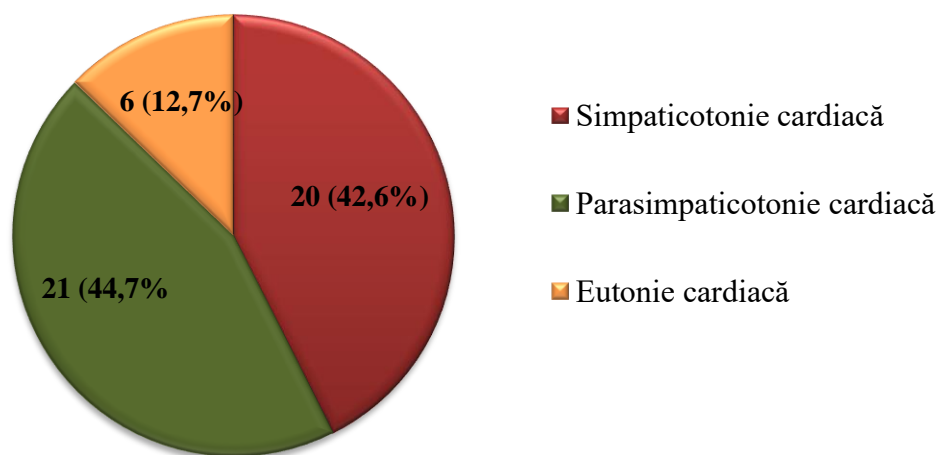


Fig. 3.25. Structura eșantionului T în dependență de tonusul cardiac vegetativ inițial

Notă: Numărul pacienților este reprezentat în valori absolute și relative

Cei mai mulți pacienți din eșantion au prezentat inițial tensiune arterială normală ($n = 29$, 61,7%, (IÎ95% 47,4 – 74,2)) și FCC normală ($n = 28$, 59,6%, (IÎ95% 45,3 – 72,4)) (Fig. 3.26, Fig. 3.27.).

La 18 (38,3%, IÎ95% 25,8 – 52,6) pacienți s-a înregistrat hipertensiune arterială, la 3 dintre acestea fiind asociată și cu tahicardie sinusală. Din cei 18 pacienți cu hipertensiune arterială în T1, 10 (55,5%, IÎ95% 33,7 – 75,4) prezentau tonus cardiac vegetativ simpatiscrescut, 8 (44,4%, IÎ95% 24,6 – 66,3) - tonus cardiac vegetativ parasimpatic crescut și un singur pacient (5,5%, IÎ95% 0,9 – 25,7) – eutonie cardiacă în etapa T1. Hipertensiunea sistolică maximală înregistrată în această etapă a fost de 168 mmHg, iar cea diastolică maximală – 104 mmHg. TAM maximală înregistrată a fost 168 mmHg.

În T1 la toți pacienții la analiza ECG Holter a fost determinat ritmul sinusal. Cei mai mulți ($n = 28$, 59,6%, (IÎ95% 45,3 – 72,4)) pacienți prezentau ritm cardiac normal (Fig. 3.27). La 11 (23,4%, IÎ95% 13,6 – 37,2) pacienți din eșantion inițial s-a instalat tahicardie sinusală și dintre acestea, 8 (72,7%, IÎ95% 43,4 - 90,2) prezentau simpaticotonie cardiacă, 2 (18,2%, IÎ95% 5,1 – 47,7) parasimpaticotonie cardiacă și unul (9,0%, IÎ95% 1,6 – 37,7) - eutonie cardiacă. Tahicardia sinusală maximală înregistrată ECG Holter a fost de 121/min. La 8 (17,0%, IÎ95% 8,8 – 30,1) pacienți s-a înregistrat bradicardie sinusală în T1, dintre acestea la 7 (87,5%, IÎ95% 52,9 – 97,8) fiind prezentă parasimpaticotonia cardiacă și la unul (12,5%, IÎ95% 2,2 – 47,1) tonus vegetativ cardiac simpatiscrescut. Bradicardia sinusală minimală înregistrată ECG Holter a fost de 53/min.

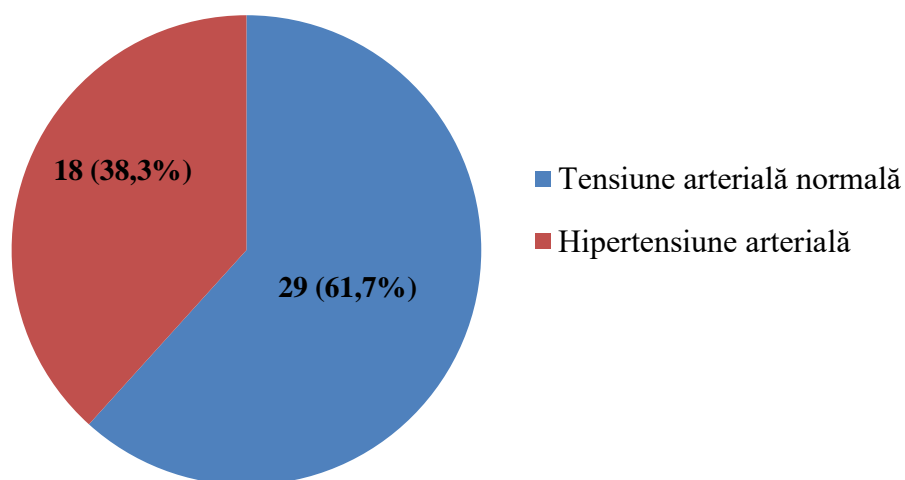


Fig. 3.26. Structura eșantionului T în dependență de tensiunea arterială sistemică inițială

Notă: Numărul pacienților este reprezentat în valori absolute și relative

La 2 (4,3%, Î95% 1,2 – 14,2) pacienți din eșantionul de studiu s-a depistat la analiza ECG Holter prezența aritmiilor cardiace ectopice (un caz de ESV unică și un caz de EV unică). Ambii pacienți au prezentat tonus cardiac vegetativ parasimpatic în T1.

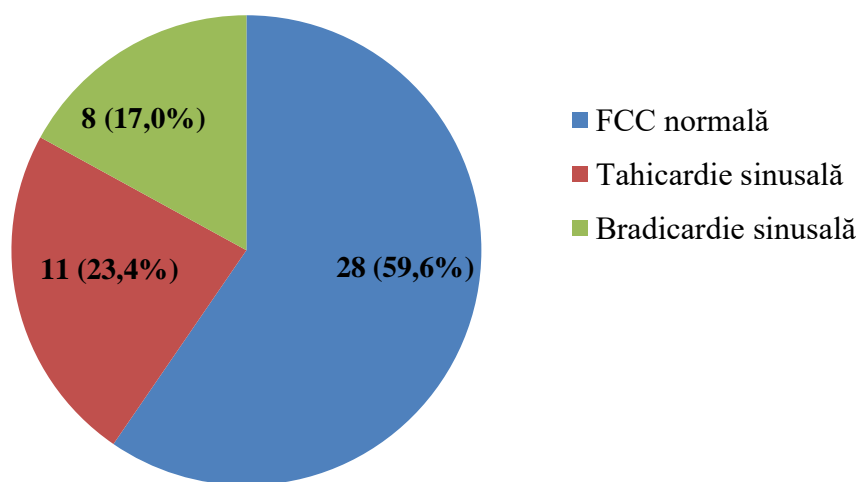


Fig. 3.27. Structura eșantionului T în dependență de frecvența contracțiilor cardiace inițial

Notă: Numărul pacienților este reprezentat în valori absolute și relative

Valorile parametrilor VRC (TP, LFun, HFun, LFun/HFun) în T1 sunt prezentate în tab. 3.5. 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.

3.3.2 Modificarea parametrilor variabilității ritmului cardiac în timpul premedicației, inducției anesteziei generale și intubației endotraheale după administrarea soluției de tiopental și fentanyl

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.

Astfel, dacă în T1 21 (44,7%, Î95% 31,4 – 58,7) pacienți prezentau parasimpaticotonie cardiacă, 20 (42,6%, Î95% 29,5 – 56,7) pacienți aveau simpaticotonie cardiacă iar 6 (12,7%, Î95% 5,9 – 25,2) pacienți eutonie cardiacă, după premedicație cu fentanyl a scăzut numărul pacienților cu parasimpaticotonie cardiacă și simpaticotonie cardiacă până la 17 (36,2%, Î95% 23,9 – 50,5) pacienți și 19 (40,4%, Î95% 27,6 – 54,6) pacienți respectiv, dar a crescut numărul pacienților cu eutonie cardiacă până la 11 (23,4%, Î95% 13,6 – 37,2) (Fig. 3.28.).

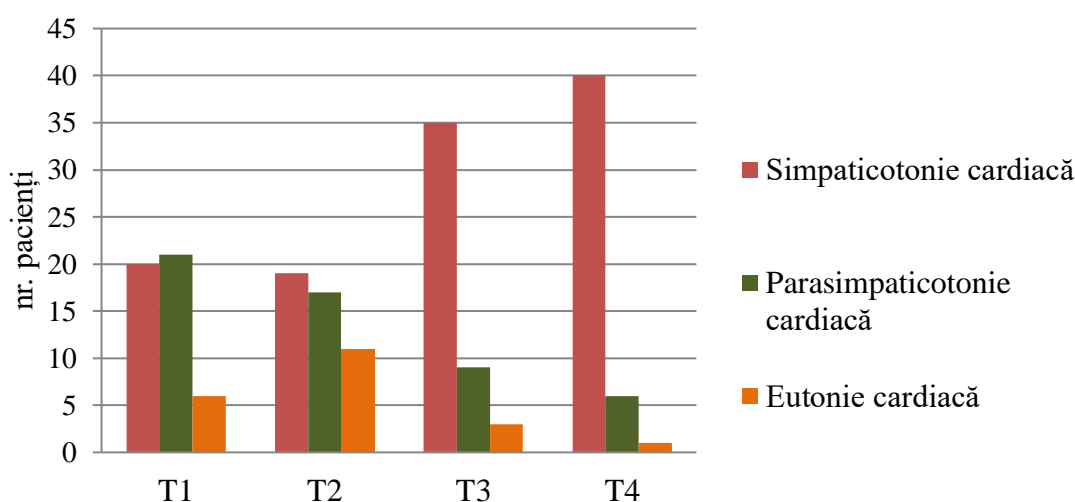


Fig. 3.28. Structura eșantionului T în dependență de tonusul cardiac vegetativ la etapele de studiu.

Notă: Numărul pacienților este reprezentat în valori absolute. T1, T2, T3, T4 – etapele de studiu.

După administrarea tiopentalului și fentanylului cei mai mulți pacienți ($n = 35$, 74,5%, (Î95% 60,5 – 84,8)) aveau tonusul cardiac vegetativ simpatic crescut. Pe de altă parte, tonusul vegetativ cardiac parasimpatic a fost prezent la doar 9 (19,1%, Î95% 10,4 – 32,5) pacienți din

eșantion iar eutonia cardiacă s-a înregistrat la alți 3 (6,4%, $\hat{I}95\%$ 2,2 - 17,2) pacienți. După intubația endotraheală a crescut și mai mult numărul pacienților cu simpaticotonie cardiacă ($n = 40$, 85,1%, ($\hat{I}95\%$ 72,3 - 92,6). La 6 (12,7%, $\hat{I}95\%$ 6,0 - 25,2) pacienți din eșantion a fost prezentă parasimpaticotonia cardiacă iar la un pacient (2,2%, $\hat{I}95\%$ 0,4 - 11,1) - eutonia cardiacă (Fig. 3.28.).

Toți parametrii VRC s-au modificat dinamic pe parcursul inducției anesteziei generale cu tiopental și fentanyl și a intubației endotraheale (Tab. 3.5.).

După administrarea soluției fentanyl cu scop de premedicație, nu s-au constatat modificări majore a parametrilor VRC, și acestea au fost fără diferență statistic semnificativă comparativ cu T1 (Tab. 3.5.). Puterea spectrală totală a VRC s-a redus cu 13,8% comparativ cu T1 (1332,0 ms^2 (IQR 984,7 - 1679,0) versus 1148,0 ms^2 (IQR 889,6 - 1406,0) ($p = 0,37$) (Fig. 3.29.).

Parametrul tonusului cardiac vegetativ simpatic LFun s-a modificat ne semnificativ comparativ cu valorile inițiale. Astfel, LFun a sporit cu 0,5% (65,5 (95% \hat{I} 60,8 - 70,1) versus 65,8 (95% \hat{I} 61,9 - 69,6) ($p = 0,87$). Pe de altă parte, markerul tonusului cardiac vegetativ parasimpatic HFun, s-a redus, deși nu s-a constatat diferență semnificativă comparativ cu etapa precedentă. Astfel, valoarea spectrală a HFun s-a redus cu 0,9% (34,5 (95% \hat{I} 29,8 - 39,2) vs 34,2 (95% \hat{I} 30,4 - 38,1) ($p = 0,88$) (Fig. 3.30.).

Parametrul tonusului cardiac vegetativ simpatic LFun s-a modificat ne semnificativ comparativ cu valorile inițiale. Astfel, LFun a sporit cu 0,5% (65,5 (95% \hat{I} 60,8 - 70,1) versus 65,8 (95% \hat{I} 61,9 - 69,6) ($p = 0,87$). Pe de altă parte, markerul tonusului cardiac vegetativ parasimpatic HFun, s-a redus, deși nu s-a constatat diferență semnificativă comparativ cu etapa precedentă. Astfel, valoarea spectrală a HFun s-a redus cu 0,9% (34,5 (95% \hat{I} 29,8 - 39,2) versus 34,2 (95% \hat{I} 30,4 - 38,1) ($p = 0,88$) (Fig. 3.30.).

Tab. 3.5. 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[§] (testul Friedman). T1, T2, T3, T4 – etapele de studiu. (*p < 0,05 după corecții pentru comparații multiple).

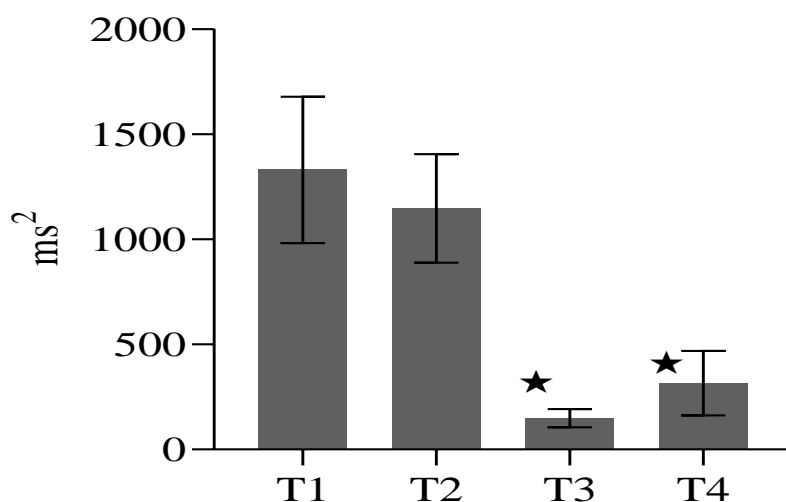


Fig. 3.29. Modificarea puterii spectrale a variabilității ritmului cardiac în eșantionul T în timpul premedicației, inducției anesteziei generale și intubației endotraheale
(*p < 0,05 după corecții pentru comparații multiple)

Notă: Valorile prezentate sub formă de mediană±25 - 75% percentile. T1, T2, T3, T4 – etapele de studiu

Raportul LFun/HFun s-a modificat nesemnificativ, indicând simpaticotonie cardiacă la fel ca și în etapa inițială (2,7 (95%ÎÎ 2,1 - 3,3) vs 2,4 (95%ÎÎ 2,0 - 2,8) ($p = 0,25$), înregistrându-se o reducere de 11,1% (Fig. 3.31.).

După administrarea soluției fentanyl pentru premedicație nu s-au modificat semnificativ nici valorile RRmin, RRmax și RRmean (Tab. 3.5.). Valoarea RRmax s-a redus cu 2,4%, RRmin s-a redus cu 2,8% iar RRmean s-a redus cu 2,0% (pentru toți parametrii valoarea $p > 0,05$).

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. 3.5.).

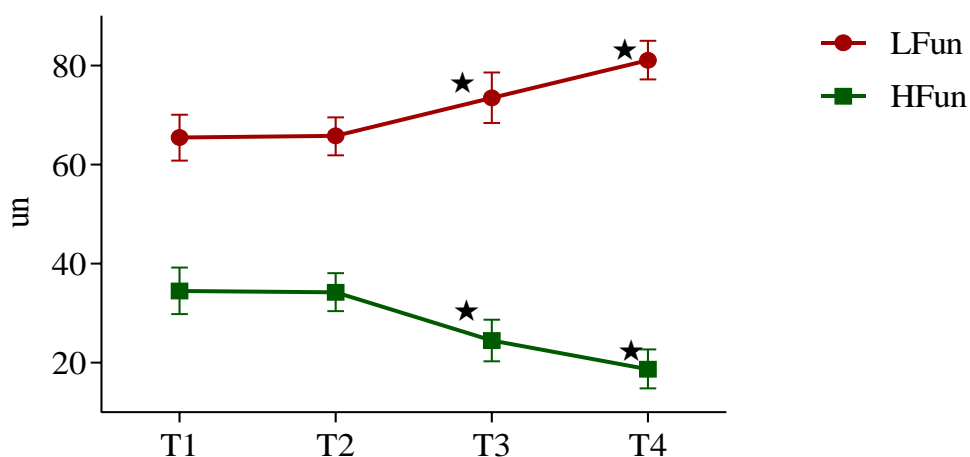
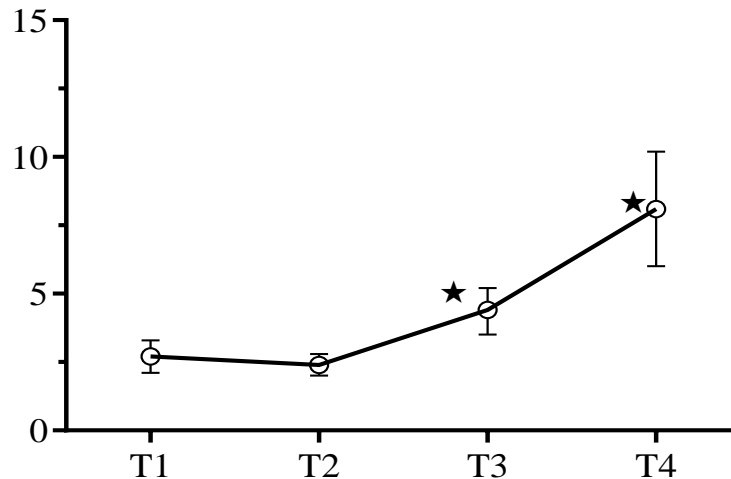


Fig. 3.30. Modificarea puterii spectrale a frecvențelor joase normalizate (LFun) și a frecvențelor înalte normalizate (HFun) în eșantionul T în timpul premedicației, inducției anesteziei generale și intubației endotraheale (* $p < 0,05$ după corecții pentru comparații multiple)

Notă: Valorile prezentate sub formă de medie \pm ÎÎ95%. T1, T2, T3, T4 – etapele de studiu



**Fig. 3.31. 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 \pm 95% ÎÎ. T1, T2, T3, T4 – etapele de studiu.**

Administrarea soluției tiopental și fentanyl pentru inducția anesteziei generale a redus cu 87,0% puterea spectrală totală a VRC (1148,0 ms^2 (IQR 889,6 - 1406,0) versus 148,9 ms^2 (IQR 105,9 - 192,0) ($p < 0,0001$) (Fig. 3.27). Deasemenea, în T3 s-a constatat micșorarea semnificativă a valorilor spectrale a HFun, care s-a redus cu 28,4% (34,2 (95%ÎÎ 30,4 - 38,1) versus 24,5 (95%ÎÎ 20,3 - 28,7) ($p = 0,002$). Reducerea valorilor spectrale a HFun indică efectul vagolitic cardiac după administrarea tiopentalului și fentanylului. Pe de altă parte, s-a remarcat creșterea semnificativă a valorilor spectrale a LFun și a raportului LFun/HFun, indicând astfel creșterea tonusului cardiac vegetativ simpatic (efect simpatomimetic). Astfel, valoarea LFun s-a majorat cu 10,5% comparativ cu etapa T2 (65,8 (95%ÎÎ 61,9 - 69,6) versus 73,5 (95%ÎÎ 68,4 - 78,6) ($p = 0,01$), iar valoarea raportului LFun/HFun a crescut cu 45,5% (2,4 (95%ÎÎ 2,0 - 2,8) vs 4,4 (95%ÎÎ 3,5 - 5,2) ($p < 0,0001$) (Fig. 3.30, Fig. 3.31.).

În etapa T3 nu s-au înregistrat modificări semnificative statistice ale intervalului RRmax, RRmin și RRmean pe ECG Holter ($p = 0,49$, $p = 0,94$ și $p = 0,55$ respectiv).

După intubația endotraheală (38 pacienți cu intubație orotraheală și 9 pacienți cu intubație nazotraheală), s-au constatat modificări statistice semnificative ale puterii spectrale a TP, LFun, HFun, și a raportului LFun/HFun comparativ cu etapa T3 (Tab. 3.5.). Astfel puterea spectrală a TP s-a majorat cu 52,8% (148,9 ms^2 (IQR 105,9 - 192,0) versus 315,8 ms^2 (IQR 161,8 - 469,8)

($p = 0,02$) (Fig. 3.29.). Marcherul tonusului cardiac vegetativ simpatic – LFun – a sporit cu 9,3% (73,5 (95%ÎÎ 68,4 - 78,6) versus 81,1 (95%ÎÎ 77,2 - 85,0) ($p = 0,01$). Indicile tonusului vegetativ cardiac parasimpatic HFun la fel s-a modificat după intubația endotraheală. Puterea spectrală a HFun s-a redus statistic semnificativ în etapa T4 cu 23,7% (24,5 (95%ÎÎ 20,3 - 28,7) versus 18,7 (95%ÎÎ 14,8 - 22,7) ($p = 0,04$) (Fig. 3.30.). Modificarea puterii spectrale a LFun și a HFun a modificat raportul LFun/HFun. După intubația endotraheală raportul LFun/HFun s-a majorat cu 45,7%, (4,4 (95%ÎÎ 3,5 - 5,2) versus 8,1 (95%ÎÎ 6,0 - 10,2) ($p = 0,001$). Raportul LFun/HFun de 8,1 în T4 semnaleză creșterea tonusului cardiac vegetativ simpatic după intubația endotraheală (Fig. 3.31.).

În etapa T4, diferență statistic semnificativă s-a constatat și în cazul altor doi indici a VRC: RRmin, RRmean. Astfel, RRmin s-a redus cu 8,7% comparativ cu etapa T3 (630,3 ms (95%ÎÎ 601,2 - 659,5) versus 575,5 ms (95%ÎÎ 534,1 - 617,0) ($p = 0,007$) iar RRmean s-a redus cu 6,5% (769,9 ms (95%ÎÎ 737,1 - 802,8) versus 719,8 ms (95%ÎÎ 678,8 - 760,8) ($p = 0,03$), ceea ce indică creșterea influențelor simpatice asupra nodului sinusal.

Astfel, 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.

3.3.3. Modificările hemodinamice asociate modificărilor variabilității ritmului cardiac în timpul premedicației, inducției anesteziei generale și intubației endotraheale după administrarea soluției de tiopental și fentanyl

Modificarea puterii spectrale a parametrilor VRC s-a asociat cu modificări hemodinamice la pacienții lotului de studiu. Toate acestea au implicat modificări dinamice a TAs, TAd, TAM și a FCC (Tab. 3.6.).

După administrarea soluției de fentanyl cu scop de premedicație cei mai mulți ($n = 24$, 51,1% (ÎÎ95% 37,2 – 64,7)) pacienți au prezentat ritm cardiac normal (Fig. 3.32.). În etapa T2, FCC s-a redus cu 21,9% comparativ cu T1, o reducere statistic ne semnificativă. La 13 (27,6%, ÎÎ95% 16,9 - 41,8) pacienți din eșantion la ECG Holter s-a înregistrat tahicardie sinusală iar la 10 (21,3%, ÎÎ95% 12,0 – 34,9) pacienți – bradicardie sinusală. Cei mai mulți pacienți ($n = 10$,

76,9%, Î95% 49,7 – 91,9) care au dezvoltat tahicardie sinusală prezentau simpaticotonie cardiacă după administrarea fentanylului; la un pacient s-a constatat parasimpaticotonie cardiacă și la alții 2 – eutonie cardiacă în T2. Tahicardia sinusală maximală înregistrată ECG Holter a fost de 108 bătăi/min. Doar la un singur pacient (2,1%, Î95% 0,4 – 11,1) din eșantion tahicardia sinusală s-a asociat cu hipertensiune arterială iar tonusul cardiac vegetativ indica simpaticotonie cardiacă după administrarea fentanylului dar și în T1. Din cei 10 (21,3%) pacienți care au dezvoltat bradicardie sinusală în etapa T2, 7 (70,0%, Î95% 39,7 - 89,2) pacienți prezentau parasimpaticotonie cardiacă, 2 (20,0%, Î95% 5,6 – 50,9) - simpaticotonie cardiacă iar 1 (10,0%, Î95% 1,7 - 40,4) – eutonie cardiacă. La toți pacienții bradicardia sinusală s-a instalat la minutul 2,0 - 5,0 (3,3±1,3 min) după administrarea fentanylului. Merită a fi menționat faptul că din cei 10 pacienți care au dezvoltat bradicardie sinusală în T2, 9 (90,0%, Î95% 59,6 – 98,2) au prezentat parasimpaticotonie cardiacă inițială. FCC minimală înregistrată ECG Holter în etapa T2 a fost de 52/min.

După premedicația cu soluție fentanyl, TAs s-a redus cu 5,3%, TAd s-a redus cu 5,9% iar TAM s-a redus cu 2,6%, fără modificări statistice semnificative comparativ cu valorile inițiale (Tab.3.6.). În etapa T2, la 14 (29,8%, Î95% 18,6 – 43,9) pacienți s-a instalat hipertensiunea arterială (Fig.3.33.). Dintre ei, 6 (42,8%, Î95% 21,4 – 67,4) prezentau simpaticotonie cardiacă, 5 (35,7%, Î95% 16,3 – 61,2) - parasimpaticotonie cardiacă și 3 (21,4%, Î95% 7,5 – 47,6) – eutonie cardiacă în această etapă. Merită de remarcat faptul că 8 (57,1%, Î95% 32,6 – 78,6) dintre pacienții care au dezvoltat hipertensiune arterială în T2 aveau tonusul cardiac simpatic crescut și în T1. Alți 6 (42,8%, Î95% 21,4 – 67,4) pacienți cu hipertensiune arterială în T2 prezentau parasimpaticotonie cardiacă inițială. Din cei 14 pacienți care au dezvoltat hipertensiune arterială în această etapă, la 11 (78,6%, Î95% 52,4 – 92,4) hipertensiunea arterială a fost prezentă tot intervalul de înregistrare de 5 minute, la ceilalți 3 (21,4%, Î95% 7,5 – 47,6) aceasta s-a constatat doar în primele 1-2 minute după administrarea fentanylului. Hipertensiunea sistolică maximală înregistrată în T2 a fost de 163 mmHg, iar hipertensiunea diastolică maximală – 106 mmHg. TAM maximală în T2 a fost 127 mmHg.

În etapa T2, aritmii cardiace ectopice sau înregistrat la 3 (6,4%, Î95% 2,2 – 17,2) pacienți din eșantion (în toate cazurile fiind înregistrate la ECG Holter ESV unice) (Fig. 3.33.). Se va remarca că, toate aritmiile cardiace ectopice au apărut în primele 1,0 - 2,0 minute după administrarea fentanylului. Doi din pacienții care au făcut aritmii ectopice unice în etapa T2 prezentau parasimpaticotonie cardiacă în T1 dar și după administrarea fentanylului. Al treilea pacient care a dezvoltat ESV la această etapă a prezentat parasimpaticotonie cardiacă în T1 și simpaticotonie cardiacă în T2.

Tab. 3.6. Modificările tensiunii arteriale sistemice și a frecvenței contracțiilor cardiace în eșantionul T în timpul premedicației, inducției anesteziei generale și intubației endotraheale

Parametrii hemodinamici	T1	T2	T3	T4	F	p
TAs (mmHg)	136,0 (132,2 - 139,9)	128,8 (125,4 - 132,2)	103,4* (98,8 - 108,0)	120,1* (113,5 - 126,7)	4,2	< 0,0001
TAd[‡] (mmHg)	82,4 (77,8 - 87,0)	77,5 (74,7 - 80,3)	57,3* (48,6 - 63,5)	76,3* (70,6 - 82,0)	-	< 0,0001
TAM (mmHg)	99,9 (94,3 - 105,5)	97,3 (94,4 - 100,2)	74,9* (71,0 - 78,8)	93,4* (87,9 - 98,9)	2,3	< 0,0001
FCC[‡] (bătăi/minut) (media 5 min ECG Holter)	77,4 (73,7 - 81,0)	75,9 (72,4 - 79,4)	82,5* (79,3 - 85,8)	87,4* (83,3 - 91,4)	-	< 0,0001

Notă: Valorile sunt prezentate sub formă de medie și 95%ÎI pentru indicii cu distribuție simetrică (analiza de varianță unifactorială) și mediană cu 25% - 75% percentile pentru indicii cu distribuție asimetrică[‡] (testul Friedman). T1, T2, T3, T4 – etapele de studiu. (*p < 0,05 după corecții pentru comparații multiple)

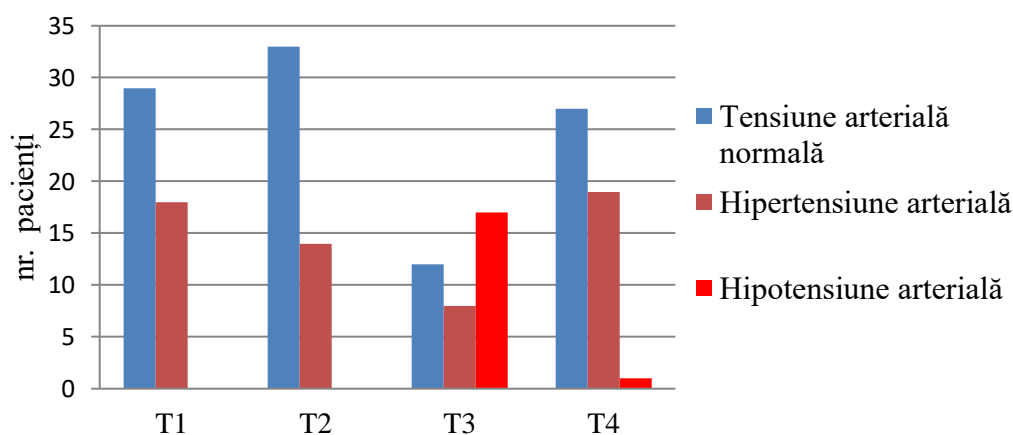


Fig. 3.32. Structura eșantionului T în dependență de valorile tensiunii arteriale sistemice în timpul premedicației, inducției anesteziei generale și intubației endotraheale
Notă: Numărul pacienților este reprezentat în valori absolute. T1, T2, T3, T4 – etapele de studiu.

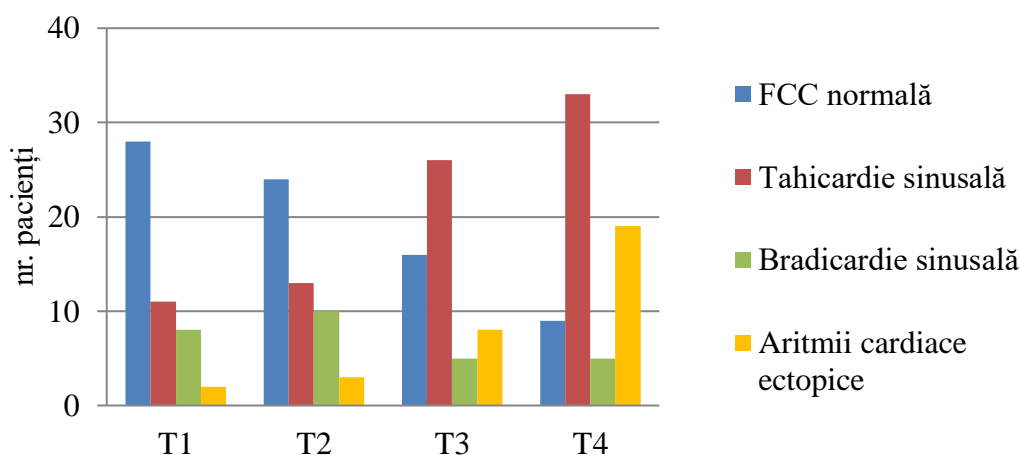


Fig. 3.33. Structura eșantionului T în dependență de frecvența contracțiilor cardiace și prezența aritmiilor cardiace ectopice în timpul premedicației, inducției anesteziei generale și intubației endotraheale

Notă: Numărul pacienților este reprezentat în valori absolute. T1, T2, T3, T4 – etapele de studiu.

După administrarea soluției de tiopental și fentanyl pentru inducția anesteziei generale, structura lotului s-a modificat astfel încât cei mai mulți pacienți au prezentat tensiune arterială normală ($n = 22, 46,8\%$, ($\hat{I}95\%$ $33,3 - 60,8$)) și tahicardie sinusală ($n = 26, 55,3\%$, ($\hat{I}95\%$ $41,2 - 68,6$)) (Fig. 3.32., Fig. 3.33.). Astfel, tensiunea arterială sistolică s-a redus cu $19,7\%$ ($128,8$ mmHg ($95\% \hat{I} 125,4 - 132,2$) versus $103,4$ mmHg ($95\% \hat{I} 98,8 - 108,0$) ($p < 0,0001$), iar cea diastolică s-a redus cu $26,1\%$ comparativ cu etapa T2 ($77,5$ mmHg (IQR $74,7 - 80,3$) versus $57,3$ mmHg (IQR $48,6 - 63,5$) ($p < 0,0001$). TAM s-a redus cu $23,0\%$ comparativ cu etapa precedentă ($97,3$ mmHg ($95\% \hat{I} 94,4 - 100,2$) versus $74,9$ mmHg ($95\% \hat{I} 71,0 - 78,8$) ($p < 0,0001$) iar FCC a crescut cu $8,0\%$ ($75,9$ (IQR $72,4 - 79,4$) vs $82,5$ (IQR $79,3 - 85,8$) ($p = 0,02$).

Din cei 26 pacienți care au dezvoltat tahicardie sinusală în etapa T3, 22 ($84,6\%$, $\hat{I}95\%$ $66,5 - 93,8$) aveau tonus cardiac vegetativ simpatic crescut în T3. Doar 2 ($7,7\%$, $\hat{I}95\%$ $2,1 - 24,1$) pacienți au prezentat parasimpaticotonie cardiacă și alții doi ($7,7\%$) – eutonie cardiacă. Dintre pacienții tahicardici după inducția cu tiopental și fentanyl, 11 ($42,3\%$, $\hat{I}95\%$ $25,5 - 61,0$) au prezentat simpaticotonie cardiacă și în T1, 11 ($42,3\%$, $\hat{I}95\%$ $25,5 - 61,0$) aveau parasimpaticotonie cardiacă în T1 și la 4 ($15,4\%$, $\hat{I}95\%$ $6,1 - 33,5$) s-a constatat eutonie cardiacă în T1. FCC maximală înregistrată ECG Holter în acest eșantion a fost de $125/\text{min}$. FCC maximală cel mai frecvent s-a înregistrat la $3,8 \pm 1,1$ după administrarea tiopentalului și fentanylului pentru inducția anesteziei generale. Doar la 5 ($10,6\%$, $\hat{I}95\%$ $4,6 - 22,6$) pacienți din

eșantion s-a constatat la ECG Holter bradicardia sinusală după inducție. Dintre acestea, 3 prezentau parasimpaticotonie cardiacă în T1 dar și în T2. FCC minimală înregistrată ECG Holter a fost de 45/min, la minutul $3,3 \pm 1,6$ min după administrarea tiopentalului și fentanylului.

La 17 (36,2%, Î95% 23,9 – 50,5) pacienți din eșantion după administrarea tiopentalului și fentanylului s-a constatat hipotensiune arterială iar la 8 (17,0%, Î95% 8,9 – 30,1) pacienți – hipertensiune arterială (Fig. 3.32.).

Hipotensiunea sistolică minimală înregistrată în acest eșantion a fost de 79,0 mmHg, iar cea diastolică - 36,0 mmHg. TAM minimală a fost de 53,0 mmHg. Cel mai frecvent hipotensiunea arterială s-a înregistrat la minutul $4,3 \pm 0,8$ min după administrarea tiopentalului pentru inducția anesteziei generale. Din cei 17 (36,2%, Î95% 23,9 – 50,5) pacienți care au dezvoltat hipotensiune arterială după administrarea tiopentalului și fentanylului, 13 (76,5%, Î95% 52,7 – 90,4) aveau tonus cardiac simpatic sporit în T3. Doar la 3 (17,6%, Î95% 6,2 – 41,0) dintre ei s-a constatat la analiza Holter parasimpaticotonie cardiacă și la unul (5,9%, Î95% 1,1 – 26,9) – eutonie cardiacă în etapa T3. Cei mai mulți dintre pacienții care au dezvoltat hipotensiune arterială după inducția cu tiopental și fentanyl au prezentat parasimpaticotonie cardiacă inițială (n = 9, 52,9%, 30,9 – 73,8). Alții 6 (35,3%, Î95% 17,3 – 58,7) au avut simpaticotonie cardiacă și la doi (11,8%, Î95% 3,3 – 34,3) s-a constatat eutonie cardiacă în T1. La 8 (47,1%, Î95% 26,2 – 69,0) din cei 17 pacienți cu hipotensiune, aceasta s-a asociat cu tahicardie sinusală, și este important de remarcat că la toți 8 pacienți s-a constatat simpaticotonie cardiacă în etapa T3. Pe de altă parte, doar la 4 (23,5%, Î95% 9,5 – 47,3) dintre acestea tonusul cardiac simpatic a fost sporit și inițial.

În acest eșantion, după administrarea tiopentalului și fentanylului, hipertensiunea arterială s-a evidențiat la 8 (17,0%, Î95% 8,8 – 30,1) pacienți (Fig.3.32.). TAs maximală înregistrată a fost de 159,0 mmHg, TAd maximală a fost de 98,0 mmHg, iar TAM maximală – 121,0 mmHg. La 7 (87,5%, Î95% 52,9 – 97,8) din cei 8 pacienți cu hipertensiune s-a constatat simpaticotonie cardiacă în T3, iar la 4 (50,0%, Î95% 21,5 – 78,4) dintre acestea tonusul cardiac simpatic sporit a fost prezent și în T1. Merită a fi remarcat că la 5 (10,6%, Î95% 30,6 – 86,3) pacienți, hipertensiunea arterială a fost prezentă doar primele 1,0 - 2,0 minute după administrarea tiopentalului și fentanylului pentru inducția anesteziei generale. La 5 (10,6%, Î95% 30,6 – 86,3) pacienți hipertensiunea arterială s-a asociat cu tahicardie sinusală, și toți au prezentat simpaticotonie cardiacă în etapa T3. Pe de altă parte, doar la 3 (37,5%, Î95% 13,7 – 69,4) dintre acestea tonusul cardiac simpatic sporit a fost prezent și în etapa T1.

În acest eșantion la 8 (17,0%, Î95% 8,8 – 30,1) pacienți s-a constatat la ECG Holter prezența aritmiilor cardiace ectopice (5 cazuri de EV și 3 cazuri de ESV unice). La 5 pacienți s-a

constatat simpaticotonie cardiacă după administrarea tiopentalului și fentanylului, la 2 pacienți – parasimpaticotonie cardiacă și la unul – eutonie cardiacă. La 5 (10,6%, Î95% 4,6 – 22,6) pacienți care au dezvoltat aritmii cardiace ectopice la inducția anesteziei generale cu tiopental și fentanyl, a fost constatată vagotonia în T1, iar la 3 (6,4%, Î95% 2,2 – 17,2) analiza ECG Holter a pus în evidență prezența simpaticotoniei cardiace inițiale.

După intubația endotraheală structura eșantionului în ceea ce privește valorile hemodinamicii s-au modificat (Fig. 3.32., Fig. 3.33.). Cei mai mulți (n = 27, 57,5%, (Î95% 43,3 – 70,5)) pacienți la această etapă au prezentat tensiune arterială normală și tahicardie sinusală (n = 33, 70,3%, (Î95% 56,0 – 81,4)). La 19 (40,4%, Î95% 27,6 – 54,7) pacienți s-a înregistrat hipertensiune arterială și doar la un singur pacient (2,1%, Î95% 0,4 – 11,1) hipotensiune arterială.

După intubația endotraheală TAs a crescut cu 13,9% (120,1 mmHg (95%Î 113,5 - 126,7) vs 103,4 mmHG (95%Î 98,8 - 108,0) (p < 0,0001), TAd a sporit cu 24,9% (76,3 mmHg (IQR 70,6 - 82,0) versus 57,3 mmHg (IQR 48,6 - 63,5) (p < 0,0001) iar TAM a crescut cu 19,8% (93,4 mmHg (95%Î 87,9 - 98,9) versus 74,9 mmHg (95%Î 71,0 - 78,8) (p < 0,0001), FCC a sporit cu 5,6% (82,5 (IQR 79,3 - 85,8) versus 87,4 (IQR 83,3 - 91,4) (p = 0,01).

După cum s-a remarcat mai sus, cei mai mulți pacienți din acest eșantion au dezvoltat după intubația endotraheală tahicardie sinusală (Fig.3.33). Din cei 33 (70,3%, Î95% 56,0 – 81,4) pacienți cu tahicardie sinusală în T4, 30 (90,9%, Î95% 76,4 – 96,8) prezentau simpaticotonie cardiacă, 2 (6,1%, Î95% 1,7 – 19,6) – parasimpaticotonie cardiacă și unul (3,0%, Î95% 0,5 – 11,3) - eutonie cardiacă în această etapă. Important de remarcat este faptul că dintre aceștea, 16 (48,3%, Î95% 32,5 – 64,8) au prezentat tonus cardiac vegetativ simpatic crescut și în T1. Alți 12 (36,4%, Î95% 22,2 – 53,5) pacienți au prezentat parasimpaticotonie cardiacă inițială și doar la 2 (6,1%, Î95% 1,7 – 19,6) pacienți s-a constatat eutonie cardiacă în T1. FCC maximală înregistrată ECG Holter în T4 a fost de 118/min, la minutul 2,1±1,1 min după inserția sondei endotraheale.

La 19 (40,4%, Î95% 27,6 – 54,6) pacienți din eșantion după intubația endotraheală s-a dezvoltat hipertensiunea arterială. TAs maximală înregistrată la această etapă a fost de 175,0 mmHg, la minutul 1,9±1,2. TAd maximală înregistrată a fost de 159,0 mmHg. TAM maximală înregistrată în etapa T4 a fost de 146,0 mmHg la minutul 1,8±1,1 min după intubație. Se v-a remarca că la 7 pacienți care au dezvoltat hipertensiune arterială a fost realizată intubația nazotraheală. Cei mai mulți (n = 17, 89,5%, Î95% 68,6 – 97,1), pacienți care au dezvoltat hipertensiune arterială după intubația endotraheală prezentau simpaticotonie cardiacă doar la 2 (10,5%, Î95% 2,9 – 31,3) dintre ei s-a constatat parasimpaticotonie cardiacă în T4. O remarcă importantă este și faptul că la 14 dintre aceștea (73,7%, Î95% 51,2 – 88,2) a fost prezentă

simpaticotonia cardiacă și în etapa T1. Pe de altă parte doar la 5 (26,3%, Î95% 11,8 – 48,7) pacienți care au dezvoltat hipertensiune arterială după inserția sondei endotraheale, inițial a fost prezentă parasimpaticotonia cardiacă.

La 16 (34,0%, Î95% 22,2 – 48,3) pacienți hipertensiunea arterială s-a asociat cu tahicardie sinusală. La 15 (93,8%, Î95% 71,7 – 98,9) dintre ei a fost prezentă simpaticotonia cardiacă după inserția sondei endotraheale. Pe de altă parte doar un singur pacient cu hipertensiune și tahicardie sinusală după intubația endotraheală a prezentat parasimpaticotonie cardiacă. Merită a fi remarcat faptul că, cei mai mulți (n = 9, 56,3%, Î95% 33,2 – 76,9) pacienți care au dezvoltat hipertensiune arterială și tahicardie sinusală după intubația endotraheală aveau tonusul cardiac simpatic crescut și în etapa T1. Pe de altă parte, dintre aceștea doar la 5 (31,3%, Î95% 14,2 – 55,6) s-a constatat parasimpaticotonie cardiacă în T1 și doar la 2 (12,5%, Î95% 3,5 – 36,0) pacienți – eutonie cardiacă în T1.

Cei mai puțini pacienți din acest eșantion au dezvoltat după intubația endotraheală bradicardie sinusală (n = 5, 10,6%, Î95% 4,6 – 22,6) și hipotensiune arterială (n = 1, 2,1%, Î95% 0,3 – 11,1). Din cei 5 pacienți care au dezvoltat bradicardie sinusală după intubația endotraheală, la 4 aceasta a fost prezentă doar la laringoscopie și intubație, doar la un singur pacient bradicardia sinusală a fost prezentă tot intervalul de monitorizare de 5 minute după inserția sondei endotraheale. În etapa T4, 3 din pacienții cu bradicardie sinusală au prezentat parasimpaticotonie cardiacă, iar 2 – simpaticotonie cardiacă după inserția sondei endotraheale. La 3 dintre ei a fost prezentă parasimpaticotonia cardiacă și în T1, iar la 2 – simpaticotonia cardiacă în T1. FCC minimală înregistrată ECG Holter în acest grup a fost de 51/min.

La un singur pacient din eșantion (2,1%, Î95% 0,3 -11,1) în etapa T4 s-a înregistrat hipotensiune arterială, și avea tonusul cardiac simpatic sporit după inserția sondei endotraheale, în timp ce inițial a prezentat parasimpaticotonie cardiacă.

În acest eșantion aritmii cardiace ectopice s-au dezvoltat la 19 (40,4%, Î95% 27,6 – 54,6) pacienți. Cele mai frecvente aritmii cardiace ectopice înregistrate ECG Holter au fost ESV și EV (16 pacienți). S-au înregistrat 3 cazuri de tahicardie paroxistică supraventriculară. La un pacient s-a înregistrat la ECG Holter extrasistolii supraventriculare și ventriculare cu bigeminism care a durat 2 minute după inserția sondei endotraheale (caz clinic). Nu s-a înregistrat nici un eveniment aritmic major cu consecințe hemodinamice. La 17 (89,5%, Î95% 68,6 – 97,1) pacienți cu aritmii cardice ectopice, s-a determinat tonusul cardiac simpatic sporit după inserția sondei traheale, iar 13 (68,4%, Î95% 46,0 – 84,6) dintre ei au avut și simpaticotonie cardiacă în T1. Pe de altă parte, doar 2 (4,2%) pacienți cu parasimpaticotonie cardiacă după inserția sondei traheale au dezvoltat aritmii cardiace ectopice în T4.

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. 3.34).

În eșantionul nostru, din cei 20 pacienți care au prezentat tonus vegetativ cardiac simpatic sporit în T1, 11 (55,0%, $\hat{I}95\%$ 34,2 – 74,2) au dezvoltat tahicardie sinusală după administrarea tiopentalului și fentanylului pentru inducția anesteziei generale. Astfel analiza statistică a relației între prezența tahicardiei sinusale și tonusul cardiac simpatic crescut inițial a evidențiat: RR 0,99 (95% \hat{I} 0,58 - 1,66, $p=0,1$) cu Se de 0,42 (95% \hat{I} 0,23 - 0,63) și Sp de 0,57 (95% \hat{I} 0,34 - 0,78) ($p = 0,06$) (Fig. 3.34.). 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.

Din cei 21 pacienți care au prezentat parasimpaticotonie cardiacă inițială, la 9 (42,8%, $\hat{I}95\%$ 24,5 – 63,4) s-a dezvoltat hipotensiunea arterială după administrarea tiopentalului și fentanylului pentru inducția anesteziei generale. Analiza relației între tonusul cardiac vegetativ parasimpatic inițial și riscul de dezvoltare a hipotensiunii arteriale a scos în evidență: RR 1,4 (95% \hat{I} 0,65 - 2,97, $p = 0,54$) cu Se de 0,53 (95% \hat{I} 0,28 - 0,77) și Sp de 0,60 (95% \hat{I} 0,40 - 0,77) (Fig. 3.34). Astfel, parasimpaticotonia cardiacă inițială nu prezintă un factor de risc pentru dezvoltarea hipotoniei arteriale după administrarea tiopentalului și fentanylului pentru inducția anesteziei generale.

În acest eșantion din cei 20 pacienți care au prezentat simpaticotonie cardiacă inițială, 16 (80,0%, $\hat{I}95\%$ 58,4 – 91,9) au dezvoltat tahicardie sinusală după intubația endotraheală. 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% \hat{I} 0,88 - 1,82, $p = 0,3$), Se de 0,48 (95% \hat{I} 0,31 - 0,66), Sp 0,71 (95% \hat{I} 0,41 - 0,92) (Fig. 3.34). 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.

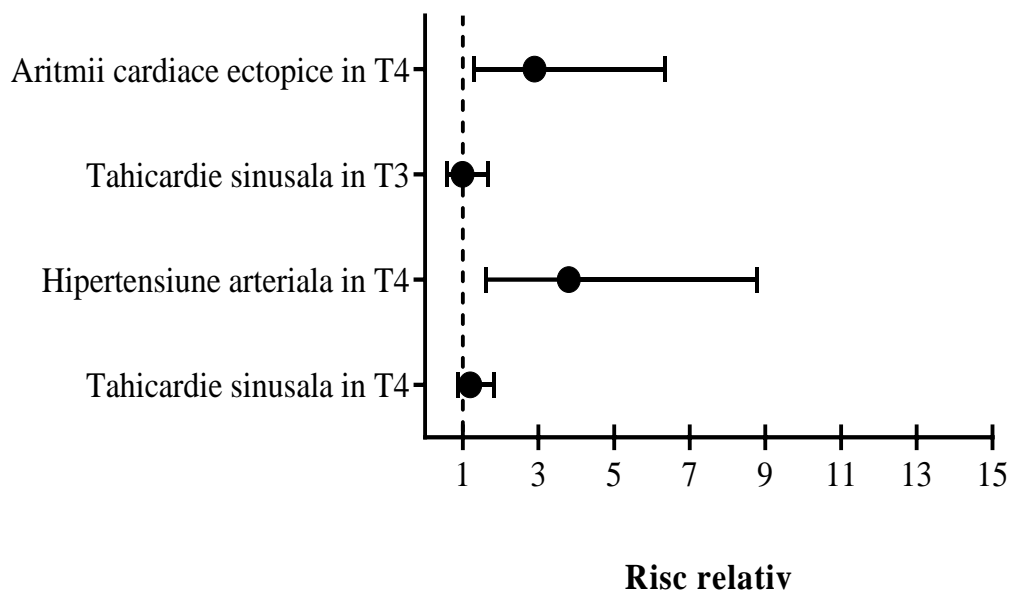


Fig. 3.34. Relația dintre tonusul cardiac vegetativ preanestezeic și riscul de dezvoltare a modificărilor tensiunii arteriale sistemice și a frecvenței contracțiilor cardiace în eșantionul T.

Notă: T3 și T4 – etapele studiului

La fel, s-a studiat relația între prezența tonusului cardiac vegetativ simpatic sporit inițial și dezvoltarea hipertensiunii arteriale după intubația endotraheală, așa cum din cei 19 pacienți cu hipertensiune în etapa T4, la 14 (73,7%, $\hat{I}95\%$ 51,2 – 88,2) s-a constatat simpaticotonie cardiacă inițială. Analiza relației a scos în evidență: RR – 3,8 (95% $\hat{I} 1,62 - 8,77$; $p < 0,0007$) cu Se de 0,74 (95% $\hat{I} 0,48 - 0,90$) și Sp de 0,79 (95% $\hat{I} 0,59 - 0,92$) (Fig. 3.34). Astfel prezența tonusului cardiac simpatic crescut inițial sporește riscul de dezvoltare a hipertensiunii arteriale după intubația endotraheală (Anexa 6, Anexa 7, Anexa 8).

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. Din cei 20 de pacienți care au prezentat tonus cardiac vegetativ simpatic crescut inițial, 13 (65,0%, $\hat{I}95\%$ 43,3 – 81,9) au dezvoltat aritmii cardiace ectopice în etapa T4. 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% $\hat{I} 1,3 - 6,35$; $p = 0,006$) cu Se de 0,68 (95% $\hat{I} 0,46 - 0,84$) și Sp de 0,75 (95% $\hat{I} 0,56 - 0,87$) (Fig. 3.34). Astfel, simpaticotonia cardiacă inițială reprezintă un factor de risc pentru

dezvoltarea aritmiilor cardice ectopice după intubația endotraheală când inducția anesteziei generale se realizează cu tiopental și fentanyl (Anexa 6, Anexa 7, Anexa 8).

Caz clinic 1. Pacientă F/23 ani, nefumătoare, programată pentru laparoscopie diagnostică. BMI – 19,5 kg/m². Preanestezic, indicii hemodinamici: TA – 132/64 mmHg, pe traseul ECG Holter ritm sinusal cu frecvența 86/min. În etapa T1 raportul LFun/HFun = 4,1 (simpaticotonie cardiacă). Inițial în sala de operație la ECG Holter tahicardie cu media 102/min. După premedicația cu fentanyl 1,0 mkg/kg raportul LFun/HFun = 5,2 (simpaticotonie cardiacă). ECG Holter indică tahicardie sinusală cu media 110/min. În etapa T2 - TA – 145/87 mmHg.

După inducție raportul LFun/HFun = 6,4 (simpaticotonie cardiacă). ECG Holter - tahicardie sinusală maximală 125/min. TA – 135/75 mmHg. După intubația endotraheală raportul LFun/HFun = 2,2 (simpaticotonie cardiacă). S-a înregistrat hipertensiune arterială sistolică-diastolică (153/124 mmHg, TAM – 133 mmHg). ECG Holter a înregistrat multiple aritmii cardice ectopice și un episod de ritm bigeminal în etapa T4 (Fig. 3.35.). FCC maximală înregistrată ECG Holter în T4 a fost de 95/min.

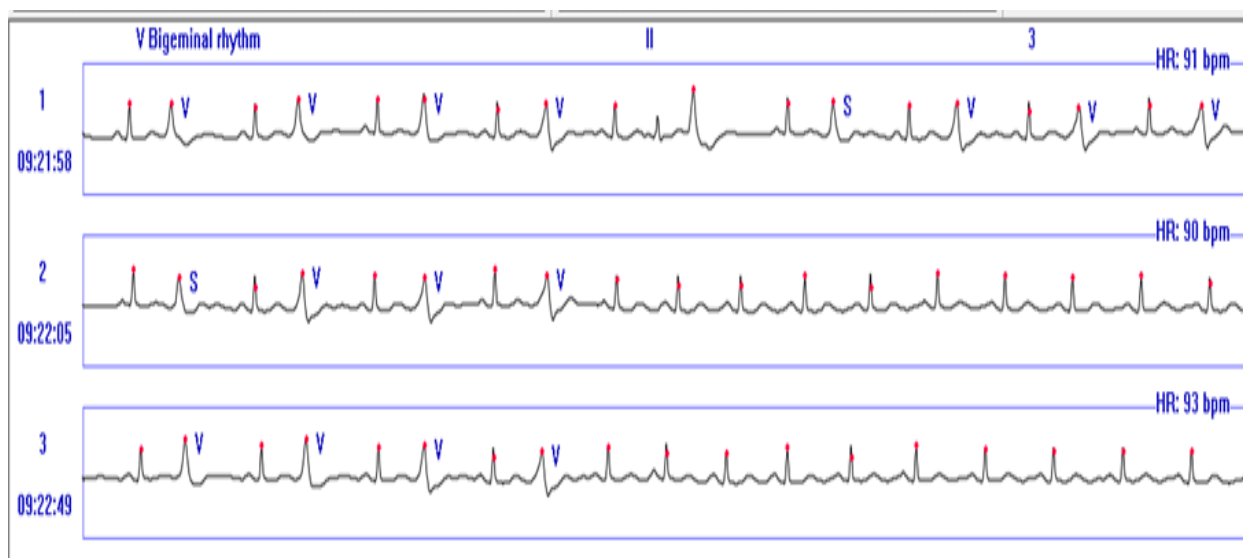


Fig. 3.35. Extrasistolii supraventriculare și un episod de bigeminie pe ECG Holter TLC 5000 (derivata II) după intubația endotraheală

Caz clinic 2. Pacientă femeie/36 ani, nefumătoare, programată pentru colecistectomie laparoscopică. BMI - 25,5 kg/m². Inițial raportul LFun/HFun = 3,7 (simpaticotonie cardiacă). ECG Holter a înregistrat FCC - 91/min. Preanestezic TA – 125/75 mmHg. După premedicație cu soluție fentanyl, raportul LFun/HFun = 1,70 (eutonie cardiacă). Pe traseul ECG Holter ritm

sinusal cu FCC – 89/min. În etapa T2 – TA – 122/72 mmHg. După inducția anesteziei generale cu propofol, raportul LFun/HFun = 8,2 (simpaticotonie cardiacă). S-a înregistrat hipotensiune arterială - 90/57 mmHg, TAM- 64 mmHg la sfârșitul inducției. Pe traseul ECG Holter ritm sinusal cu FCC – 93/min. S-au înregistrat câteva EV unice.

După intubația endotraheală – TA – 144/86 mmHg, FCC- 94/min. În etapa T4 raportul LFun/HFun = 4,1 (simpaticotonie cardiacă). Pe traseul ECG Holter s-au înregistrat multiple ESV și EV (Fig. 3.36).

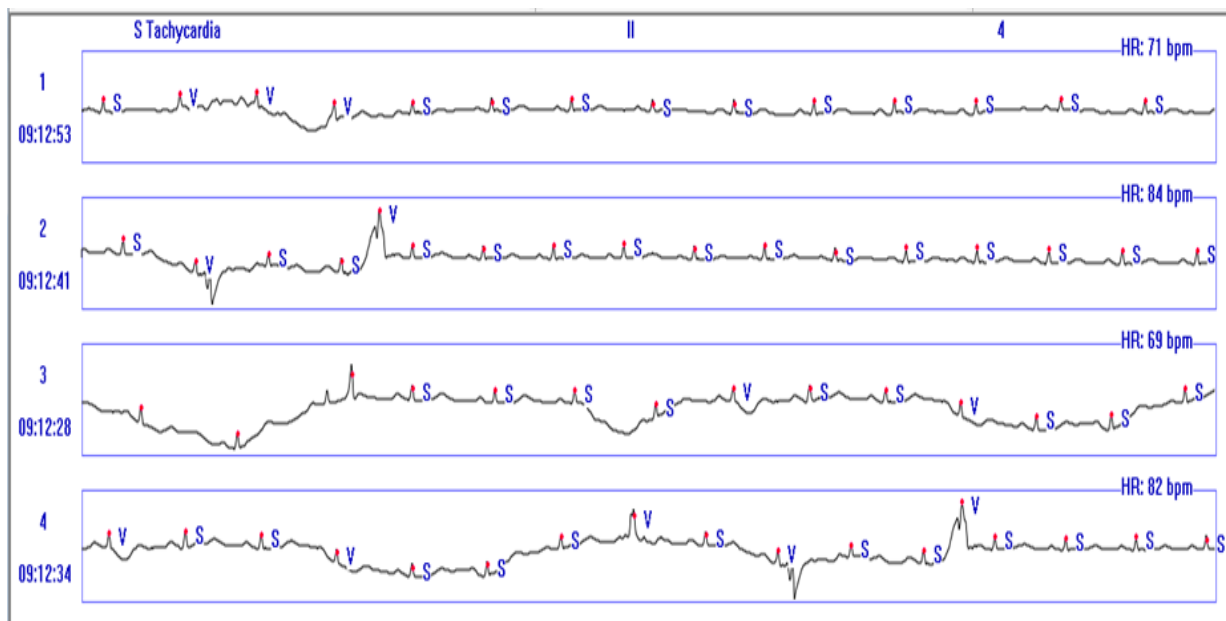


Fig. 3.36. Extrasistole supraventriculare și ventriculare pe ECG Holter TLC 5000 (derivata II) după intubația endotraheală

Caz clinic 3. Pacientă femeie, 32 ani, nefumătoare, programată pentru colecistectomie laparoscopică. BMI - 20,5 kg/m². Raportul LFun/HFun inițial a fost de 3,1 (simpaticotonie cardiacă). Preanestezic TA – 132/86 mmHg. Pe traseul ECG Holter - ritm sinusal cu FCC 87/min. După administrarea fentanilului TA – 138/84 mmHg, pe traseul ECG Holter – ritm sinusal cu FCC – 84/min. După premedicație raportul LFun/HFun = 1,7 (eutonie cardiacă).

După administrarea propofolului TA – 115/65 mmHg, pe traseul ECG Holter – ritm sinusal cu FCC – 88/min. După inducția anesteziei generale raportul LFun/HFun = 3,6 (simpaticotonie cardiacă).

După intubația endotraheală raportul LFun/HFun = 8,5 (simpaticotonie cardiacă). Simpaticotonia cardiacă hemodinamic s-a asociat cu hipertensiune sistolică (154/66 mmHg, TAM - 115 mmHg). ECG Holter a înregistrat tahicardie din focar ectopic supraventricular (Fig. 3.37.).

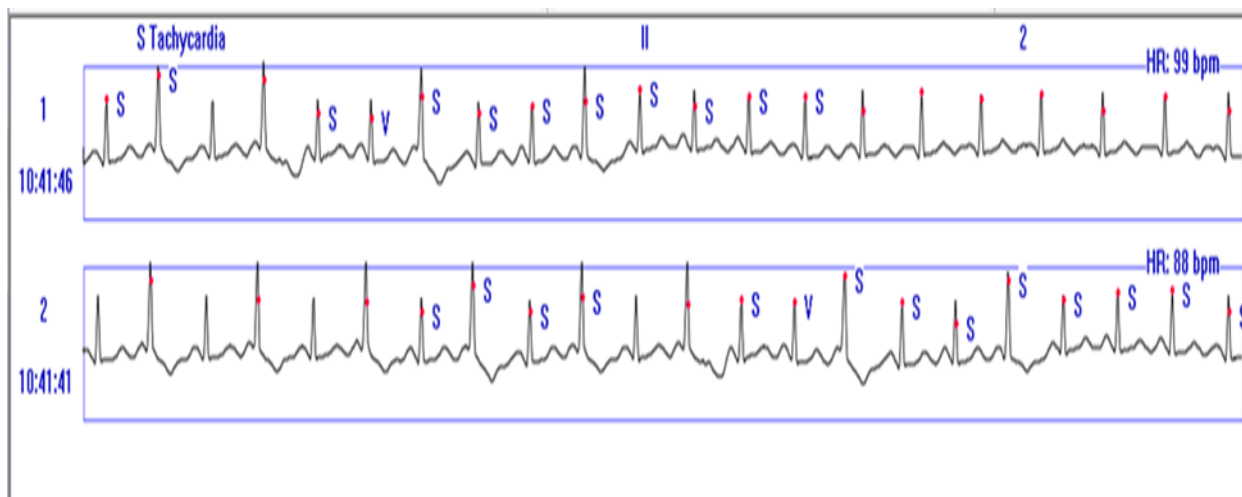


Fig. 3.37. Extrasistole supraventriculare pe ECG Holter TLC 5000 (derivata II) după intubația endotraheală

Astfel, premedicația cu soluție fentanyl nu modifică esențial parametrii VRC și nu s-a constatat nici o modificare statistic semnificativă a tonusului cardiac simpatic sau parasimpatic, iar raportul LFun/HFun după premedicația cu fentanyl, indică prezența simpaticotoniei cardiace în toate 3 eșantioane;

Administrarea intravenoasă a midazolamului combinat cu fentanyl pentru inducția anesteziei generale a redus semnificativ VRC, iar raportul LFun/HFun indică instalarea parasimpaticotoniei cardiace. Agentul posedă un marcat efect vagotonic și simpaticolitic. După laringoscopie și intubația endotraheală se instalează simpaticotonia cardiacă ca urmare a reducerii influențelor vagale asupra cordului și a creșterii influențelor simpatic.

Administrarea intravenoasă a propofolului combinat cu fentanyl pentru inducția anesteziei generale a redus semnificativ VRC iar tonusul cardiac vegetativ instalat, indică simpaticotonie cardiacă. Agentul de inducție are un marcat efect vagolitic fără a modifica semnificativ tonusul cardiac simpatic. Tonusul autonom cardiac nu se modifică după laringoscopie și intubația endotraheală și persistă simpaticotonia cardiacă. În eșantionul care a beneficiat de inducția anesteziei generale cu propofol și fentanyl s-a remarcat o creștere semnificativă statistică a duratei intervalului RRmax în condițiile când tonusul autonom cardiac simpatic este sporit. Acest fenomen poate fi explicat prin un efect direct cronotrop negativ al agentului de inducție asupra cordului.

Administrarea intravenoasă a tiopentalului combinat cu fentanyl pentru inducția anesteziei generale s-a asociat cu creșterea semnificativă a tonusului cardiac simpatic și reducerea tonusului cardiac parasimpatic. Agentul posedă un efect marcat simpaticomimetic și

vagolitic. Simpaticotonia cardiacă crește semnificativ după laringoscopie și intubația endotraheală.

Tonusul cardiac parasimpatic sporit preanesteziac reprezintă un factor de risc pentru dezvoltarea bradicardiei sinusale și/sau a hipotensiunii arteriale după injectarea propofolului sau midazolamului combinat cu fentanyl pentru inducția anesteziei generale. La fel, vagotonia preexistentă crește riscul pentru bradicardie sinusală la intubația endotraheală când inducția s-a realizat cu midazolam și fentanyl. Vagotonia preexistentă crește riscul de bradicardie sinusală la laringoscopie și riscul de bradicardie sinusală și hipotensiune arterială după intubația endotraheală la inducția anesteziei generale cu propofol combinat cu fentanyl.

Tonusul cardiac simpatic sporit preanesteziac sporește riscul pentru dezvoltarea hipertensiunii arteriale și a aritmiilor cardiace ectopice după laringoscopie și intubația endotraheală la inducția anesteziei generale cu tiopental și fentanyl.

3.4. Sinteza capitolului 3

În toate cele trei loturi ale studiului clinic s-au observat schimbări statistic semnificative ale tonusului cardiac simpatic și parasimpatic la inducția anesteziei generale și după intubația endotraheală.

Analiza modificărilor parametrilor VRC în lotul pacienților care au beneficiat de inducția anesteziei generale cu midazolam (lotul M) a scos în evidență faptul că, crește semnificativ tonusul cardiac parasimpatic și se reduce semnificativ tonusul cardiac simpatic. 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 semnaleză prezența simpaticotoniei cardiace. În lotul M a fost observată o relație statistic semnificativă între prezența parasimpatotoniei cardiace și riscul relativ pentru bradicardie sinusală și hipotensiune arterială după inducție RR 3,5 (95%ÎÎ 1,8 - 7,1; p = 0,0003). La fel, s-a observat relație semnificativă statistic între prezența tonusului cardiac vegetativ parasimpatic inițial și dezvoltarea bradicardiei sinusale după intubația endotraheală (RR 5,3 (95%ÎÎ 2,1 - 13,5;p < 0,0001).

Analiza modificărilor parametrilor VRC în lotul care a beneficiat de inducția anesteziei generale cu propofol (lotul P) a scos în evidență faptul că, după inducție sporește tonusul cardiac simpatic și se reduce tonusul cardiac parasimpatic. Trebuie de menționat faptul 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 modificare observată pe ECG Holter în lotul P a fost alungirea 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. La pacienții lotului P s-a constatat statistic faptul că parasimpaticotonia cardiacă inițială crește riscul de dezvoltare a bradicardiei sinusale după administrarea soluției de propofol (RR 7,7 (95%ÎÎ 1,9 - 29,7; p < 0,0001). La fel, s-a observat relație semnificativă statistic între prezența tonusului cardiac vegetativ parasimpatic inițial și dezvoltarea bradicardiei sinusale după intubația endotraheală (RR – 3,1 (95%ÎÎ 1,2 - 7,9; p < 0,0001).

În lotul T, analiza modificărilor parametrilor VRC a scos în evidență faptul că, administrarea soluției de tiopental 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 (LFun.HFun = 4,4). Pe de altă parte reducerea semnificativă a puterii spectrale a HFun indică efectul parasimpaticolitic al tiopentalului. După intubația endotraheală simpaticotonia cardiacă este în ascensiune (LFun/HFun = 8,1) iar tonusul vagal cardiac se reduce și mai tare. În lotul T a fost observată o relație statistic semnificativă între prezența simpaticotoniei cardiace preanestezice și riscul pentru hipertensiune arterială după intubația traheală (RR – 3,8 (95%ÎÎ 1,62 - 8,77; p < 0,0007)) dar și pentru dezvoltarea aritmiilor cardiac din focar ectopic (RR – 2,9 (95%ÎÎ 1,3 - 6,35; p = 0,006)).

4. ANALIZA COMPARATIVĂ A EFECTELOR AGENȚILOR PENTRU INDUCȚIA INTRAVENOASĂ A ANESTEZIEI GENERALE ASUPRA TONUSULUI CARDIAC VEGETATIV

Inducția anesteziei generale cu agenți de inducție din clasa barbituricelor, benzodiazepinelor și opioidelor deprimă marcat VRC. Aceasta a fost menționat în mai multe studii clinice și experimentale din domeniu și s-a constatat și în eșantioanele de studiu ale studiului curent [14, 173, 178]. În toate grupele de studiu TP a VRC s-a redus semnificativ în etapa T3, după administrarea propofolului, midazolamului sau tiopentalului combinat cu fentanyl (Tab. 4.1.).

În etapa T1 toate eșantioanele au fost comparabile cu referire la valoarea TP, LFun, HFun și a raportului LFun/HFun (Tab. 4.1.). În toate grupele de studiu valoarea raportului LFun/HFun în T1 a indicat prezența simpaticotoniei cardiace. Valorile VRC și a parametrilor care indică tonusul cardiac vegetativ nu s-au modificat semnificativ nici după premedicația cu fentanyl. Raportul LFun/HFun în toate eșantioanele în etapa T2 a fost mai mare de 2.0 ceea ce indică prezența tonusului cardiac vegetativ simpatic, la fel ca și în etapa inițială.

Un studiu reprezentativ care a evaluat efectele fentanylului asupra VRC a fost cel realizat de Vettorello M. et al. [198]. În acest studiu prospectiv parametrii VRC au fost măsurați la 11 subiecți sănătoși. Studiul s-a realizat conform recomandațiilor Task Force și a fost atent monitorizată frecvența respirației la 20 respirații/min până la administrarea fentanylului 1,0 mkg/kg și după aceasta. Concluzia studiului a fost că fentanylul administrat în doze mici la subiecți sănătoși reduce tonusul cardiac vegetativ simpatic cu tendința de a spori tonusul cardiac vegetativ parasimpatic. Totuși, numărul de subiecți incluși în studiu este mic pentru a face o concluzie relevantă.

Alt studiu care și-a propus să evalueze modificările tonusului cardiac autonom după administrarea fentanylului a utilizat doze mai mari de medicament pentru premedicație (3,0 mkg/kg). În acest studiu VRC și LFun s-au redus, nu și valoarea HFun. Astfel s-a demonstrat că, fentanylul reduce mai mult tonusul cardiac vegetativ simpatic fără a influența semnificativ tonusul vagal al cordului [176]. Compararea rezultatelor acestui studiu cu rezultatele noastre este dificilă, așa cum dozele de fentanyl administrate în etapa T2 în studiul curent au fost mai mici. Totuși, se va remarca că în nici un eșantion din cele trei nu s-a constatat nici o modificare statistic semnificativă a TP, LFun, HFun și a raportului LFun/HFun care ar permite trasarea unor concluzii relevante referitor la modificările tonusului cardiac autonom induse de fentanyl, administrat pentru premedicație.

Tab. 4.1. Modificarea parametrilor variabilității ritmului cardiac în eșantioanele de studiu în timpul premedicației, inducției intravenoase a anesteziei generale și intubației endotraheale

		Eșantionul M	Eșantionul P	Eșantionul T	P
T1	TP[‡] (ms ²)	1258,0 (956.6 - 1560.0)	1400,0 (1069,0 - 1731,0)	1332,0 (984,7 - 1679,0)	0,76
	LFun	67,7 (62,9 - 72,5)	66,8 (62,6 - 70,9)	65,5 (60,8 - 70,1)	0,80
	HFun	32,3 (27,4 - 37,0)	33,2 (29,0-37,4)	34,5 (29,8 - 39,2)	0,81
	LFun/HFun	3,1 (2,4 - 3,8)	2,7 (2,1 - 3,2)	2,7 (2,1 - 3,3)	0,20
T2	TP[‡] (ms ²)	1379,0 (1026,0 - 1732,0)	1223,0 (949,4 - 1496,0)	1148,0 (889,6 - 1406,0)	0,96
	LFun	69,1 (65,9 - 72,3)	67,1 (63,1 - 71,1)	65,8 (61,9 - 69,6)	0,43
	HFun	30,9 (27,6 - 34,1)	32,9 (28,9 - 36,8)	34,2 (30,4 - 38,1)	0,40
	LFun/HFun	2,8 (2,2 - 3,4)	2,7 (2,1 - 3,4)	2,4 (2,0 - 2,8)	0,53
T3	TP[‡] (ms ²)	353,5 (247,2 - 459,9)	362,1 (257,3 - 466,9)	148,9* (105,9 - 192,0)	< 0,0001
	LFun	52,4* (50,7 - 55,0)	72,0 (67,9 - 76,1)	73,5 (68,4 - 78,6)	< 0,0001
	HFun	47,7* (44,9 - 50,6)	26,4 (20,4 - 34,3)	24,5 (20,3 - 28,7)	< 0,0001
	LFun/HFun	1,1* (0,6 - 1,8)	3,9 (2,9 - 4,8)	4,4 (3,5 - 5,2)	< 0,0001
T4	TP[‡] (ms ²)	528,9 (381,7 - 676,2)	518,4 (301,9 - 734,9)	315,8* (161,8 - 469,8)	0,007
	LFun	72,2 (67,7 - 76,7)	68,7 (63,3 - 74,1)	81,1* (77,2-85,0)	0,0007
	HFun	27,9 (23,4 - 32,4)	24,3 (19,9-36,7)	18,7* (14,8-22,7)	0,0005
	LFun/HFun	3,7 (2,7 - 4,7)	3,7 (2,8 - 4,4)	8,1* (6,0 - 10,2)	0,0001

Notă: valorile sunt prezentate sub formă de medie±95%Î pentru parametrii cu distribuție simetrică și mediană±interval intercuartilic pentru parametrii cu distribuție asimetrică[‡] (testul Krushkal-Wallis).(*p < 0,05)

Modificări statistic semnificative s-au constatat în etapa T3 după administrarea intravenoasă a tiopentalului, midazolamului sau propofolului în combinație cu fentanyl. În toate grupele de studiu VRC s-a redus semnificativ. Cea mai marcantă reducere a VRC s-a constatat în grupul la care inducția anesteziei generale s-a realizat cu tiopental și fentanyl, unde TP a VRC s-

a redus cu 87.0% (vs. 74,3% în grupul în care s-a administrat midazolam cu fentanyl; vs 70,4% în grupul în care s-a administrat propofol cu fentanyl) ($p < 0,0001$). Efectul marcant deprimant al tiopentalului asupra VRC a fost descris și în câteva studii din domeniu [164, 178, 182, 201].

Efectele propofolului, midazolamului și tiopentalului asupra tonusului cardiac simpatic și parasimpatic sunt diferite. În studiu am constatat că, după inducția intravenoasă cu tiopental și fentanyl sau propofol și fentanyl se instalează simpaticotonia cardiacă. Totuși, tonusul cardiac simpatic este mai sporit în grupul la care s-a realizat inducția cu tiopental și fentanyl, unde raportul LFun/HFun a crescut cu 45,5% vs o ascensiune de 30,8% în grupul în care inducția s-a realizat cu propofol și fentanyl, deși diferență statistic semnificativă între grupe nu s-a înregistrat ($p = 0,3$). Sporirea semnificativă a raportului LFun/HFun după administrarea tiopentalului s-a realizat atât prin creșterea tonusului cardiac simpatic (sporirea LFun cu 10,5%) cât și prin reducerea tonusului cardiac parasimpatic (reducerea HFun cu 28,4%). Astfel, efectul vagolitic al tiopentalului este mai marcant decât efectul simpaticomimetic. După administrarea propofolului raportul LFun/HFun s-a majorat exclusiv prin reducerea valorilor HFun (reducerea cu 19,8%) nu și a sporii LFun (creșterea cu 6,8%, statistic nesemnificativă). Astfel inducția anesteziei generale cu propofol combinat cu fentanyl instalează simpaticotonia cardiacă exclusiv prin un efect vagolitic nu și simpaticomimetic, în timp ce inducția anesteziei generale cu tiopental și fentanyl instalează simpaticotonia cardiacă printr-un efect simpaticomimetic și vagolitic. Ambii agenți de inducție posedă un marcat efect vagolitic, iar valoarea HFun în etapa T3 în ambele eșantioane este fără diferență statistic semnificativă ($p = 0,6$).

Majoritatea studiilor din domeniu care au analizat efectele propofolului asupra tonusului cardiac vegetativ au folosit doze sedative de propofol și prezintă rezultate contradictorii. Tarvainen M. et al. au analizat modificările tonusului cardiac autonom la 9 bărbați sănătoși cu vârsta de 18 - 29 ani la care s-a administrat intravenos propofol prin seringă automată astfel încât să se atingă o concentrație de 1.0 $\mu\text{g/ml}$ la 10 minute, cu creșterea ulterioară a dozei pentru a atinge concentrația de 0.25-0.5 $\mu\text{g/ml}$ până la pierderea conștienței. În acest studiu s-a obținut creșterea TP a VRC și sporirea puterii spectrale a HF, indicând astfel sporirea tonusului cardiac vegetativ parasimpatic [178]. În alt studiu autorii au analizat efectele cardiace vegetative ale propofolului administrat cu scop sedativ în timpul anesteziei spinale sau epidurale. În acest studiu a fost demonstrat că propofolul administrat în doze sedative modifică nesemnificativ VRC, HF și LF, astfel că nu modifică tonusul cardiac autonom [182].

În studiul realizat de Tsugayasu R. et al., propofolul a fost infuzat cu seringă automată pentru a atinge o concentrație de 0,7g/mL [180]. În acest studiu raportul LFun/HFun a sporit semnificativ, indicând instalarea simpaticotoniei cardiace. Simpaticotonia cardiacă în acest

studiu a fost rezultatul creșterii LFun dar și reducerii HFun, demonstrând astfel efectul simpaticomimetic și vagolitic al propofolului. Aceste rezultate sunt asemănătoare cu rezultatele obținute în acest studiu, deși efectul propofolului de a crește valoarea LFun a fost fără semnificație statistică. Deoarece în studiul realizat de Tsugayasu R. et al. au fost înrolați doar 7 pacienți, validitatea rezultatelor este redusă.

Win N. et al. [181] au studiat efectele propofolului asupra balanței simpatice-parasimpatice a cordului prin analiza modificărilor VRC la 30 pacienți cu vârsta 30 - 62 ani (ASA I - II) care au beneficiat de implanturi dentare. Propofolul a fost administrat pe seringă automata pentru a atinge concentrația plasmatică de 1,0 g/ml. În acest studiu TP, LFun și LFun/HFun s-au redus semnificativ, demonstrând predominarea tonusului cardiac vegetativ parasimpatic la pacienții din lotul de studiu. Astfel Tarvainen M. et al. [178] și Win N. et al. [181] au demonstrat că propofolul administrat în doze sedative posedă un marcat efect vagotonic, pe când Tsugayasu R. et al. [180] a demonstrat efectul simpaticomimetic și vagolitic al propofolului. În studiul lui Hidaka S. [182] propofolul nu modifică deloc tonusul cardiac vegetativ, deși acesta a fost administrat pentru sedare în cursul anesteziei spinale sau epidurale, care însăși modifică balanța simpatică-parasimpatică a cordului cum a fost remarcat în câteva studii [104, 105, 106].

În literatura de specialitate sunt câteva studii reprezentative care au analizat modificările tonusului cardiac vegetativ prin prisma VRC în timpul inducției anesteziei generale cu propofol, și trebuie de menționat faptul că, în toate studiile rezultatele au fost comparabile. Unul din studii publicat în 2017 [174] reprezintă o cercetare prospectivă observațională și a analizat schimbările VRC la pacienți adulți programați pentru ablația tumorilor supratentoriale (grupul de studiu) și intervenții pentru leziuni de plex brachial (grupul de control). În acest studiu, ECG Holter și analiza VRC s-a realizat în trei momente: până la administrarea propofolului, la concentrația serică a propofolului de 2,0 μg/ml și la concentrația serică a propofolului de 4,0 g/ml. Balanța cardiacă simpatică-parasimpatică reprezentată prin raportul LF/HF a sporit semnificativ la concentrația propofolului de 4 μg/ml și se datora primordial reducerii HF. La fel TP a VRC s-a redus semnificativ la concentrația propofolului de 4μg/ml. Aceste rezultate sunt similare cu cele obținute în acest studiu, așa cum în eșantionul care a beneficiat de inducția anesteziei generale cu propofol TP s-a redus cu 70,4% iar HFun s-a redus cu 19,8%, astfel demonstrând efectul vagolitic al propofolului.

Riznyk L. et al. [176] într-un studiu care a înrolat 100 pacienți a demonstrat că, inducția anesteziei generale cu propofol și fentanyl sporește raportul LF/HF. Acești autori la fel au făcut concluzia că, reducerea tonusului cardiac parasimpatic este mai marcată decât sporirea tonusului

cardiac simpatic. Rezultatele acestui studiu sunt similare cu cele obținute în acest studiu, deși dozele de fentanyl din studiul lui Riznyk L. et.al. au fost mai mari. Alte trei studii clinice confirmă aceleași rezultate: Kanaya N. et al. [183] și Hamada Y. et al. [184] prin analiza VRC au confirmat că, anestezia cu propofol reduce puterea HFun, nu și a LFun, astfel demonstrând o dată în plus efectul vagolitic al propofolului. În studiul clinic realizat de Win et.al. [185] propofolul a fost administrat în doză de 2,5 mg/kg și la fel s-a demonstrat efectul predominant vagolitic și sporirea tonusului cardiac simpatic.

În literatură sunt descrise doar câteva studii care au apreciat efectele inducției cu tiopental asupra tonusului cardiac vegetativ prin analiza spectrală a VRC, după metodologia recomandată de Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology [97]. Tsuchiya S. et al. [194] pe un lot de 17 pacienți programați pentru intervenții chirurgicale minore au demonstrat că, tiopentalul administrat în doze sedative reduce tonusul cardiac parasimpatic fără a modifica semnificativ tonusul cardiac simpatic, iar efectul vagolitic al tiopentalului este dependent de profunzimea sedării. În studiul nostru inducția cu tiopental a redus tonusul cardiac parasimpatic, dar la fel a sporit semnificativ și tonusul cardiac simpatic. În alt studiu clinic Omerbegovic M. et al. [195] a comparat efectele tiopentalului asupra balanței vegetative cardiace cu cele ale propofolului. Lotul de cercetare a inclus pacienți cu risc anestezic ASA I - II. Studiul a demonstrat că, efectele tiopentalului asupra tonusului cardiac vegetativ nu diferă de cele ale propofolului, ambii agenți de inducție reducând semnificativ LFun, HFun și puterea spectrală totală a VRC. Un studiu asemănător cu cel prezentat a fost publicat de către Riznyk L. et al. [176]. În acest studiu clinic, administrarea fentanylului 3,0 mkg/kg s-a asociat cu reducerea semnificativă a puterii spectrale a VRC, efectul simpatic al fentanylului fiind mai evident decât efectul vagolitic. Ulterior, după administrarea tiopentalului 4,0 - 7,0 mg/kg s-a constatat creșterea semnificativă a LFun și a raportului LFun/Hfun, indicând creșterea tonusului cardiac vegetativ simpatic, rezultate similare cu cele obținute în studiul curent.

În eșantionul în care inducția anesteziei generale s-a realizat cu midazolam și fentanyl în etapa T3 s-a constatat prezența eutoniei cardiace. În acest eșantion valoarea LFun s-a redus statistic semnificativ cu 24,2% iar valoarea HFun a sporit cu 34,9%. Astfel, agentul de inducție are un marcat efect simpaticolitic și parasimpaticomimetic, efecte total diferite de cele ale propofolului și tiopentalului.

Modificările tonusului cardiac autonom după administrarea midazolamului a fost subiectul de studiu în câteva cercetări clinice, dar trebuie de remarcat că în majoritatea midazolamul a fost administrat în doze pentru a asigura sedarea [157, 168, 175, 176].

Într-un studiu recent (2018) Nishiyama T et al. [188] a demonstrat că, administrarea midazolamului 0,06 mg/kg combinat cu 0,5 mg atropină, reduce tonusul cardiac simpatic. Rezultatele acestui studiu nu sunt srelevante așa cum midazolamul s-a combinat cu atropina, un colinoblocant cu efect vagolitic cardiac. În alt studiu realizat de Tsugayasu R. (2010), sedarea cu midazolam 0,01 mg/kg a redus tonusul cardiac simpatic fără a afecta semnificativ tonusul cardiac parasimpatic [180]. Smith A. et al. [199] a demonstrat că premedicația cu midazolam 2,5 mg combinat cu diferite doze de fentanyl (50,0 mkg, 75,0 mkg, 100,0 mkg și 150,0 mkg) nu a influențat semnificativ tonusul cardiac simpatic–parasimpatic, iar o creștere spontană a simpaticotoniei cardiace s-a observat la pacienții lotului de studiu imediat înainte de depresia respiratorie. Concluzia finală a cercetătorilor a fost că, premedicația cu midazolam în combinație cu fentanyl nu modifică tonusul autonom cardiac, iar modificarea VRC este inițiată mai degrabă de modificarea paternului respirator la pacienți care se aseamănă cu apnea de somn. Contrar acestor rezultate, Dogan I. et al. [169] a demonstrat că administrarea midazolamului în doze de 0,05 mg/kg pentru sedarea în timpul ecocardiografiei trans-esofagiene, reduce semnificativ tonusul cardiac simpatic și crește semnificativ tonusul cardiac parasimpatic. Rezultatele acestui studiu sunt similare cu cele obținute în studiul curent, așa cum valoarea raportului LFun/HFun în eșantionul la care inducția s-a realizat cu midazolam și fentanyl a fost de 1.1. În acest eșantion HFun a sporit cu 34,9%, iar LFun s-a redus cu 24,2%, aceste modificări indicând efectul simpaticolitic și parasimpaticomimetic al midazolamului combinat cu fentanyl.

În literatura de specialitate nu s-a publicat nici un studiu care ar fi studiat modificările tonusului cardiac autonom în timpul inducției anesteziei generale cu midazolam combinat cu fentanyl. Studiul dat fiind o premieră.

În toate eșantioanele pe parcursul inducției anesteziei generale s-a observat modificarea valorilor TAs, TAd, TAM, FCC și frecvența aritmiilor cardiace din focar ectopic. În etapa T1 cei mai mulți pacienți din fiecare eșantion au prezentat FCC în limitele normei și tensiune arterială normală. Cei mai mulți pacienți care au manifestat hipertensiune arterială în T1 au fost în grupul la care ulterior s-a administrat propofol (n = 23), iar cei mai mulți pacienți cu tahicardie sinusală au fost în grupul în care ulterior s-a administrat tiopental (n = 11). Pacienții care au prezentat aritmii cardiace ectopice unice (SV sau ESV) la ECG Holter au fost cei mai numeroși în eșantionul în care ulterior s-a administrat midazolam (n = 10) (Fig. 4.1., Fig. 4.2.). Valorile TAs, TAd, TAM și a FCC nu au fost cu diferență statistic semnificativă între eșantioanele studiului în etapa T1 (Tab. 4.2.).

După administrarea fentanylului pentru premedicație nu s-au înregistrat modificări majore a valorilor TAs, TAd, TAM și FCC nici într-un eșantion. Deasemenea nu au fost

diferențe statistic semnificative între eșantioane (Tab. 4.2.). În T2 exact ca și în T1 cei mai mulți pacienți au prezentat tensiune arterială normală și FCC normală. În etapa T2 s-a păstrat tendința din T1, astfel că, cei mai mulți pacienți cu tahicardie sinusală au fost în eșantionul în care ulterior s-a administrat tiopental, cei mai mulți pacienți cu hipertensiune arterială au fost în eșantionul în care ulterior s-a administrat propofol, iar cei mai mulți pacienți care au prezentat la ECG Holter aritmii cardiace ectopice au fost în eșantionul în care ulterior s-a administrat midazolam (Fig. 4.1., Fig. 4.2.). Păstrarea acestei tendințe poate fi explicată prin faptul că după administrarea fentanylului 1,0 - 1,5 mkg/kg nu s-au constatat modificări majore a VRC și a tonusului cardiac simpatic-parasimpatic.

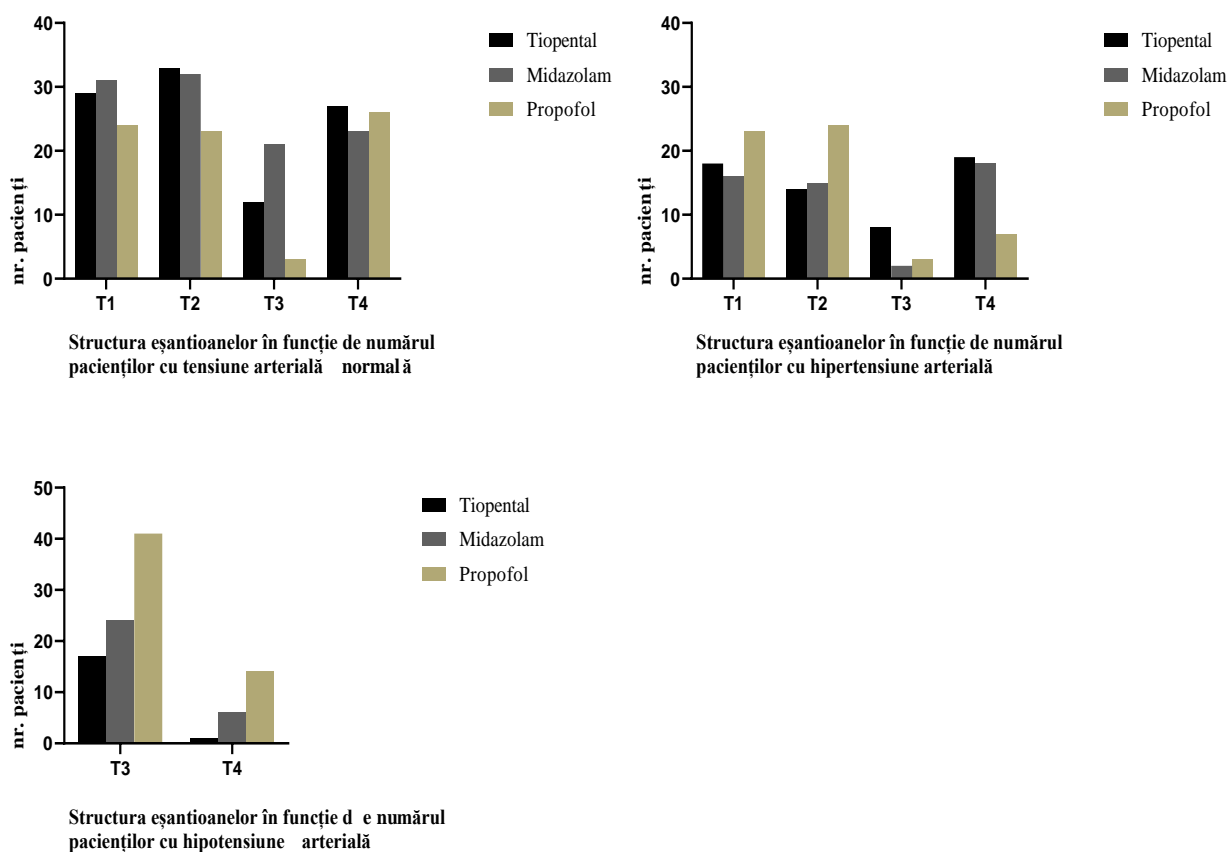


Fig. 4.1. Structura eșantioanelor studiului după frecvența tensiunii arteriale normale, hipertensiunii arteriale și hipotensiunii arteriale.

Notă: Numărul pacienților este reprezentat în valori absolute. T1, T2, T3, T4 – etapele de studiu.

În etapa T3 au survenit cele mai majore modificări a TAs, TAd, TAM și FCC. TAs, TAd, și TAM s-au micșorat în toate eșantioanele. Cea mai mare descreștere a TAs, TAd și TAM cu 25,5%, 35,5% și 30,5 respectiv s-a constatat după administrarea propofolului. Această reducere este statistic semnificativă față de diminuarea TAs, TAd și TAM după administrarea tiopentalului sau midazolamului (Tab .4.2.).

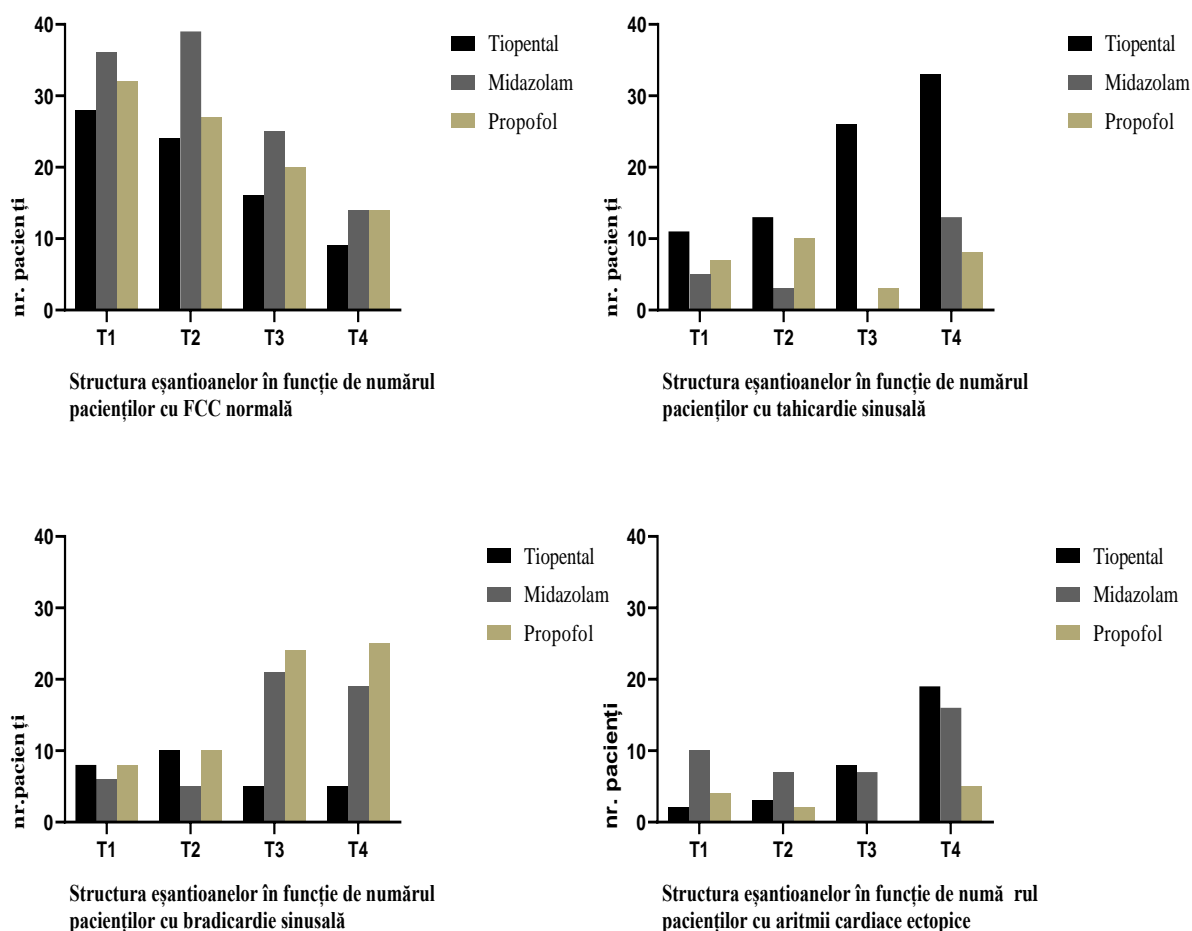


Fig. 4.2. Structura eșantioanelor studiului după frecvența tahicardiei sinusale, bradicardiei sinusale și a aritmiilor cardiace ectopice

Notă: Numărul pacienților este reprezentat în valori absolute. T1, T2, T3, T4 – etapele studiului; FCC – frecvența contracțiilor cardiace.

Trebuie de menționat faptul că, și în lotul în care s-a administrat midazolam și la cel în care s-a administrat tiopental cea mai mare reducere s-a constatat în valorile TAd: cu 27,8% și

26,1% respectiv. Cei mai mulți pacienți cu hipotensiune arterială s-au înregistrat în grupul în care s-a administrat propofol (n = 41, 87,2%, (Î95% 74,8 – 94,0)), urmat de grupul în care s-a administrat midazolam (n = 24, 51,1%, (Î95% 37,2 – 64,7)). Cei mai puțini pacienți cu hipotensiune arterială au fost în grupul în care s-a administrat tiopental (n = 17, 36,2%, (Î95% 23,9 – 50,5)).

Tab. 4.2. Modificările tensiunii arteriale sistolice, tensiunii arteriale diastolice, tensiunii arteriale medii și frecvenței contracțiilor cardiace în eșantioanele de studiu în timpul premedicației, inducției intravenoase a anesteziei generale și intubației endotraheale

		Eșantionul M	Eșantionul P	Eșantionul T	
T1	TAs (mmHg)	135,0 (130,5 - 139,5)	138,9 (134,0 - 143,7)	136,0 (132,2 - 139,9)	0,43
	TAd (mmHg)	82,9 (79,2 - 86,6)	85,4 (81,5 - 89,2)	82,4 (77,8 - 87,0)	0,54
	TAM (mmHg)	103,4 (99,3 - 107,4)	103,1 (98,9 - 107,3)	99,9 (94,3 - 105,5)	0,48
	FCC (media ECG Holter)	75,5 (72,1 - 78,9)	73,1 (69,9 - 76,4)	77,4 (73,7 - 81,0)	0,21
T2	TAs (mmHg)	128,8 (124,3 - 133,4)	133,9 (129,6 - 138,1)	128,8 (125,4 - 132,2)	0,13
	TAd (mmHg)	77,8 (74,4 - 81,3)	79,0 (75,5 - 82,5)	77,5 (74,7 - 80,3)	0,22
	TAM (mmHg)	97,3 (93,7 - 100,9)	97,7 (94,1 - 101,3)	97,3 (94,4 - 100,2)	0,11
	FCC (media ECG Holter)	73,8 (70,4 - 77,1)	72,8 (69,4 - 76,1)	75,9 (72,4 - 79,4)	0,28
T3	TAs (mmHg)	102,4 (97,7 - 107,1)	99,7 (95,9 - 103,5)	103,4 (98,8 - 108,0)	0,4
	TAd (mmHg)	56,2 (52,7 - 59,7)	51,1* (48,6 - 53,5)	57,3 (48,6 - 63,5)	0,02
	TAM (mmHg)	73,7 (69,7 - 77,7)	67,9* (65,5 - 70,4)	74,9 (71,0 - 78,8)	0,01
	FCC (media ECG Holter)	60,5 (56,1 - 66,8)	61,4 (59,1 - 63,6)	82,5* (79,3 - 85,8)	0,0003
T4	TAs (mmHg)	115,3* (110,8 - 119,9)	119,7 (114,0 - 125,4)	120,1 (113,5 - 126,7)	0,02
	TAd (mmHg)	67,0 (63,4 - 70,6)	70,6 (65,6 - 75,6)	76,3 (70,6 - 82,0)	0,06
	TAM (mmHg)	102,1 (96,7 - 107,4)	88,1* (82,8 - 93,3)	93,4 (87,9 - 98,9)	0,002
	FCC (media ECG Holter)	79,6 (76,2 - 83,0)	68,1* (65,0 - 71,1)	87,4* (83,3 - 91,4)	< 0,0001

Notă: Valorile sunt prezentate sub formă de medie±95%Î. T1, T2, T3, T4 etapele de studiu.
(*p < 0,05)

În grupul la care s-a administrat midazolam, numărul mare de pacienți cu hipotensiune arterială poate fi explicat prin modificările vegetative cardiace, așa cum în etapa T3 la pacienții acestui lot de studiu s-a instalat parasimpaticotonia cardiacă în rezultatul simpaticolizei și vagotoniei. Totuși, cei mai mulți pacienți cu hipotensiune arterială au fost în grupul în care s-a administrat propofol, grup în care analiza VRC a scos în evidență prezența simpaticotoniei cardiace în etapa T3. Deși în acest grup tonusul cardiac simpatic este crescut în T3, analiza ECG Holter a demonstrat că durata intervalului RRmax a sporit semnificativ. Deci frecvența mare a hipotensiunii arteriale în acest grup poate fi explicată prin lipsa răspunsului cardiac la activarea mecanismului baroreceptor. Cei mai puțini pacienți cu hipotensiune arterială au fost în grupul în care s-a administrat tiopental ($n = 17, 36,2\%$, (Î95% 23,9 – 50,5)). Acest fenomen poate fi explicat prin faptul că în acest lot de studiu în etapa T3 analiza VRC a scos în evidență prezența simpaticotoniei cardiace. În plus, puterea spectrală a LFun a sporit semnificativ în T3, ceea ce arată activarea mecanismului baroreceptor cardiac ca răspuns la scăderea presiunii arteriale. Tot în acest eșantion au fost și cei mai mulți pacienți cu hipertensiune arterială ($n = 8, 17\%$, (Î95% 8,9 – 30,1)), versus 3 ($6,4\%$, Î95% 2,2 – 17,1) în grupul la care s-a administrat propofol versus 2 ($4,3\%$, Î95% 1,2 – 14,2) în grupul în care s-a administrat midazolam (Fig. 4.1.).

În etapa T3 s-au înregistrat la ECG Holter modificări a FCC și frecvența aritmiilor cardiace ectopice. În grupul în care s-a administrat midazolam sau propofol, FCC s-a redus cu 18,0% și 15,7% respectiv, în timp ce în lotul în care s-a administrat tiopental FCC a sporit cu 8,0% (Tab. 4.2.). Efectul bradicardizant în timpul inducției cu midazolam și fentanyl poate fi explicat prin mecanismul vagotonic și simpaticolitic dar și prin inhibarea reflexului cardiac baroreceptor, iar efectul tahicardizant în timpul inducției cu tiopental și fentanyl se explică prin mecanismul simpaticomimetic și vagolitic, dar și prin activarea reflexului baroreceptor cardiac așa cum a demonstrat analiza VRC în etapa T3 în eșantioanele respective. Cei mai mulți pacienți cu tahicardie sinusală s-au înregistrat în lotul în care s-a administrat tiopental ($n = 26, 55,3\%$, Î95% 41,2 – 68,6) iar cei mai mulți pacienți cu bradicardie sinusală au fost în lotul în care s-a administrat propofol ($n = 24, 51,1\%$, Î95% 37,2 – 64,7) (Fig. 4.2.).

Trebuie de remarcat că, nu s-a constatat nici un caz de tahicardie sinusală în lotul în care s-a administrat midazolam. O controversă la acest moment este frecvența mare a bradicardiei sinusale în lotul în care s-a administrat propofol, așa cum în etapa T3 s-a constatat prezența simpaticotoniei cardiace. Efectul simpaticomimetic asupra cordului este realizat prin scăderea influențelor parasimpatice, în timp ce valoarea LFun în etapa T3 în acest eșantion nu s-a modificat semnificativ. Astfel putem spune că în timpul inducției cu propofol și fentanyl și dezvoltarea hipotensiunii arteriale nu se activează mecanismul baroreceptor. Altă cauză care ar

explica frecvența mare a bradicardiei sinusale în acest lot ar fi efectul cardiac cronotrop negativ, demonstrat ECG Holter prin alungirea statistic semnificativă a intervalului RRmax în etapa T3. Despe efectele bradicardizate ale propofolului și influența acestuia asupra nodului sinusal și conductibilității atrioventriculare a fost descris în special în studii experimentale [223, 224]. Propofolul în concentrație de 3,0 μmol/L prelungește semnificativ conductibilitatea prin nodul atrioventricular la iepure. La concentrații și mai mari (10,0 până la 100,0 μmol/L), se constată prelungirea perioadei refractare în miocardul ventricular. Conductibilitatea prin sistemul His-Purkinje a fost redusă la concentrația propofolului de 30 - 100 μmol/L, și acest efect este dependent de doză la animalele de laborator, însă propofolul nu a afectat perioada refractară în miocardul atrial. În concentrații mai mari de 10 μmol/L propofolul va reduce semnificativ conductibilitatea prin nodul atrio-ventricular al cordului atât la nou-născuți cât și la adulți [224].

Cei mai mulți pacienți la care la ECG Holter s-a depistat aritmii cardiace ectopice (ESV sau EV) au fost în eșantioanele în care s-a administrat tiopental (n = 8, 17%, Î95% 8,9 – 30,1) și midazolam (n = 7, 14,9, Î95% 7,4 – 27,7), și nu s-a înregistrat nici un episod de aritmie cardiacă ectopică în lotul în care s-a administrat propofol (Fig. 4.2.)

În literatura de specialitate sunt mai multe studii clinice care au evaluat modificările hemodinamice după administrarea midazolamului, propofolului sau tiopentalului, atât cu scop sedativ cât și pentru inducția anesteziei generale. Dacă să ne referim la propofol și midazolam, cele mai multe din aceste studii au evaluat modificările TAs, TAd, TAM și FCC după administrarea dozelor pentru sedare [222, 227, 231]. Câteva studii clinice au evaluat modificările hemodinamice după administrarea midazolamului, propofolului sau tiopentalului pentru inducția anesteziei generale, însă trebuie de menționat faptul în majoritatea a fost utilizată tehnica de co-inducție [232- 234].

Într-o meta-analiză recentă (2018) a 5 studii randomizate care au implicat 552 pacienți, Zhang R. et al. [222] au demonstrat că în timpul endoscopiei gastrointestinale sedarea cu midazolam a fost mai sigură decât sedarea cu propofol. Sedarea cu propofol s-a asociat cu un grad mai mare de satisfacție a endoscopistului dar s-a asociat cu o frecvență mai mare a hipotensiunii arteriale și bradicardiei sinusale.

Tsai H.C. et al. [227] într-o altă metaanaliză care a inclus studii clinice randomizate realizate între anii 2003 - 2012, care au implicat 433 de pacienți, au evaluat siguranța și eficacitatea propofolului și midazolamului administrate pentru sedare la pacienții cu ciroză hepatică pentru realizarea gastroscopiei. În 4 dintre cele 5 studii clinice randomizate incluse în metaanaliză, hipotensiunea arterială a fost mai frecventă la pacienții care au beneficiat de sedare cu propofol. În această meta-analiză bradicardia sinusală a fost definită drept FCC < 55

contractiilor/min. Incidența bradicardiei la pacienții care au beneficiat de sedare cu midazolam a fost de 2,86% (4/140) în timp ce incidența acesteia la pacienții care au primit propofol pentru sedare a fost de 6% (9/150).

Într-un alt studiu prospectiv, dublu orb randomizat, Usman S. et al [228] a comparat efectele hemodinamice ale propofolului (1,0 mg/kg urmat de administrarea repetată a 10,0 - 20,0 mg propofol intravenos) cu cele ale midazolamului asociat cu meperidină (0,4 mg/kg meperidină intravenos urmat 3 minute mai târziu de 0,05 mg/kg midazolam) la 100 pacienți programați pentru endoscopie gastrointestinală. Autorii au demonstrat o incidență mai mare a fenomenelor cardiovasculare în lotul pacienților care au primit pentru sedare propofol comparativ cu pacienții care au beneficiat de sedare cu midazolam combinat cu meperidină (20% vs 4%, $p = 0,025$). Incidența hipotensiunii arteriale a fost mare în grupa la care s-a administrat propofol, în schimb nu s-a înregistrat nici un caz de hipotensiune arterială în lotul pacienților la care s-a administrat midazolam combinat cu meperidină (12,0% vs 0%, $p = 0,027$). Concluzia autorilor realizată în baza acestui studiu a fost că, sedarea pentru realizarea gastroscopiei este mai sigură din punct de vedere hemodinamic cu midazolam combinat cu meperidină decât cu propofol.

În studiul realizat de Frolich M.A. et al. [229] care a inclus 60 de voluntari sănătoși, ASA I-II, a fost demonstrat că administrarea intravenoasă a midazolamului 3,0 - 5,0 mg/h nu s-a asociat cu modificări majore ale valorilor TAs, TAd, TAM și FCC, când s-a comparat cu aceleași valori hemodinamice la pacienții la care s-a administrat propofol sau dexmedetomidină. În lotul la care s-a administrat propofol, acesta s-a injectat în măsura încât să asigure atingerea a 4 concentrații (0,1, 0,2, 0,4 și 0,8 mkg/kg) pentru a asigura un efect de la anxioliză până la sedare. S-a observat o scădere a TAs, TAd și TAM dependentă de doză în lotul la care s-a administrat propofol nu și în cele la care s-a administrat midazolam sau dexmedetomidină. O reducere semnificativă a TAs, TAd și TAM s-a înregistrat la concentrația propofolului de 0,4 mkg/kg și 0,8 mkg/kg.

Alt studiu clinic care a analizat și a comparat efectele hemodinamice ale midazolamului și propofolului administrat pentru sedare a fost cel realizat de Rahman N.H. et al [230]. În acest studiu clinic fentanylul (1,0 mcg/kg) s-a combinat cu midazolam (0,1 mg/kg) sau cu propofol (1,0 mg/kg) pentru a asigura sedarea la pacienții din departamentul de urgență. Nici într-un grup nu s-a înregistrat modificări statistice semnificative ale TAs, TAd, TAM și FCC.

Kilic E. et al [231] într-un studiu clinic prospectiv, randomizat dublu orb a demonstrat că alfentanylul (10,0 mkg/kg) combinat cu propofol (0,7 mg/kg) pentru a asigura sedarea în timpul endoscopiei gastrointestinale la pacienții cu obezitate morbidă se asociază mai frecvent cu bradicardie sinusală și hipotensiune arterială, decât combinația propofol cu ketamină.

Pe de altă parte, Siamak Y. et.al. [232] într-un studiu pilot a comparat efectele hemodinamice ale propofolului cu cele ale tiopentalului pentru sedarea pacienților cu leziuni cerebrale acute care se pregătesc pentru intervenții neurochirurgicale. În acest studiu propofolul s-a administrat în doze de 0,5 mg/kg urmat de 20,0 mkg/kg/min, iar tiopentalul s-a administrat în doză de 2,0 mg/kg urmat de 2,0 mg/kg/h. Nu s-au găsit diferențe statistice semnificative în ceea ce privește modificările TAs, TAd, TAM și FCC între grupe. Yunus O. et. al. [233], au studiat eficacitatea și siguranța sedării cu tiopental pentru realizarea rezonanței magnetice la un lot pediatric (vârsta $4,7 \pm 3,0$ ani, ASA I - II) care a inclus 300 subiecți. Tiopentalul a fost administrat în doze de 3,0 mg/kg urmat de 1,0 mg/kg pentru a atinge un scor Ramsay = 4. În acest studiu nu s-a înregistrat nici un fenomen hemodinamic advers, care ar fi impus spitalizarea neprogramată a copiilor. FCC până la sedare, 5 minute și 10 minute după administrarea tiopentalului nu s-a modificat semnificativ: $101 \pm 12,5$ vs $100 \pm 12,4$ vs $100 \pm 12,2$ contracții/min. Alt studiu clinic a studiat efectele hemodinamice ale propofolului vs tiopental administrat pentru terapia electroconvulsivă. Acest studiu clinic a inclus 100 pacienți, cu vârsta medie $31,3 \pm 8,57$, care aleator au fost sedați cu tiopental 2,0 mg/kg sau propofol 1,0 - 1,5 mg/kg. În lotul care a beneficiat de sedare cu propofol, valorile medii ale TAs, TAd, TAM și FCC la 3 minute și 5 minute după administrare au fost mai joase comparativ cu valorile înregistrate în grupul sedat cu tiopental, iar diferența a fost statistic semnificativă [234].

O remarcă importantă care reiese din studiile prezentate mai sus este că administrarea propofolului, chiar în doze sedative (deci mai mici decât cele administrate în studiul curent) s-a asociat cu o incidență mai mare a bradicardiei sinusale și hipotensiunii arteriale, decât atunci când s-a administrat midazolam sau tiopental. Această legătură este prezentă și în acest studiu, așa cum cei mai mulți pacienți cu hipotensiune arterială și bradicardie sinusală au fost înregistrați în lotul la care pentru inducția anesteziei generale s-a administrat propofol combinat cu fentanyl.

Câteva studii clinice au evaluat modificările hemodinamice după inducția anesteziei generale cu midazolam. Choi Y. et al. [237] a analizat modificările TA după administrarea midazolamului 2,0 - 4,0 mg pentru a asigura intubația endotraheală în unitatea de urgențe medicale. Autorii au descris o reducere cu 10,0% a TAs, iar 19,5% din pacienți au prezentat hipotensiune arterială. Pacienții cu vârsta peste 70 ani au fost mai predispuși spre hipotensiune în acest studiu clinic. În alt studiu clinic Han D. et al. [238] a demonstrat că combinația între midazolam (0,2 mg/kg) cu sufentanyl (1,0 mkg/kg) este o metodă sigură din punct de vedere hemodinamic pentru inducția anesteziei generale în chirurgia cardiacă pediatrică. Chiar dacă după intubația endotraheală s-a constatat reducerea FCC, această combinație a fost mai favorabilă hemodinamic atunci când s-a comparat cu sevofluranul.

În studiul curent la fel, în lotul la care inducția anesteziei generale s-a realizat cu midazolam combinat cu fentanyl s-a observat o reducere semnificativă a TAd (27,8%), deși pacienții au fost prehidratați cu 10,0 ml/kg cristaloizi. Bradicardia sinusală a fost înregistrată ECG Holter la 44,7%, iar FCC după administrarea midazolamului și fentanylului s-a redus cu 18,0%, totuși cei mai mulți pacienți din eșantion (53,2%) au avut FCC normală.

Administrarea propofolului ca agent unic sau în combinație cu alți agenți de inducție se asociază cu modificări hemodinamice. Chidambaran V. et al. [239] au evaluat efectele hemodinamice ale anesteziei totale intravenoase cu propofol și fentanyl pe un grup de pacienți obezi cu vârsta 9 - 18 ani în timpul intervențiilor laparoscopice. În acest studiu clinic, propofolul a fost administrat în doză 1000,0 μg/kg/min combinat cu fentanyl 50,0 – 100,0 μg. La toți pacienții s-au înregistrat modificări hemodinamice, astfel că valorile TAs, TAd și TAM s-au redus cu mai mult de 20,0% față de valorile inițiale. Alt studiu clinic prospectiv randomizat în care autorii și-au propus să evalueze și să compare efectele hemodinamice ale inducției cu ketamină combinată cu propofol și cu propofol în timpul inserției măștii laringiene la un grup pediatric (vârsta de la 2 până la 15 ani, ASA I - II) în timpul intervențiilor chirurgicale programate, a demonstrat instabilitatea hemodinamică după administrarea propofolului [240]. În acest studiu clinic s-a constatat reducerea semnificativă a TAs, TAd și TAM în lotul pacienților care au beneficiat de inducția anesteziei generale cu propofol (3,5 mg/kg), iar diferența a fost statistic semnificativă când s-a comparat cu valorile TAs, TAd și TAM în grupul pacienților la care inducția s-a realizat cu ketamină combinată cu propofol.

Soleimani A. et al. [241] au demonstrat că, inducția anesteziei generale la pacienții cu disfuncție ventriculară stângă cu diazepam sau etomidat este mai sigură decât inducția cu propofol. În acest studiu clinic prospectiv randomizat inducția anesteziei generale cu propofol (1,5 mg/kg) după premedicația cu fentanyl (2,0 μg/kg) a redus valorile TAs, TAd și TAM, iar reducerea a fost semnificativ mai mare decât în lotul în care inducția s-a realizat cu diazepam sau etomidat. Alt grup de autori [242] au comparat efectele hemodinamice ale propofolului cu cele ale etomidatului pentru inducția anesteziei generale în cardiocirurgie. În acest studiu clinic toți pacienții au primit fentanyl 2,0 mkg/kg, 3 minute până la inducție. Doza de propofol pentru inducție a fost de 2,0 mg/kg. S-a constatat reducerea semnificativă a valorilor TAs, TAd, TAM după inducție, după intubație și la 5 minute după intubație, iar valorile au fost semnificativ mai reduse în lotul în care s-a utilizat propofolul. Deasemenea s-a constatat reducerea semnificativă a debitului cardiac și a indexului cardiac după administrarea propofolului, iar reducerea a fost semnificativ mai mare după administrarea propofolului decât după administrarea etomidatului.

Cwanestazia Z et al. [243] au studiat efectele hemodinamice ale inducției cu propofol sau tiopental în neurochirurgie (lotul de pacienți cu vârsta 18 - 65 ani, ASA I - II). În acest studiu clinic dublu orb randomizat doza de propofol pentru inducție a fost de 2,0 mg/kg iar cea de tiopental – 4,5 mg/kg. Valorile TAs, TAd și TAM în cele două loturi au diminuat semnificativ și au fost mai reduse în lotul de pacienți la care pentru inducția anesteziei generale s-a administrat propofol. În ceea ce privește FCC, nu s-au înregistrat diferențe semnificative între loturile de studiu. Efectele deprimante cardiace ale propofolului au fost demonstrate și în studiul realizat de Hyun S. et.al [244] în care s-a studiat comparativ efectele propofolului și tiopentalului asupra contractilității ventriculului stâng la 24 pacienți în chirurgia non-cardiacă. În acest studiu clinic administrarea propofolului (2,0 mg/kg) a redus mai pronunțat contractilitatea ventriculului stâng comparativ cu tiopentalul (5,0 mg/kg). Efectul deprimant asupra ventriculului stâng după administrarea propofolului s-a reflectat în valori mai reduse a TAs 3 minute după inducție (99,0 (91,0 – 110,0 mmHg) comparativ cu valorile acesteia 117,0 (106,0 – 136,8 mmHg) ($p=0,0016$) după administrarea tiopentalului.

După intubația endotraheală în toate eșantioanele de studiu a fost prezent un raport LFun/HFun $> 3,0$, ceea ce indică prezența tonusului cardiac simpatic sporit. Cel mai mare raport LFun/HFun s-a înregistrat în eșantionul la care inducția s-a realizat cu tiopental și fentanyl (LFun/HFun = 8,1) versus LFun/HFun = 3,7 în eșantionul unde inducția s-a realizat cu propofol și fentanyl sau cu midazolam și fentanyl ($p = 0,0001$) (Tab. 4.1.).

Indicele tonusului cardiac simpatic (LFun) în etapa T4 cel mai mult a crescut în eșantionul în care s-a administrat midazolam și fentanyl (cu 27,4%) urmat de lotul în care s-a administrat tiopental și fentanyl (cu 9,3%). În lotul în care s-a administrat propofol și fentanyl după intubația endotraheală, LFun nu s-a modificat statistic semnificativ constatându-se o diminuare cu 4,6%.

Parametrul tonusului cardiac vegetativ parasimpatic - HFun s-a diminuat semnificativ după intubația endotraheală în loturile în care s-a administrat tiopental cu fentanyl (cu 23,7%) și în cel în care s-a administrat midazolam cu fentanyl (cu 41,3%). În lotul care a beneficiat de inducția anesteziei generale cu propofol și fentanyl după administrarea miorelaxantului și intubația endotraheală, HFun s-a majorat cu 15,6% comparativ cu etapa T3, însă ascensiunea este ne semnificativă statistic (Tab. 4.1.). În lotul în care s-a administrat propofol cu fentanyl după intubația endotraheală s-a constatat la ECG Holter creșterea semnificativă a duratei intervalului RRmax, ceea ce indică prezența unui efect cardiac dromotrop și cronotrop negativ.

După intubația endotraheală eșantioanele s-au modificat în funcție de frecvența evenimentelor hemodinamice. Astfel cei mai mulți pacienți cu tahicardie sinusală, hipertensiune

arterială și aritmii cardiace ectopice la ECG Holter s-au înregistrat în eșantioanele la care s-a administrat tiopental și fentanyl sau midazolam cu fentanyl (Fig. 4.1., Fig. 4.2.). Acest fapt poate fi explicat prin prezența unui efect cardiac simpaticomimetic și vagolitic semnificativ la pacienții acestor eșantioane în etapa T4. În eșantionul la care inducția s-a realizat cu propofol și fentanyl cei mai mulți pacienți după administrarea miorelaxantului și IET au făcut bradicardie sinusală. Trebuie de remarcat faptul că și cei mai mulți pacienți cu hipotensiune arterială în etapa T4 au fost înregistrați tot în acest eșantion. Raportul LFun/HFun de 4,1 după IET în eșantionul la care s-a administrat propofol cu fentanyl indică prezența simpaticotoniei cardiace, și nu s-a constatat o creștere semnificativă comparativ cu etapa precedentă. În acest eșantion însă analiza ECG Holter indică o creștere statistic semnificativă a intervalului RRmax, astfel că în această etapă efectul cardiac cronotrop și dromotrop negativ se amplifică. Acest fenomen poate explica frecvența mare a bradicardiei sinusale și a hipotensiunii arteriale după intubația endotraheală când inducția anesteziei generale se realizează cu propofol combinat cu fentanyl, deși se constată tonus cardiac simpatic sporit. Pe de altă parte, în eșantionul la care s-a administrat propofol combinat cu fentanyl după intubația endotraheală analiza ECG Holter a evidențiat prezența aritmiilor cardiace ectopice doar la 5 pacienți, vs 19 pacienți în lotul la care s-a administrat tiopental cu fentanyl, vs 16 pacienți din lotul la care s-a administrat midazolam cu fentanyl. Astfel, efectul cardiac cronotrop și dromotrop negativ după administrarea propofolului combinat cu fentanyl și persistența acestuia după laringoscopie și intubația endotraheală, ar putea fi privit drept un mecanism de protecție antiaritmică.

4.1. Sinteza capitolului 4

Administrarea agenților de inducție din clasa barbituricelor, benzodiazepinelor și opioidelor deprimă marcat VRC. Preanestezic toate eșantioanele au fost comparabile cu referire la valoarea TP, LFun, HFun și a raportului LFun/HFun. În toate grupele de studiu valoarea preanestezică a raportului LFun/HFun a indicat prezența simpaticotoniei cardiace. Valorile VRC și a parametrilor care indică tonusul cardiac vegetativ nu s-au modificat semnificativ nici după premedicația cu fentanyl. Modificări statistic semnificative s-au înregistrat după administrarea intravenoasă a tiopentalului, midazolamului sau propofolului, astfel că în toate grupele de studiu VRC s-a redus semnificativ. Cea mai marcantă reducere a VRC s-a constatat în grupul la care inducția anesteziei generale s-a realizat cu tiopental și fentanyl, unde TP a VRC s-a redus cu 87.0% (vs. 74,3% în grupul în care s-a administrat midazolam; vs 70,4% în grupul în care s-a administrat propofol).

Efectele propofolului, midazolamului și tiopentalului asupra tonusului cardiac simpatic și parasimpatic sunt diferite. După inducția intravenoasă cu tiopental sau propofol se instalează simpaticotonia cardiacă. Totuși, tonusul cardiac simpatic este mai sporit în grupul la care s-a realizat inducția cu tiopental, unde raportul LFun/HFun a crescut cu 45,5% vs o ascensiune de 30,8% în grupul în care inducția s-a realizat cu propofol, deși diferență statistic semnificativă între grupe nu s-a înregistrat. Merită de remarcat faptul că, inducția anesteziei generale cu propofol instalează simpaticotonia cardiacă exclusiv prin un efect vagolitic nu și simpaticomimetic, în timp ce inducția anesteziei generale cu tiopental și fentanyl instalează simpaticotonia cardiacă printr-un efect simpaticomimetic și vagolitic. Ambii agenți de inducție posedă un marcat efect vagolitic, iar valoarea HFun în etapa T3 în ambele eșantioane este fără diferență statistic semnificativă. În eșantionul în care inducția anesteziei generale s-a realizat cu midazolam în etapa T3 s-a constatat prezența eutoniei cardiace. Agentul de inducție are un marcat efect simpaticolitic și parasimpaticomimetic, efecte total diferite de cele ale propofolului și tiopentalului.

În toate eșantioanele pe parcursul inducției anesteziei generale s-a observat modificarea valorilor TAs, TAd, TAM, FCC și frecvența aritmiilor cardiace din focar ectopic. Preanestezic, cei mai mulți pacienți din fiecare eșantion au prezentat FCC în limitele normei și tensiune arterială normală. După administrarea fentanylului pentru premedicație nu s-au înregistrat modificări majore a valorilor TAs, TAd, TAM și FCC nici într-un eșantion. Deasemenea nu au fost diferențe statistic semnificative între eșantioane.

În etapa T3 au survenit cele mai majore modificări a TAs, TAd, TAM și FCC. TAs, TAd, și TAM s-au micșorat în toate eșantioanele. Cea mai mare descreștere a TAs, TAd și TAM cu 25,5%, 35,5% și 30,5 respectiv s-a constatat după administrarea propofolului. Această reducere este statistic semnificativă față de diminuarea TAs, TAd și TAM după administrarea tiopentalului sau midazolamului

În etapa T3 s-au înregistrat la ECG Holter modificări a FCC și frecvența aritmiilor cardiace ectopice. În grupul în care s-a administrat midazolam sau propofol, FCC s-a redus cu 18,0% și 15,7% respectiv, în timp ce în lotul în care s-a administrat tiopental FCC a sporit cu 8,0%. Cei mai mulți pacienți cu tahicardie sinusală s-au înregistrat în lotul în care s-a administrat tiopental, iar cei mai mulți pacienți cu bradicardie sinusală au fost în lotul în care s-a administrat propofol. Trebuie de remarcat că, nu s-a constatat nici un caz de tahicardie sinusală în lotul în care s-a administrat midazolam. Efectul bradicardizant în timpul inducției cu midazolam poate fi explicat prin mecanismul vagotonic și simpaticolitic dar și prin inhibarea reflexului cardiac baroreceptor, iar efectul tahicardizant în timpul inducției cu tiopental se explică prin mecanismul

simpaticomimetic și vagolitic, dar și prin activarea reflexului baroreceptor cardiac. Cei mai mulți pacienți la care la ECG Holter s-a depistat aritmii cardiace ectopice au fost în eșantioanele în care s-a administrat tiopental ($n = 8$) și midazolam ($n = 7$) și nu s-a înregistrat nici un episod de aritmie cardiacă ectopică în lotul în care s-a administrat propofol.

După intubația endotraheală în toate eșantioanele de studiu a fost prezent un raport $LFun/HFun > 3,0$, ceea ce indică prezența tonusului cardiac simpatic sporit. Cel mai mare raport $LFun/HFun$ s-a înregistrat în eșantionul la care inducția s-a realizat cu tiopental ($LFun/HFun = 8,1$) versus $LFun/HFun = 3,7$ în eșantionul unde inducția s-a realizat cu propofol sau cu midazolam. Indicele tonusului cardiac simpatic ($LFun$) în etapa T4 cel mai mult a crescut în eșantionul în care s-a administrat midazolam (cu 27,4%) urmat de lotul în care s-a administrat tiopental (cu 9,3%). În lotul în care s-a administrat propofol după intubația endotraheală, $LFun$ nu s-a modificat statistic semnificativ constatându-se o diminuare cu 4,6%. După intubația endotraheală eșantioanele s-au modificat în funcție de frecvența evenimentelor hemodinamice. Astfel cei mai mulți pacienți cu tahicardie sinusală, hipertensiune arterială și aritmii cardiace ectopice la ECG Holter s-au înregistrat în eșantioanele la care s-a administrat tiopental sau midazolam. Acest fapt poate fi explicat prin prezența unui efect cardiac simpaticomimetic și vagolitic semnificativ la pacienții acestor eșantioane în etapa T4. În eșantionul la care inducția s-a realizat cu propofol, cei mai mulți pacienți după administrarea miorelaxantului și IET au făcut bradicardie sinusală.

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 simpatic, 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 (Anexa 3, Anexa 4, Anexa 5, Anexa 6, Anexa 7, Anexa 8).

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 insulinorezistență, boală cronică renală, boli cronice respiratorii cu hipoxie, sindrom metabolic, apnee obstructivă de somn, pre-eclampsie, depresie, colita ulcerativă, hipertiroidism, boala sau sindromul Cushing, feoromocitom) 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.

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 Debaquey 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. KINGMA, J.G., SIMARD, D., ROULEAU, J.R.. Influence of cardiac nerve status on cardiovascular regulation and cardioprotection. In: *World J Cardiol.* 2017; 9 (6): pp. 508 – 520. ISSN: 1949-8462.
18. SALMAN, I.M. Major Autonomic Neuroregulatory Pathways Underlying Short- and Long-Term Control of Cardiovascular Function. In: *Current hypertension reports.* 2016; 18 (3): pp. 18. ISSN: 15343111
19. CASÁNS-TORMO, I., JIMÉNEZ-HEFFERNAN, A., PUBUL-NÚÑEZ, V., RUANO-PÉREZ, R. Cardiac sympathetic innervation scintigraphy with 123I-meta-iodobenzylguanidine. Basis, protocols and clinical applications in Cardiology. In: *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol.* 2019; 38 (4): pp. 262 – 271. ISSN: 2253-8070
20. PIANCA, N., DI BONA, A., LAZZERI, E., et. al. Cardiac sympathetic innervation network shapes the myocardium by locally controlling cardiomyocyte size through the cellular proteolytic machinery. In: *J Physiol.* 2019; 597 (14): pp. 3639 – 3656. ISSN: 1469-7793
21. HUANG, W.A., BOYLE, N.G., VASEGHI, M. Cardiac Innervation and the Autonomic Nervous System in Sudden Cardiac Death. In: *Card Electrophysiol Clin.* 2017; 9 (4): pp. 665 – 679. ISSN: 1877-9182
22. MANCIA, G., GRASSI, G. The autonomic nervous system and hypertension. In: *Circulation research.* 2014; 114 (11):pp. 1804 – 14. ISSN: 1524-4571
23. GRASSI, G., RAM, V.S. Evidence for a critical role of the sympathetic nervous system in hypertension. In: *Journal of the American Society of Hypertension: JASH.* 2016; 10 (5): pp. 457 –66. ISSN: 1878-7436
24. KISHI, T. Heart failure as an autonomic nervous system dysfunction. In: *J Cardiol* 2012; 59: pp. 117 – 122. ISSN. 1949-8462

25. KALLA, M., HERRING, N., PATERSON, D.J. Cardiac sympatho-vagal balance and ventricular arrhythmia. In: *Autonomic neuroscience: basic & clinical*. 2016; 199: pp. 29 – 37. ISSN: 1872-7484
26. GRASSI, G., SERAVALLE, G., MANCIA, G. Sympathetic activation in cardiovascular disease: evidence, clinical impact and therapeutic implications. In: *European journal of clinical investigation*. 2015; 45 (12): pp. 1367 – 75. ISSN: 1365-2362
27. FLORAS, J.S., PONIKOWSKI, P. The sympathetic/parasympathetic imbalance in heart failure with reduced ejection fraction. In: *European heart journal*. 2015; 36 (30): pp. 1974 – 82b. ISSN 1522-9645
28. CAPILUPI, M.J., KERATH, S.M., BECKER, L.B. Vagus Nerve Stimulation and the Cardiovascular System. In: *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2019; 20. pii: a034173. ISSN: 2157-1422.
29. WANG, Y., PO, S.S., SCHERLAG, B.J., et al. The role of low-level vagus nerve stimulation in cardiac therapy. In: *Expert Rev Med Devices*. 2019; 16 (8):pp. 675 - 682. ISSN: 1744-8328
30. COOTE, J.H.,. Myths and realities of the cardiac vagus. In: *J. Physiol*. 2013; 591 (17): pp. 4073 - 85. ISSN: 1469-7793
31. BRACK, K.E., COOTE, J.H. Vagus nerve stimulation protects against ventricular fibrillation independent of muscarinic receptor activation. In: *Cardiovasc. Res*. 2011. 91 (3), pp. 437 – 446. ISSN: 1755-3245
32. IQBAL B, CURRIE G, KIAT H. Regional Cardiac Sympathetic Nervous System Evaluation Using 123I-mIBG SPECT in Patients with Heart Failure. In: *J Med Imaging Radiat Sci*. 2018; 49 (4): pp. 397 – 405. ISSN: 1939-8654
33. SHERWOOD A, HILL LK, BLUMENTHAL JA, JOHNSON KS, HINDERLITER AL. Race and sex differences in cardiovascular alpha-adrenergic and beta-adrenergic receptor responsiveness in men and women with high blood pressure. In: *Journal of hypertension*. 2017; 35 (5): pp. 975 – 81. ISSN: 1473-5598
34. YANG X, ZHANG L, LIU H, SHAO Y, ZHANG S. Cardiac Sympathetic Denervation Suppresses Atrial Fibrillation and Blood Pressure in a Chronic Intermittent Hypoxia Rat Model of Obstructive Sleep Apnea. In: *J Am Heart Assoc*. 2019;8 (4): e010254. ISSN: 2047-9980
35. VASEGHI, M., GIMA, J., KANAAN, C., AJIJOLA, O.A., MARMUREANU, A., MAHAJAN, A., SHIVKUMAR, K. Cardiac sympathetic denervation in patients with refractory ventricular arrhythmias or electrical storm: intermediate and long-term follow-up. In: *Heart Rhythm*. 2014 11, pp. 360–366. ISSN: 1547-5271

36. WEVER-PINZON O, FANG JC. Characterization of Sympathetic Innervation in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. In: *J Card Fail.* 2019; 25 (4): pp. 314 - 315. ISSN: 1532-8414
37. TAGGART P, CRITCHLEY H, VAN DUIJVENDODEN S, LAMBIASE PD. Significance of neuro-cardiac control mechanisms governed by higher regions of the brain. In: *Autonomic neuroscience : basic & clinical.* 2016; 199: pp. 54 – 65. ISSN: 1872-7484
38. SIDORENKO L., DIAZ-RAMIREZ I., VOVC V., BAUMANN G. Fundamental aspects of cardiovascular regulation in predisposition to atrial fibrillation. În: *The Moldovan Medical Journal.* 2018; 61 (4): pp. 42 - 45. ISSN: 2537-6381
39. TSE, H., TURNER, S., SANDERS, P., OKUYAMA, Y., FUJII, K., CHEUNG, C., RUSSO, M., GREEN, M.D.S., YIU, K., CHEN, P., SHUTO, C., LAU, E.O.Y., SIU, C. Thoracic spinal cord stimulation for heart failure as a restorative treatment (SCS heart study): first-in-man experience. In: *Heart Rhythm.* 2015; 12, pp. 588–595. ISSN: 1547-5271
40. WANG, S., ZHOU, X., HUANG, B., WANG, Z., ZHOU, L., CHEN, M., YU, L., JIANG, H.,. Spinal cord stimulation suppresses atrial fibrillation by inhibiting autonomic remodeling. In: *Heart Rhythm.* 2016; 13, pp. 274–281. ISSN: 1547-5271
41. OHIRA H, MATSUNAGA M, OSUMI T, FUKUYAMA S, SHINODA J, YAMADA J, GIDRON Y. Vagal nerve activity as a moderator of brain-immune relationships. In: *Journal of neuroimmunology.* 2013; 15: pp. 28 – 36. ISSN: 0165-5728
42. PARATI G, CASTIGLIONI P, FAINI A, DI RIENZO M, MANCIA G, BARBIERI R, SAUL JP. Closed-Loop Cardiovascular Interactions and the Baroreflex Cardiac Arm: Modulations Over the 24 h and the Effect of Hypertension. In: *Front Physiol.* 2019; 10: p. 477. ISSN: 1664-042X
43. SOLARO N, MALACARNE M, PAGANI M, LUCINI D. Cardiac Baroreflex, HRV, and Statistics: An Interdisciplinary Approach in Hypertension. In: *Front Physiol.* 2019; 30: p. 478. ISSN 1664-042X
44. WAKE E, BRACK K. Characterization of the intrinsic cardiac nervous system. In: *Auton Neurosci.* 2016;199: pp.3 - 16. ISSN: 1872-7484
45. ROMANCIUC, Lilia; REVENCO, Ninel. Variabilitatea ritmului cardiac ca marker de reglare vegetativă . In: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale.* 2012, nr. 4(36), pp. 232-235. ISSN 1857-0011.
46. GROSU, Victoria. Evaluarea indicilor variabilității ritmului cardiac în disfuncțiile cronice ale miocardului la copii și adolescenți. In: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științele vieții.* 2013, nr. 3(321), pp. 18-30. ISSN 1857-064X.

47. LOZOVANU, Svetlana; MOLDOVANU, Ion; VOVC, Victor; BEȘLEAGA, Tudor; GANENCO, Andrei. Heart rate variability in people with borderline type personality. In: *Moldovan Medical Journal*. 2020, nr. 1(63), pp. 33-38. ISSN 2537-6373.
48. BEȘLEAGA, Tudor; VOVC, Victor; LOZOVANU, Svetlana; GANENCO, Andrei. Autonomic and analgesic effects of slow deep breathing. In: *Cercetarea în biomedicină și sănătate: calitate, excelență și performanță*. 20-22 octombrie 2021, Chișinău. Chișinău, Republica Moldova: 2021, p. 31. ISBN 978-9975-82-223-7
49. SIDORENKO, Ludmila; DIAZ-RAMIREZ, Ivan; VOVC, Victor; BAUMANN, Gert. New approach to heart rate variability analysis based on cardiophysiological biomarkers. In: *Moldovan Medical Journal*. 2018, nr. 3(61), pp. 39-46. ISSN 2537-6373.
50. BRACK, K.E., The heart's 'little brain' controlling cardiac function in the rabbit. In: *Exp. Physiol*. 2015. 100 (4), pp.348–353
51. ARMOUR, J.A. Potential clinical relevance of the “little brain” on the mammalian heart. In: *Exp.Physiol*. 2008; 93: pp.165–176. ISSN: 0958-0670
52. BEAUMONT, E., SALAVATIAN, S., SOUTHERLAND, E.M., VINET, A., JACQUEMET, V., ARMOUR, J.A., ARDELL, J.L. Network interactions within the canine intrinsic cardiac nervous system: implications for reflex control of regional cardiac function. In: *J. Physiol*. 2013; 591: pp. 4515 – 4533. ISSN: 1469-7793
53. LEE SR, CHO Y, CHA MJ, CHOI EK, SEO JW, OH S. Atrial Innervation Patterns of Intrinsic Cardiac Autonomic Nerves. In: *J Korean Med Sci*. 2018; 27:e253. ISSN: 15986357
54. SABURKINA, I., GUKAUSKIENE, L., RYSEVAITE, K., BRACK, K.E., PAUZA, A.G., PAUZIENE, N., PAUZA, D.H. Morphological pattern of intrinsic nerve plexus distributed on the rabbit heart and interatrial septum. In: *J. Anat*. 2014; 224: pp. 583 – 593. ISSN: 1469-7580
55. CHANG, H.Y., LO, L.W., LIN, Y.J., LEE, S.H., CHIOU, C.W., CHEN, S.A. Relationship between intrinsic cardiac autonomic ganglionated plexi and the atrial fibrillation nest. In: *Circ*. 2014; 78: pp. 922 – 928. ISSN : 1347-4820
56. HARDWICK, J.C., RYAN, S.E., BEAUMONT, E., ARDELL, J.L., SOUTHERLAND, E.M. Dynamic remodeling of the guinea pig intrinsic cardiac plexus induced by chronic myocardial infarction. In: *Auton. Neurosci*. 2014; 181: pp. 4 – 12. ISSN: 1872-7484
57. STYCZKIEWICZ K, SPADACINI G, TRITTO M, PEREGO GB, FACCHINI M, BILO G, KAWECKA-JASZCZ K, CZARNECKA D, MALFATTO G, PARATI G. Cardiac autonomic regulation in patients undergoing pulmonary vein isolation for atrial fibrillation. In: *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2019; 20(5): pp. 297 - 305. ISSN: 1558-2035

58. LI, L., HATCHER, J.T., HOOVER, D.B., GU, H., WURSTER, R.D., CHENG, Z. Distribution and morphology of calcitonin gene-related peptide and substance P immunoreactive axons in the whole-mount atria of mice. In: *Auton. Neurosci.* 2014; 181, pp. 37 – 48. ISSN: 1872-7484
59. CHOI, E.K., CHEN, P.S. Is the atrial neural plexis a therapeutic target in atrial fibrillation? In: *Methodist Debaquey Cardiovasc. J.* 2015; 11 (2): pp. 82 – 86. ISSN 1947-6108
60. WINTER, J., TANKO, A.S., BRACK, K.E., COOTE, J.H., NG, G.A. Differential cardiac responses to unilateral sympathetic nerve stimulation in the isolated innervated rabbit heart. In: *Auton. Neurosci.* 2012; 2012166, pp. 4 – 14. ISSN: 1872-7484
61. ZARZOSO, M., RYSEVAITE, K., MILSTEIN, M.L., CALVO, C.J., KEAN, A.C., ATIENZA, F., PAUZA, D.H., JALIFE, J., NOUJAIM, S.F. Nerves projecting from the intrinsic cardiac ganglia of the pulmonary veins modulate sinoatrial node pacemaker function. In: *Cardiovasc. Res.* 2013; 99: pp. 566 – 575. ISSN: 1755-3245
62. JAÉN-AGUILA F, ROA-CHAMORRO R, RAMOS-MAQUEDA J, LÓPEZ-ESPADA C, RODRÍGUEZ-MACÍAS MI, MEDIAVILLA-GARCÍA JD. Baroreflex activation therapy: One more step in the treatment of resistant arterial hypertension and chronic heart failure. In: *Hipertens Riesgo Vasc.* 2019; 36(3): pp.162 - 164. ISSN: 1889-1837
63. GERLACH DA, MANUEL J, HOFF A, KRONSBELN H, HOFFMANN F, HEUSSER K, EHMKE H, DIEDRICH A, JORDAN J, TANK J, BEISSNER F. Novel Approach to Elucidate Human Baroreflex Regulation at the Vagal and Sympathetic Function in Neuropathic Postural Tachycardia Syndrome. In: *Hypertension.* 2019; 73(5): pp. 1087-1096. ISSN: 1524-4563
64. WAKEHAM DJ, LORD RN, TALBOT JS, LODGE FM, CURRY BA, DAWKINS TG, SIMPSON LL, SHAVE RE, PUGH CJA, MOORE JP. Upward resetting of the vascular sympathetic baroreflex in middle-aged male runners. In: *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2019; 317(1): pp. H181-H189. ISSN: 1522-1539
65. XING-SHENG Y, YONG-ZHI L, JIE-XIN L, YU-QING G, ZHANG-HUANG C, CHONG-FA Z, ZHI-ZHONG T, SHU-ZHENG L. Genetic influence on baroreflex sensitivity in normotensive young men. In: *Am J Hypertens.* 2010; 23(6): pp. 655 – 9. ISSN: 1941-7225
66. ICTOR RG. Carotid baroreflex activation therapy for resistant hypertension. In: *Nature reviews Cardiology.* 2015; 12(8): pp. 451 – 63. ISSN: 1759-5010
67. LIAO, K., YU, L., ZHOU, X., SAREN, G., WANG, S., WANG, Z., HUANG, B., YANG, K., JIANG, H. Low-level baroreceptor stimulation suppresses atrial fibrillation by inhibiting

- ganglionated plexus activity. In: *Can J Cardiol*. 2015; 31 (6): pp. 767 – 774. ISSN 0828-282X.
68. MCDONELL KE, SHIBAO CA, CLAASSEN DO. Clinical Relevance of Orthostatic Hypotension in Neurodegenerative Disease. In: *Current neurology and neuroscience reports*. 2015; 15(12): p. 78. ISSN: 1534-6293
 69. XIN W, LIN Z, MI S. Orthostatic hypotension and mortality risk: a meta-analysis of cohort studies. In: *Heart*. 2014; 100(5): pp. 406 – 13. ISSN: 1468-201X
 70. FONKOUÉ IT, LE NA, KANKAM ML, DACOSTA D, JONES TN, MARVAR PJ, PARK J. Sympathoexcitation and impaired arterial baroreflex sensitivity are linked to vascular inflammation in individuals with elevated resting blood pressure. In: *Physiol Rep*. 2019; 7(7): e14057. ISSN: 2051-817X
 71. KAZIMIERSKA A, PLACEK MM, URYGA A, WACHEL P, BURZYŃSKA M, KASPROWICZ M. Assessment of Baroreflex Sensitivity Using Time-Frequency Analysis during Postural Change and Hypercapnia. In: *Comput Math Methods Med*. 2019; 3: 4875231. ISSN: 1748670X
 72. ALVAREZ ZURRO C, PLANAS ROCA A, ALDAY MUNOZ E, et al. High levels of preoperative and postoperative N terminal B-type natriuretic propeptide influence mortality and cardiovascular complications after noncardiac surgery: a prospective cohort study. In: *Eur J Anaesthesiol* 2016; 33: pp. 444 – 449. ISSN: 1365-2346 .
 73. MCCRATY R, SHAFFER F. Heart Rate Variability: New Perspectives on Physiological Mechanisms, Assessment of Self-regulatory Capacity, and Health risk. In: *Glob Adv Health Med*. 2015; 4(1): pp. 46 - 61. ISSN 2434-9194
 74. WÖLK C, VELDEN M. Revision of the baroreceptor hypothesis on the basis of the new cardiac cycle effect. In: *Psychobiology*. 2014; 28 (8): pp3. 71 – 79. ISSN: 1098-2302
 75. HAUSENLOY DJ, BØTKER HE, FERDINANDY P, HEUSCH G, NG GA, REDINGTON A, GARCIA-DORADO D. Cardiac innervation in acute myocardial ischaemia/reperfusion injury and cardioprotection. In: *Cardiovasc Res*. 2019;115(7): pp. 1167 - 1177. ISSN: 1755-3245
 76. RITTER O, ISACCO L, RAKOBOWCHUK M, TORDI N, LAROCHE D, BOUHADDI M, DEGANO B, MOUROT L. Cardiorespiratory and Autonomic Nervous System Responses to Prolonged Eccentric Cycling. In: *Int J Sports Med*. 2019;40(7): pp. 453 - 461. ISSN: 0172-4622

77. DIMITROPOULOS G., TAHRATI A., STEVENS M., Cardiac autonomic neuropathy in patients with diabetes mellitus. In: *World J Diabetes*. 2014; 5(1): pp. 17 - 39. ISSN: 1948-9358
78. PADMANABHAN S, CAULFIELD M, DOMINICZAK AF. Genetic and molecular aspects of hypertension. In: *Circ Res*. 2015; 116(6): pp. 937 – 959. ISSN: 1524-4571
79. BALCIO GLU AS, MÜDERRISO GLU H. Diabetes and cardiac autonomic neuropathy: clinical manifestations, cardiovascular consequences, diagnosis and treatment. In: *World J Diabetes*. 2015; 6: pp. 80 – 91. ISSN: 1948-9358
80. SPALLONE V, BELLAVERE F, SCIONTI L, et al. Recommendations for the use of cardiovascular tests in diagnosing diabetic autonomic neuropathy. In: *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2011; 21: pp. 69 – 78. ISSN: 0939-4753
81. KEET SW, BULTE CS, SIVANATHAN A, et al. Cardiovascular autonomic function testing under non-standardised and standardised conditions in cardiovascular patients with type-2 diabetes mellitus. In: *Anaesthesia*. 2014; 69: pp. 476 – 483. ISSN:1365-2044
82. STANIERI A, ABAWAJY J, KELEREV A, et al. An approach for Ewing test selection to support the clinical assessment of cardiac autonomic neuropathy. In: *Artif Intell Med*. 2013; 58: pp. 185 – 193. ISSN: 18732860
83. KUN LIN MM., LILING WEI MB, ZHIHUA HUANG MB., QIONG ZENG, MM Combination of Ewing test, heart rate variability, and heart rate turbulence analysis for early diagnosis of diabetic cardiac autonomic neuropathy. In: *Medicine (Baltimore)*. 2017; 96(45): e8296. ISSN: 0025-7974.
84. METELKA R. Heart rate variability: current diagnosis of the cardiac autonomic neuropathy. A review. In: *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*. 2014; 158: pp. 327 – 338. ISSN: 1213-8118
85. YANMEI, L., JUAN, S., XIANHUI, Z., QINQUAN, S., SHUAI, S., BAOPENG, T. Atrial fibrillation electrical remodelling via ablation of the epicardial neural networks and suprathreshold stimulation of vagosympathetic nerve. In: *Med. Sci. Monit*. 2015; 21: pp. 82 – 89. ISSN: 1643-3750
86. ZHANG K, DEACON DC, RAO F, SCHORK AJ, FUNG MM, WAALEN J, SCHORK NJ, NIEVERGELT CM, CHI NC, O'CONNOR DT. Human heart rate: heritability of resting and stress values in twin pairs, and influence of genetic variation in the adrenergic pathway at a microribonucleic acid (microRNA) motif in the 3'-UTR of cytochrome b561. In: *J Am Coll Cardiol*. 2014; 63(4): pp. 358 – 68. ISSN: 1558-3597

87. GAO Y, LIN Y, SUN K, WANG Y, CHEN J, WANG H, ZHOU X, FAN X, HUI R. Orthostatic blood pressure dysregulation and polymorphisms of beta-adrenergic receptor genes in hypertensive patients. In: *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2014; 16(3): pp. 207 – 13. ISSN: 1751-7176
88. JOYCE D, BARRETT M. State of the science: heart rate variability in health and disease. In: *BMJ Support Palliat Care*. 2019;9 (3): pp. 274 - 276. ISSN: 2045-4368
89. RIGANELLO F, PRADA V, SODDU A, DI PERRI C, SANNITA WG. Circadian Rhythms and Measures of CNS/Autonomic Interaction. In: *Int J Environ Res Public Health*. 2019; 16 (13): 2336. ISSN: 1660-4601
90. VALDERAS MT, BOLEA J, LAGUNA P, BAILON R, VALLVERDU M. Mutual information between heart rate variability and respiration for emotion characterization. In: *Physiol Meas*. 2019; 40(8): 084001. ISSN: 1361-6579
91. REYNARD A, GEVIRTZ R, BERLOW R, BROWN M, BOUTELLE K. Heart rate variability as a marker of self-regulation. In: *Appl Psychophysiol Biofeedback*. 2011; 36 (3): pp. 209 - 15. ISSN: 1573-3270
92. SINGER DH. High heart rate variability, marker of healthy longevity. In: *Am J Cardiol*. 2010; 106 (6): p. 910. ISSN:1879-1913
93. LOMBARDI,F., STEIN,P.K. Origin of heart rate variability and turbulence: an appraisal of autonomic modulation of cardiovascular function. In: *Front. Physiol*. 2011; 2: 95.doi:10.3389/fphys.2011.00095. ISSN: 1664-042X
94. MCCRATY R, ZAYAS MA. Cardiac coherence, self-regulation, autonomic stability, and psychosocial well-being. In: *Front Psychol*. 2014; 5: p. 1090. ISSN: 1664-1078
95. CATAI AM, PASTRE CM, GODOY MF. Et al. Heart rate variability: are you using it properly? Standardisation checklist of procedures. In: *Braz J Phys Ther*. 2019; 24(2): pp. 91 – 102. ISSN: 1413-3555
96. TULPPO MP, KIVINIEMI AM, JUNTILA MJ, HUIKURI HV. Home Monitoring of Heart Rate as a Predictor of Imminent Cardiovascular Events. In: *Front Physiol*. 2019; 10: p. 341. ISSN 1664-042X
97. 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

98. **DIMITRIU, I.** Variabilitatea intervalului R-R. Posibilități de utilizare în anestezie. Revista literaturii. În: *Anale Științifice ale USMF „N. Testemițanu”*. 2011; 4: pp. 150 - 157. ISSN 1857-1719.
99. **FEGHIU, I.** Efectele expansiunii volemice izotonice preanestezice asupra indicilor hemodinamici și a răspunsului cardiac autonom. În: *Fiziologia și sănătatea*. 2012: pp. 82 - 87. ISBN 978-9975-62-323-0.
100. THOMAS BL, CLAASSEN N, BECKER P, VILJOEN M. Validity of Commonly Used Heart Rate Variability Markers of Autonomic Nervous System Function. In: *Neuropsychobiology*. 2019; 78(1): pp. 14 - 26. ISSN: 1423-0224
101. SANCHES PVW, TAYLOR EW, DURAN LM, CRUZ AL, DIAS DPM, LEITE CAC. Respiratory sinus arrhythmia is a major component of heart rate variability in undisturbed, remotely monitored rattlesnakes, *Crotalus durissus*. In: *J Exp Biol*. 2019;222 (Pt 9). jeb197954. ISSN: 1477-9145
102. PLAZA-FLORIDO A, MIGUELES JH, SACHA J, ORTEGA FB. The role of heart rate in the assessment of cardiac autonomic modulation with heart rate variability. In: *Clin Res Cardiol*. 2019; 10; 895. ISSN: 1861-0692
103. MAESTRI,R., PINNA,G.D., PORTA,A., BALOCCHI,R., SASSI,R. ,SIGNORINI,M.G., et al. Assessing nonlinear properties of heart rate variability from short-term recordings: are the measurements reliable? In: *Physiol.Meas*. 2007; 28 (9): pp. 1067 – 1077. ISSN: 1361-6579
104. KOENIG J, WILLIAMS DP, KEMP AH, THAYER JF. Vagally mediated heart rate variability in headache patients--a systematic review and meta-analysis. In: *Cephalalgia*. 2016; 36(3): pp. 265 – 78. ISSN: 1468-2982.
105. HUIKURI HV, STEIN PK. Heart rate variability in risk stratification of cardiac patients. In: *Progress in cardiovascular diseases*. 2013;56(2): pp. 153 – 9. ISSN: 1873-1740
106. OLIVEIRA JÚNIOR IG, CAMELO LV, MILL JG, et al. Job Stress and Heart Rate Variability: Findings From the ELSA-Brasil Cohort. In: *Psychosom Med*. 2019; 81(6): pp. 536 – 544. ISSN: 1534-7796
107. LÉONARD A, CLÉMENT S, KUO CD, et al. Changes in Heart Rate Variability During Heartfulness Meditation: A Power Spectral Analysis Including the Residual Spectrum. In: *Front Cardiovasc Med*. 2019; 6: p. 62. ISSN 2297-055X
108. STAMPFER HG, DIMMITT SB. Variations in circadian heart rate in psychiatric disorders: theoretical and practical implications. In: *Chronol Physiol Ther*. 2013; 3: pp. 41 - 50. ISSN: 1880-6805

109. HENRIQUES G, KEFFER S, ABRAHAMSON C, HORST SJ. Exploring the effectiveness of a computer-based heart rate variability biofeedback program in reducing anxiety in college students. In: *Appl Psychophysiol Biofeedback*. 2011; 36(2): pp. 101 - 12. ISSN: 1573-3270
110. FELBER DIETRICH D, SCHINDLER C, SCHWARTZ J, et al. Heart rate variability in an ageing population and its association with lifestyle and cardiovascular risk factors: results of the SAPALDIA study. *Europace*. 2006; 8(7): pp. 521- 529. ISSN 1532-2092
111. CHOUCOU,F.,DESSEILLES,M. Heart rate variability: a tool to explore the sleeping brain? In: *Front.Neurosci*. 2014; 8: p. 402. ISSN 1662-453X
112. VITALE JA, BONATO M, LA TORRE A, BANFI G. Heart Rate Variability in Sport Performance: Do Time of Day and Chronotype Play A Role? In: *J Clin Med*. 2019;8(5): 723. ISSN 2077-0383
113. THAYER JF, HANSEN AL, SAUS-ROSE E, JOHNSEN BH. Heart rate variability, prefrontal neural function, and cognitive performance: the neurovisceral integration perspective on self-regulation, adaptation, and health. In: *Ann Behav Med*. 2009; 37(2): pp. 141 - 53. ISSN: 1532-4796
114. MACKINNON S, GEVIRTZ R, MCCRATY R, BROWN M. Utilizing heartbeat evoked potentials to identify cardiac regulation of vagal afferents during emotion and resonant breathing. In: *Appl Psychophysiol Biofeedback*. 2013; 38(4): pp. 241 -255. ISSN: 1573-3270
115. REYES DEL PASO GA, LANGEWITZ W, MULDER LJ, VAN ROON A, DUSCHEK S. The utility of low frequency heart rate variability as an index of sympathetic cardiac tone: a review with emphasis on a reanalysis of previous studies. In: *Psychophysiology*. 2013; 50(5): pp. 477 - 487. ISSN:1469-8986
116. CHOUCOU,F., PICHOT,V., BARTHELEMY,J.C. et al. Cardiac sympathetic modulation in response to apneas/hypopneas through heart rate variability analysis. In: *PLoSONE*. 2014; 9: e86434. ISSN 1932-6203
117. PARSI A, O'LOUGHLIN D, GLAVIN M, JONES E. Prediction of Sudden Cardiac Death in Implantable Cardioverter Defibrillators: A Review and Comparative Study of Heart Rate Variability Features. In: *IEEE Rev Biomed Eng*. 2020; 13: pp. 5 – 16. ISSN: 1941-1189
118. BHATI P, MOIZ JA, NAQVI IH, HUSSAIN ME. Diagnostic performance of resting and post-exercise heart rate variability for detecting cardiac autonomic neuropathy in type 2 diabetes mellitus. In: *Auton Neurosci*. 2019; 219: pp. 53 – 65. ISSN: 1872-7484
119. STEIN PK, BARZILAY JI, CHAVES PH, MISTRETTA SQ, DOMITROVICH PP, GOTTDIENER JS et al. Novel measures of heart rate variability predict cardiovascular

- mortality in older adults independent of traditional cardiovascular risk factors: the cardiovascular health study (CHS). In: *J Cardiovasc Electrophysiol* 2008; 19: pp. 1169 – 74. ISSN: 1540-8167
120. VACHER P, FILAIRE E, MOUROT L, NICOLAS M. Stress and recovery in sports: Effects on heart rate variability, cortisol, and subjective experience. In: *Int J Psychophysiol.* 2019;143: pp. 25 – 35. ISSN: 0167-8760
 121. WANG X, DING X, SU S, LI Z, RIESE H, THAYER JF, TREIBER F, SNIEDER H. Genetic influences on heart rate variability at rest and during stress. In: *Psychophysiology.* 2009; 46(3): pp. 458 – 65. ISSN: 1469-8986
 122. PAL GK, ADITHAN C, ANANTHANARAYANAN PH, et al. Sympathovagal imbalance contributes to prehypertension status and cardiovascular risks attributed by insulin resistance, inflammation, dyslipidemia and oxidative stress in first degree relatives of type 2 diabetics. In: *PLoS One.* 2013; 8(11): e78072. ISSN 1932-6203
 123. BOYETT M, WANG Y, D'SOUZA A. Cross Talk opposing view: Heart rate variability as a measure of cardiac autonomic responsiveness is fundamentally flawed. In: *J Physiol.* 2019; 597(10): pp. 2599 – 2601. ISSN: 1469-7793
 124. BILLMAN, G.E. The LF/HF ratio does not accurately measure cardiac sympatho-vagal balance. In: *Front.Physiol.* 2013; 4: 26. ISSN: 1664-042X
 125. LI K., RÜDIGER H., ZIEMSEN T. Spectral Analysis of Heart Rate Variability: Time Window Matters. In: *Front Neurol.* 2019; 10: 545. ISSN 1664-2295
 126. HADASE M, AZUMA A, ZEN K, et al. Very low frequency power of heart rate variability is a powerful predictor of clinical prognosis in patients with congestive heart failure. In: *Circ J.* 2004; 68 (4): pp. 343 - 347. *Circ J.* ISSN : 1347-4820
 127. CILIBERTI MAP, SANTORO F, DI MARTINO LFM. Predictive value of very low frequency at spectral analysis among patients with unexplained syncope assessed by head-up tilt testing. In: *Arch Cardiovasc Dis.* 2018; 111(2): pp. 95 - 100. ISSN: 18752128
 128. LAMPERT R, BREMNER JD, SU S, et al. Decreased heart rate variability is associated with higher levels of inflammation in middle-aged men. In: *Am Heart J.* 2008; 156 (4): 759. pp. E 1 – 7. ISSN: 1097-6744
 129. CARNEY RM, FREEDLAND KE, STEIN PK, et al. Heart rate variability and markers of inflammation and coagulation in depressed patients with coronary heart disease. In: *J Psychosom Res.* 2007; 62 (4): pp. 463 - 467. ISSN: 1879-1360

130. ADELBORG K, RASMUSSEN TB, NØRRELUND H, et al. Cardiovascular Outcomes and All-cause Mortality Following Measurement of Endogenous Testosterone Levels. In: *Am J Cardiol.* 2019;123 (11): pp. 1757 – 1764. ISSN: 1879-1913
131. STAMPAS A, ZHU L, LI S. Heart rate variability in spinal cord injury: Asymptomatic orthostatic hypotension is a confounding variable. In: *Neurosci Lett.* 2019;703: pp. 213 – 218. ISSN: 0304-3940
132. MAZZEO AT, LA MONACA E, DI LEO R, VITA G, SANTAMARIA LB. Heart rate variability: a diagnostic and prognostic tool in anesthesia and intensive care. In: *Acta anaesthesiologica Scandinavica.* 2011; 55 (7): pp. 797 – 811. ISSN: 1399-6576
133. ALBARADO-IBAÑEZ A, ARROYO-CARMONA RE, SÁNCHEZ-HERNÁNDEZ R, RAMOS-ORTIZ G, FRANK A, GARCÍA-GUDIÑO D, TORRES-JÁCOME J. The Role of the Autonomic Nervous System on Cardiac Rhythm during the Evolution of Diabetes Mellitus Using Heart Rate Variability as a Biomarker. In: *J Diabetes Res.* 2019; 2019: 5157024. ISSN: 2314-6753
134. MEGJHANI M, KAFFASHI F, TERILLI K, ALKHACHROUM A, ESMAEILI B, DOYLE KW, MURTHY S, VELAZQUEZ AG, CONNOLLY ES JR, ROH DJ, AGARWAL S, LOPARO KA. Heart Rate Variability as a Biomarker of Neurocardiogenic Injury After Subarachnoid Hemorrhage. In: *Neurocrit Care.* 2020;32 (1): pp. 162 – 171. ISSN: 1556-0961
135. KIM S, ZEMON V, CAVALLO MM, RATH JF, MCCRATY R, FOLEY FW. Heart rate variability biofeedback, executive functioning and chronic brain injury. In: *Brain Inj.* 2013; 27 (2): pp. 209 – 222. ISSN: 1362-301X
136. JANSEN C, CHATTERJEE DA, THOMSEN KL, AL-KASSOU B, SAWHNEY R, JONES H, GALLEGUO-LEON A, LEHMANN J, POHLMANN A, NICKENIG G, STRASSBURG CP, ANDRIÉ R. Significant reduction in heart rate variability is a feature of acute decompensation of cirrhosis and predicts 90-day mortality. In: *Aliment Pharmacol Ther.* 2019;50 (5): pp. 568 - 579 . ISSN: 1365-2036
137. PONG JZ, FOOK-CHONG S, KOH ZX, SAMSUDIN MI, TAGAMI T, CHIEW CJ, WONG TH, HO AFW, ONG MEH, LIU N. Combining Heart Rate Variability with Disease Severity Score Variables for Mortality Risk Stratification in Septic Patients Presenting at the Emergency Department. In: *Int J Environ Res Public Health.* 2019;16 (10): 1725. ISSN 1660-4601

138. ARAB C, DIAS DP, BARBOSA RT. Heart rate variability measure in breast cancer patients and survivors: A systematic review. In: *Psychoneuroendocrinology*. 2016; 68: pp. 57 - 68. ISSN: 1873-3360
139. ZHOU X, MA Z, ZHANG L, ZHOU S. Heart rate variability in the prediction of survival in patients with cancer: A systematic review and meta-analysis. In: *J Psychosom Res*. 2016; 89: pp. 20 - 25. ISSN: 1879-1360
140. KIM EH, PARK JH, LEE SM, GWAK MS, KIM GS, KIM MH. Preoperative depressed mood and perioperative heart rate variability in patients with hepatic cancer. In: *J Clin Anesth*. 2016;35: pp. 332 - 338. ISSN: 1873-4529
141. OMERBEGOVIĆ M. Linear Short-Term Heart Rate Variability Parameters of Subjects Tobacco Cigarette Smokers and Subjects Nonsmokers in Preoperative Period. In: *Med Arch*. 2017;71 (1): pp. 12 – 15. ISSN: 1986-5961
142. ROMANCIUC, Lilia; REVENCO, Ninel. Particularitățile modificărilor sistemului nervos vegetativ la copiii cu prolaps de valvă mitrală și tulburări funcționale cardiace . In: Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale. 2012, nr. 1(33), pp. 378-383. ISSN 1857-0011.
143. ROMANCIUC, Lilia; REVENCO, Ninel. Influența sistemului nervos vegetativ asupra ritmului cardiac la pacienții cu prolaps de valvă mitrală și tulburări funcționale cardiace . In: Buletin de Perinatologie. 2009, nr. 1, pp. 35 - 39. ISSN 1810-5289.
144. ROMANCIUC, Lilia; REVENCO, Ninel. Variabilitatea ritmului cardiac la pacienții cu prolaps de valvă mitrală și displazii de țesut conjunctiv. In: Buletin de Perinatologie. 2009, nr. 2(42), pp. 56 - 60. ISSN 1810-5289.
145. ROMANCIUC, Lilia; REVENCO, Ninel. Importanța modificărilor hemodinamice și a parametrilor variabilității ritmului cardiac în instalarea dereglărilor vegetative la copiii cu prolaps valvular mitral și tulburări funcționale cardiace. In: Buletin de Perinatologie. 2010, nr. 3(47), pp. 50 - 56. ISSN 1810-5289.
146. ROMANCIUC, Lilia; REVENCO, Ninel. Aspectele clinice ale sistemului nervos vegetativ la pacienții cu prolaps de valvă mitrală.. In: Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale. 2016, nr. 1(50), pp. 105 - 110. ISSN 1857-0011.
147. VOVC, Victor; MOLDOVANU, Ion; SIDORENKO, Ludmila; GANENCO, Andrei. Modificarea variabilității cardiace și a paternului respirator prin stări psihoemoționale evocate . In: Analele Științifice ale USMF „N. Testemițanu”. 2012, nr. 1(13), pp. 150 - 157. ISSN 1857-1719.

148. GANENCO, Andrei; VOVC, Victor; MOLDOVANU, Ion; LOZOVANU, Svetlana. Influența probelor respiratorii asupra variabilitatea ritmului cardiac la subiecți sănătoși cu anxietate joasă și ridicată. In: *Analele Științifice ale USMF „N. Testemițanu”*. 2011, nr. 1(12), pp. 254 - 257. ISSN 1857-1719.
149. PRASHANTH A, CHAKRAVARTHY M, GEORGE A, MAYUR R, HOSUR R, PARGAONKAR S. Sympatho-vagal balance, as quantified by ANSindex, predicts post spinal hypotension and vasopressor requirement in parturients undergoing lower segmental cesarean section: a single blinded prospective observational study. In: *J Clin Monit Comput*. 2017; 31 (4):pp. 805 – 811. ISSN: 1387-1307
150. RAIMONDI F, COLOMBO R, SPAZZOLINI A, CORONA A, CASTELLI A, RECH R, BORGHI B, FOSSALI T, GUZZETTI S. Preoperative autonomic nervous system analysis may stratify the risk of hypotension after spinal anesthesia. In: *Minerva Anesthesiol*. 2015; 81 (7): pp. 713 - 722. ISSN: 0375-9393
151. BISHOP DG, CAIRNS C, GROBBELAAR M, RODSETH RN. Heart rate variability as a predictor of hypotension following spinal for elective caesarean section: a prospective observational study. In: *Anaesthesia*. 2017; 72 (5): pp. 603 - 608. ISSN:1365-2044
152. KWEON TD, KIM SY1, CHO SA, KIM JH, KANG YR, SHIN YS. Heart rate variability as a predictor of hypotension after spinal anesthesia in hypertensive patients. In: *Korean J Anesthesiol*. 2013; 65 (4): pp. 317 – 321. ISSN: 2005-6419
153. SAKATA K, YOSHIMURA N., TANABE K., KITO K., NAGASE K., IIDA H. Prediction of hypotension during spinal anesthesia for elective cesarean section by altered heart rate variability induced by postural change. In: *Int J Obstet Anesth*. 2017; 29: 34 - 38. ISSN: 1532-3374
154. SUN S, HUANG SQ. Role of pleth variability index for predicting hypotension after spinal anesthesia for cesarean section. In: *Int J Obstet Anesth*. 2014;23 (4): pp. 324 – 329. ISSN: 1532-3374
155. PADLEY J., BEN-MENACHEM E. Low pre-operative heart rate variability and complexity are associated with hypotension after anesthesia induction in major abdominal surgery. In: *J Clin Monit Comput*. 2018; 32 (2): pp. 245 – 252. ISSN: 1387-1307
156. REIMER P., MÁCA J., SZTURZ P., JOR O., KULA R., ŠEVČÍK P., BURDA M., ADAMUS M.. Role of heart-rate variability in preoperative assessment of physiological reserves in patients undergoing major abdominal surgery. In: *Ther Clin Risk Manag*. 2017; 13: pp. 1223 - 1231. ISSN: 1176-6336

157. LADHA KS1, BEATTIE WS2, TAIT G, WIJEYSUNDERA DN. Association between preoperative ambulatory heart rate and postoperative myocardial injury: a retrospective cohort study. In: *Br J Anaesth*. 2018; 121 (4): pp. 722 – 729. ISSN: 1471-6771
158. PETERSEN KK, ANDERSEN HH, TSUKAMOTO M, et al. L. The effects of propranolol on heart rate variability and quantitative, mechanistic, pain profiling: a randomized placebo-controlled crossover study. In: *Scand J Pain*. 2018; 18 (3): pp. 479 – 489. ISSN: 1877-8860
159. TANKEU AT, AZABJI-KENFACK M, NGANOU CN, NGASSAM E. KUATE-MFEUKEU L, MBA C, DEHAYEM MY, MBANYA JC, SOBNGWI E. Effect of propranolol on heart rate variability in hyperthyroidism. In: *BMC Res Notes*. 2018; 11 (1): 151. ISSN: 1756-0500
160. BUNOVA SS, ZAMAKHINA OV, USACHEVA EV, NELIDOVA AV, VORONINA EN. Effect of Bisoprolol on Heart Rate Variability in Patients With Coronary Atherosclerosis: Dependence on Polymorphisms of β -1 Adrenergic Receptor Gene. In: *Kardiologiia*. 2017; 57 (3): pp. 20 - 24. ISSN: 0022-9040
161. FERRARIO M, MOISSEL U, GARZOTTO F, et al. The forgotten role of central volume in low frequency oscillations of heart rate variability. In: *PLoS One*. 2015; 10 (3): e0120167. ISSN 1932-6203
162. FERRARIO M, MOISSEL U, GARZOTTO F, et al. Effects of fluid overload on heart rate variability in chronic kidney disease patients on hemodialysis. In: *BMC Nephrol*. 2014; 15:26. ISSN: 1471-2369.
163. POULIKAKOS D, HNATKOVA K, SKAMPARDONI S, et al. Sudden Cardiac Death in Dialysis: Arrhythmic Mechanisms and the Value of Non-invasive Electrophysiology. In: *Front Physiol*. 2019; 10: 144. ISSN: 1664042X
164. SAKAMOTO JT, LIU N, KOH ZX, GUO D, ET AL. Heart Rate Variability Analysis in Patients Who Have Bradycardia Presenting to the Emergency Department with Chest Pain. In: *J Emerg Med*. 2018; 54 (3): pp. 273 – 280. ISSN 2643-7856
165. BRUUN IH, HISSABU SMS, POULSEN ES, PUTHUSSERYPADY S. Automatic Atrial Fibrillation detection: A novel approach using discrete wavelet transform and heart rate variability. In: *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*. 2017; 2017: pp. 3981 – 3984. ISSN 1557-170X.
166. LIU Q, MA L, CHIU RC, FAN SZ, et al. HRV-derived data similarity and distribution index based on ensemble neural network for measuring depth of anaesthesia. In: *Peer J*. 2017; 16; 5:e4067. ISSN: 2167-8359

167. NAGARAJ SB1, BISWAL S, BOYLE EJ, et al. Patient-Specific Classification of ICU Sedation Levels From Heart Rate Variability. In: *Crit Care Med.* 2017; 45 (7): pp. e683 - e690. ISSN: 1530-0293
168. NAGARAJ SB, MCCLAIN LM, ZHOU DW, et al. Automatic Classification of Sedation Levels in ICU Patients Using Heart Rate Variability. In: *Crit Care Med.* 2016; 44 (9): pp. e782 - 9. ISSN: 1530-0293
169. DOGAN Y, EREN GA, TULUBAS E, et al. The effect of sedation during transoesophageal echocardiography on heart rate variability: a comparison of hypnotic sedation with medical sedation. In: *Kardiol Pol.* 2016; 74 (6) : pp. 591 - 597. ISSN: 1897 – 4279
170. ANDERSON TA, SEGARAN JR, TODA C, et al. High-Frequency Heart Rate Variability Index: A Prospective, Observational Trial Assessing Utility as a Marker for the Balance Between Analgesia and Nociception Under General Anesthesia. In: *Anesth Analg.* 2020; 130 (4): pp. 1045 – 1053. ISSN: 1526-7598
171. RIGANELLO F, CHATELLE C, SCHNAKERS C, et al. Heart Rate Variability as an Indicator of Nociceptive Pain in Disorders of Consciousness? In: *J Pain Symptom Manage.* 2019; 57 (1): pp. 47 - 56. ISSN: 1873-6513
172. WEBER F, GEERTS NJE, ROELEVELD HG, et al. The predictive value of the heart rate variability-derived Analgesia Nociception Index in children anaesthetized with sevoflurane: An observational pilot study. In: *Eur J Pain.* 2018; 22 (9): pp. 1597 – 1605. ISSN: 1532-2149
173. MATCHETT G, WOOD P. General anesthesia suppresses normal heart rate variability in humans. In: *Chaos.* 2014; 24 (2): 023129. ISSN: 1089-7682
174. MOHIT M, RADHAKRISHNAN M, UMAMAHESWARA R, et al. Assessment of heart rate variability during different propofol effect site concentrations in patients with supratentorial tumours: a pilot study. *J Neuroanaesthesiol Crit Care.* 2017; 4: pp. 108 - 113. ISSN: 2348-0548
175. OMERBEGOVIC M. Alterations of short-term heart rate variability in periinduction period of general anaesthesia with two intravenous anaesthetics. *Med Arch.* 2013; 67 (4): 233 – 236. ISSN: 0003-9926
176. RIZNYK L, FIJAŁKOWSKA M, PRZESMYCKI K. Effects of thiopental and propofol on heart rate variability during fentanyl-based induction of general anesthesia. *Pharmacol Rep.* 2005; 57 (1): 128 - 134. ISSN: 1734-1140

177. EL BEHEIRY H, MAK P. Effects of aging and propofol on the cardiovascular component of the autonomic nervous system. *J Clin Anesth.* 2013; 25 (8): pp. 637 - 643. ISSN: 1873-4529
178. TARVAINEN MP, GEORGIADIS S, LIPPONEN JA, LAITIO T, KARJALAINEN PA, SCHEININ H, KASKINORO K. Analysis of heart rate variability dynamics during propofol and dexmedetomidine anesthesia. In: *IEEE EMBS*; 2010; pp. 1634 - 1637. ISSN 2374-3220
179. TARVAINEN MP, GEORGIADIS S, LAITIO T, LIPPONEN JA, KARJALAINEN PA, KASKINORO K, SCHEININ H. Heart rate variability dynamics during low-dose propofol and dexmedetomidine anesthesia. *Ann Biomed Eng.* 2012; 40 (8): pp. 1802 - 1813. ISSN: 1521-6047
180. TSUGAYASU R, HANDA T, KANEKO Y, ICHINOHE T. Midazolam more effectively suppresses sympathetic activations and reduces stress feelings during mental arithmetic task than propofol. *J Oral Maxillofac Surg.* 2010; 68: pp. 590 - 596. ISSN: 0278-2391
181. WIN NN, FUKAYAMA H, KOHASE H, UMINO M. The different effects of intravenous propofol and midazolam sedation on hemodynamic and heart rate variability. *Anesth Analg.* 2005; 101: pp. 97 - 102. ISSN: 1526-7598
182. HIDAKA S, KAWAMOTO M, KURITA S, YUGE O. Comparison of the effects of propofol and midazolam on the cardiovascular autonomic nervous system during combined spinal and epidural anesthesia. *J Clin Anesth.* 2005; 17: pp. 36 - 43. ISSN: 1873-4529
183. KANAYA N, HIRATA N, KUROSAWA S, NAKAYAMA M, NAMIKI A. Differential effects of propofol and sevoflurane on heart rate variability. *Anesthesiology.* 2003; 98: pp. 34 - 40. ISSN: 1528-1175
184. HAMADA Y, KAMEVAMA T, IIZUKA T, NISHIYAMA T, ISHIZAKI T, ISSHIKI A. Effects of propofol and fentanyl anesthesia on heart rate variability using two analytical methods. *Eur J Anesth.* 2004; 21: Suppl 32: A - 98.
185. WIN N, KOHASE H, YOSHIKAWA F, WAKITA R, et al. Haemodynamic changes and heart rate variability during midazolam-propofol co-induction. *Anaesthesia.* 2007 ;62: pp. 561 - 568. ISSN:1365-2044
186. DORANTES-MENDEZ G, ALETTI F, TOSCHI N, GUERRISI M, CONIGLIONE F, DAURI M, BASELLI G, SIGNORINI MG, CERUTTI S, FERRARIO M. Effects of propofol anesthesia induction on the relationship between arterial blood pressure and heart rate. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc.* 2012; 2012: pp. 835 – 838. ISSN: 1557-170X

187. SMITH A., OWEN H., REYNOLDS K. Can short-term heart rate variability be used to monitor fentanyl-midazolam induced changes in ANS preceding respiratory depression? *J Clin Monit Comput.* 2015; 29: pp. 393 – 405. ISSN: 1387-1307
188. NISHIYAMA T. Effects of premedication on heart rate variability at induction of anaesthesia: comparison between midazolam and hydroxyzine. *Turk J Anaesthesiol Reanim.* 2018; 46: pp. 229 – 232. ISSN: 2667-677X
189. FEGHIU, I., BALTAGA, R., TAZLAVAN, T., ŞANDRU, S. Changes of vegetative heart tonus after induction of general anesthesia with midazolam and fentanyl. In: *Clinical Anesthesiology and Intensive Care.* 2018; 2 (12): pp. 15 - 23. ISSN 2616-5945
190. FEGHIU, I., BALTAGA, R., TAZLAVAN, T., ŞANDRU, 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; 1 (13): pp. 22 - 31. ISSN 2616-5945
191. KOMATSU T, SINGH PK, KIMURA T, NISHIWAKI K, BANDO K, SHIMADA Y. Differential effects of ketamine and midazolam on heart rate variability. *Can J Anaesth.* 1995; 42 (11): pp. 1003 - 1009. ISSN: 1496-8975
192. KAWAMOTO M, SHIMOKAWA A, TAKASAKI M. Effects of midazolam on heart rate variability during surgery under spinal anaesthesia. *Anaesth Intensive Care.* 1995; 23 (4): pp. 464 - 468. ISSN: 1448-0271
193. ASLAN NA, VURAL Ç, YILMAZ AA, ALANOĞLU Z. Propofol versus thiopental for rapid-sequence induction in isolated systolic hypertensive patients: a factorial randomized double-blind clinical trial. *Turk J Anaesthesiol Reanim.* 2018; 46 (5): pp. 367 – 372. ISSN: 2667-677X
194. TSUCHIYA S, KANAYA N, HIRATA N, KUROSAWA S, KAMADA N, EDANAGA M, NAKAYAMA M, OMOTE K, NAMIKI A. Effects of thiopental on bispectral index and heart rate variability. *Eur J Anaesthesiol.* 2006; 23 (6): pp. 454 - 459. ISSN: 1365-2346
195. OMERBEGOVIĆ M. Short-term parameters of heart rate variability during balanced anaesthesia with administration of two different inhalation anaesthetics. *Med Arch.* 2014; 68 (4): pp. 268 - 271. ISSN: 1986-5961
196. NISHIYAMA T. Changes in heart rate variability during anaesthesia induction using sevoflurane or isoflurane with nitrous oxide. *Anaesthesiol Intensive Ther.* 2016; 48 (4): pp. 248 – 251. ISSN: 1731-2531

197. SHU A1, ZHAN L, FANG H, LV E, CHEN X, ZHANG M, WANG Q. Evaluation of remifentanyl anesthesia for off-pump coronary artery bypass grafting surgery using heart rate variability. *Exp Ther Med*. 2013; 6 (1): pp. 253 - 259. ISSN: 1792-1015
198. VETTORELLO M, COLOMBO R, DE GRANDIS CE, COSTANTINI E, RAIMONDI F. Effect of fentanyl on heart rate variability during spontaneous and paced breathing in healthy volunteers. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2008; 52: pp. 1064 - 1070. ISSN: 1399-6576
199. POMFRETT CJ, DOLLING S, ANDERS NR, GLOVER DG, BRYAN A, POLLARD BJ. Delta sleep-inducing peptide alters bispectral index, the electroencephalogram and heart rate variability when used as an adjunct to isoflurane anaesthesia. *Eur J Anaesthesiol*. 2009; 26 (2): pp. 128 – 134. ISSN: 1365-2346
200. JANDA M1, BAJORAT J, KUDLIK C, POHL B, SCHUBERT A, NÖLDGESCHOMBURG G, HOFMOCKEL R. Comparison of heart rate variability response in children undergoing elective endotracheal intubation with and without neuromuscular blockade: a randomized controlled trial. *Paediatr Anaesth*. 2013; 23 (12): pp. 1153 - 1159. ISSN:1460-9592
201. MATANES E. et al. Effects of Pneumoperitoneum and the Steep Trendelenburg Position on Heart Rate Variability and Cerebral Oxygenation during Robotic Sacrocolpopexy. *J Minim Invasive Gynecol*. 2018; 25 (1): pp. 70 - 75. ISSN: 1553-4650
202. COLOMBO R et al.. Pulse photoplethysmographic amplitude and heart rate variability during laparoscopic cholecystectomy: A prospective observational study. *Eur J Anaesthesiol*. 2017; 34 (8): pp. 526 - 533. ISSN: 1365-2346
203. TEKELIOGLU UY, ERDEM A, DEMIRHAN A, AKKAYA A, OZTURK S, BILGI M, DURAN B, YAZICI M, KOCOGLU H. The prolonged effect of pneumoperitoneum on cardiac autonomic functions during laparoscopic surgery; are we aware? *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2013 ;17 (7): pp. 895 – 902. ISSN: 1128-3602
204. MAHAJAN A, TAKAMIYA T, BENHARASH P, ZHOU W. Effect of thoracic epidural anesthesia on heart rate variability in a porcine model. *Physiol Rep*. 2017; 5 (7). e13116. ISSN: 2051817X
205. TOPTAŞ M, UZMAN S, İŞİTEMİZ İ, ULUDAĞ YANARAL T, AKKOÇ İ, BICAN G. A comparison of the effects of hyperbaric and isobaric bupivacaine spinal anesthesia on hemodynamics and heart rate variability. *Turk J Med Sci*. 2014; 44 (2): pp. 224 – 231. ISSN: 1303-6165

206. HANSS R, OHNESORGE H, KAUFMANN M, ET AL. Changes in heart rate variability may reflect sympatholysis during spinal anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2007; 51 (10): pp. 1297 – 1304. ISSN: 1399-6576
207. WUJTEWICZ MA, OWCZUK R, BIENIASZEWSKI L, et al. The use of heart rate variability analysis to determine changes in autonomic nervous system activity induced by laryngoscopy and endotracheal intubation. *Anestezjol Intens Ter.* 2008; 40 (3): pp. 148 - 151. ISSN: 0209-1712
208. SHERIF S. SULTAN, NASR A. HEGAZY. Utilizing heart rate variability: midazolam prevents the sympathovagal imbalance caused by fentanyl/propofol induction. *Ain-Shams Journal of Anesthesiology.* 2015; 8: pp. 31 – 35. ISSN: 2090-925X
209. IKEDA T, DOI M, MORITA K, IKEDA K. Effects of midazolam and diazepam as premedication on heart rate variability in surgical patients. *Br J Anaesth.* 1994; 73 (4): pp. 479 - 83. ISSN: 1471-6771
210. AGELINK MW, MAJEWSKI TB, ANDRICH J, MUECK-WEYMANN M. Short-term effects of intravenous benzodiazepines on autonomic neurocardiac regulation in humans: a comparison between midazolam, diazepam, and lorazepam. *Crit Care Med.* 2002; 30 (5): pp. 997 – 1006. ISSN: 1530-0293
211. ZICKMANN B, HOFMANN HC, POTTKÄMPER C, KNOTHE C, BOLDT J, HEMPELMANN G. Changes in heart rate variability during induction of anesthesia with fentanyl and midazolam. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 1996; 10 (5): pp. 609 – 613. ISSN: 1053-0770
212. KOHNO K, KOH J, KOSAKA Y. Effect of fentanyl on heart rate variability during mechanical ventilation. *J Anesth.* 1997; 11 (4): pp. 270 - 276. ISSN 2352-4529
213. HOWELL SJ, WANIGASEKERA V, YOUNG JD, GAVAGHAN D, SEAR JW, GARRARD CS. Effects of propofol and thiopentone, and benzodiazepine premedication on heart rate variability measured by spectral analysis. *Br J Anaesth.* 1995; 74 (2): pp. 168 - 173. ISSN: 1471-6771
214. NISHIYAMA T, MISAWA K, YOKOYAMA T, HANAOKA K. Effects of combining midazolam and barbiturate on the response to tracheal intubation: changes in autonomic nervous system. *J Clin Anesth.* 2002; 14: pp. 344 – 348. ISSN: 1873-4529
215. BROHAN J, GOUDRA BG. The Role of GABA Receptor Agonists in Anesthesia and Sedation. *CNS Drugs.* 2017; 31 (10): pp. 845 - 856. ISSN: 1179-1934

216. FENG HJ, FORMAN SA. Comparison of $\alpha\beta\delta$ and $\alpha\beta\gamma$ GABAA receptors: Allosteric modulation and identification of subunit arrangement by site-selective general anesthetics. *Pharmacol Res.* 2018; 133: pp. 289 - 300. ISSN: 1096-1186
217. ANTKOWIAK B, RAMMES G. GABA(A) receptor-targeted drug development -New perspectives in perioperative anesthesia. *Expert Opin Drug Discov.* 2019; 14 (7): pp. 683 - 699. ISSN: 1746-045X
218. MASIULIS S, DESAI R, UCHAŃSKI T. et al. GABAA receptor signalling mechanisms revealed by structural pharmacology. *Nature.* 2019; 565 (7740): pp. 454 - 459. ISSN: 1476-4687
219. SNEYD JR. Thiopental to desflurane - an anaesthetic journey. Where are we going next? *Br J Anaesth.* 2017; 119 (suppl 1): pp. i44 - i52. ISSN: 1471-6771
220. OWUSU OBENG A, HAMADEH I, SMITH M. Review of Opioid Pharmacogenetics and Considerations for Pain Management. *Pharmacotherapy.* 2017; 37 (9): pp. 1105 - 1121. ISSN: 1875-9114
221. SUZUKI J, EL-HADDAD S. A review: Fentanyl and non-pharmaceutical fentanyls. *Drug Alcohol Depend.* 2017; 1; 171: pp. 107 - 116. ISSN: 3768-716
222. ZHANG R., LU Q., WU Y. The comparison of midazolam and propofol in gastrointestinal endoscopy: A systematic review and meta-analysis. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech.* 2018; 28 (3): pp. 153 - 158. ISSN: 1534-4908
223. **FEGHIU, I.,** COBÎLEȚCHI, S., ȘANDRU, S. Sympathetic-parasympathetic cardiac autonomic tonus during induction of anesthesia with propofol and fentanyl. In: *Moldovan Medical Journal.* 2019; 2 (62): pp. 20 - 25. ISSN 2537-6373.
224. **FEGHIU, I.** Effect of induction of general anesthesia with propofol and fentanyl on hemodynamic response. In: *Moldovan Medical Journal.* 2019; 3 (62): pp. 17 - 22. ISSN 2537-6373
225. **FEGHIU, I.,** COBÎLEȚCHI, 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; 4 (62): pp. 3 - 8. ISSN 2537-6373
226. **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; 2 (62): pp. 59 - 64. ISSN 1857-0011.
227. TSAI H.C., LIN Y.C., KO C.L., LOU H.Y, CHEN T.L., TAM K.W., CHEN C.Y. Propofol versus midazolam for upper gastrointestinal endoscopy in cirrhotic patients: a

- metaanalysis of randomized controlled trials. *PLoS One*. 2015; 10 (2) :e0117585. ISSN: 1932-6203
228. UZMAN S., GURBULAK B., GURBULAK E. K., DONMEZ T., HUT A., YILDIRIM D. A comparison of propofol and midazolam/meperidine sedation in upper gastrointestinal endoscopy. *Wideochir Inne Tech Maloinwazyjne*. 2016; 11 (3): pp. 178 – 185. ISSN: 1895-4588
229. FRÖLICH M.A., ARABSHAHIB A., KATHOLI C. PRASAIN J., BARNES S. Hemodynamic characteristics of midazolam, propofol, and dexmedetomidine in healthy volunteers. *J Clin Anesth*; 2011; 23 (3): pp. 218 - 223. ISSN: 1873-4529
230. RAHMAN N.H., HASHIM A. Is it safe to use propofol in the emergency department? A randomized controlled trial to compare propofol and midazolam. *Int J Emerg Med*. 2010; 3 (2): pp. 105 – 113. ISSN: 1865-1380
231. KILIC E., DEMIRIZ B., ISIKAY N., YILDIRIM A.E., CAN S., BASMACI C. Alfentanyl versus ketamine combined with propofol for sedation during upper gastrointestinal system endoscopy in morbidly obese patient. *Saudi Med J*. 2016; 37: pp. 1191 – 1195. ISSN: 1658-3175
232. SIAMAK Y., MARZIEH B.KHEZRI, et al. A Pilot Study of Cerebral and Hemodynamic Changes During Sedation with Low Dose of Thiopental Sodium or Propofol in Patients with Acute Brain Injury. *J Clin Diagn Res*. 2015; 9 (8): pp. UC05 – UC07. ISSN 0973-709X
233. YUNUS O. ATALAY, TOMAK LEMAN, JOSEPH DREW TOBIAS. Efficacy and safety of intravenous thiopental for sedation during magnetic resonance imaging in pediatric patients: A retrospective analysis. *Saudi J Anaesth*. 2017; 11 (2): pp. 185 – 189. ISSN: 1658-3175
234. JARINESHIN H, KASHANI S, FEKRAT F, et.al.. Seizure Duration and Hemodynamic State During Electroconvulsive Therapy: Sodium Thiopental Versus Propofol. *Glob J Health Sci*. 2015; 8 (2): 46476. ISSN 1916-9744
235. AKIKO K., YUKI I., HIROTOSHI K.. Ionic mechanisms underlying the negative chronotropic action of propofol on sinoatrial node automaticity in guinea pig heart. *Br J Pharmacol*. 2015; 172 (3): pp. 799 – 814. ISSN: 1476-5381
236. QIANG L., AI-LING K., RONG C., et al. Propofol and arrhythmias: two sides of the coin. *Acta Pharmacol Sin*. 2011; 32 (6): pp. 817 – 823. ISSN: 1671-4083.

237. CHOI Y.F., WONG T.W., LAU C.C. Midazolam is more likely to cause hypotension than etomidate in emergency department rapid sequence intubation. *Emerg Med J.* 2004; 21 (6): pp. 700 – 702. ISSN: 1472-0213
238. HAN D., LIU Y.G., PAN S.D., et al.. Comparison of sufentanyl-midazolam and sevoflurane for anesthesia induction in children undergoing cardiac surgery by real-time hemodynamic and cardiac efficiency monitoring: A prospective randomized study. *Heart Surg Forum.* 2019; 22 (1): pp. E038 - E044. ISSN: 1098-3511
239. CHIDAMBARAN V., SADHASIVAM S., DIEPSTRATEN J., ESSLINGER H., COX S., BEVERLY S.M., SAMUELS P., INGE T., VINKS A.A, KNIBBE C.A. Evaluation of propofol anesthesia in morbidly obese children and adolescents. *BMC Anesthesiol.* 2013;13: 8. ISSN: 1471-225
240. ABERRA B., AREGAWI A., TEKLAY G., TASEW H. Effect of ketofol versus propofol as an induction agent on ease of laryngeal mask airway insertion conditions and hemodynamic stability in pediatrics: an observational prospective cohort study. *BMC Anesthesiol.* 2019; 19: 41. ISSN: 1471-2253
241. SOLEIMANI A., HEIDARI N., HABIBI M.R., KIABI F.H., KHADEMLOO M., ZEYDI A.E., SOHRABI F. B. Comparing Hemodynamic Responses to Diazepam, Propofol and Etomidate During Anesthesia Induction in Patients with Left Ventricular Dysfunction Undergoing Coronary Artery Bypass Graft Surgery: a Double-blind, Randomized Clinical Trial. *Med Arch.* 2017; 71 (3): pp. 198 – 203. ISSN: 1986-5961
242. KAUSHAL R.P., VATAL A., PATHAK R.. Effect of etomidate and propofol induction on hemodynamic and endocrine response in patients undergoing coronary artery bypass grafting/mitral valve and aortic valve replacement surgery on cardiopulmonary bypass. *Ann Card Anaesth.* 2015; 18 (2): pp. 172 – 178. ISSN 0974-5181
243. CWANESTASIA Z.G., ACHSANUDDIN H., AKHYAR H. N. Comparison of hemodynamic response between propofol and thiopental as an induction agent in neurosurgery anesthesia at Haji Adam Malik General Hospital Medan-Indonesia. *Bali Med J.* 2018; 7 (3): pp. 717 – 722. ISSN 2302-2914
244. HYUN S. Y., TAE-YOP K., SEUNGHO B. et al. Comparison of the Impact of the Anesthesia Induction Using Thiopental and Propofol on Cardiac Function for Non-Cardiac Surgery 2014. *J Cardiovasc Ultrasound.* 2014; 22 (2): pp. 58 – 64. ISSN: 2005-9655

ANEXE

Anexa 1. Acordul informat

Comitetul de Etică a Cercetării
Aprobat ședința din _____

Acord informat (formular de acceptare)

1. Titlul studiului:

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

2. Numele și adresa centrului de desfășurare a studiului:

Institutul Medicină de Urgență, Chișinău, str. T. Ciorba 1

3. Numele/Prenumele participantului la studiu: _____

4. Data de naștere a participantului la studiu: _____

5. Declarație:

Eu subsemnatul _____,
confirm că:

- am citit și înțeles formularul de informare (numărul versiunii și data acestuia)
- știu că participarea mea în acest studiu este voluntară și că oricând mă pot retrage din studiu fără a explica motivele retragerii
- știu că retragerea mea din studiu nu-mi va afecta nici într-un fel dreptul la asistență medicală ulterioară
- înțeleg că datele mele personale (inclusiv cele medicale) pot fi examinate în regim de confidențialitate de către cei care monitorizează studiul, comitetul de etică a cercetării, de către autoritățile de reglementare din domeniu.

- ACCEPT SĂ PARTICIP LA STUDIUL

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

Numele participantului la cercetare (sau a reprezentantului legal)

Semnătura participantului la cercetare (sau a reprezentantului legal)

Data:

Anexa 2. Ancheta de includere în studiul clinic

Anchetă Nr. _____ *data* _____

Secția _____;

Nr. Fișă _____;

Nume, prenume _____ sex _____; vârsta _____ ani;

masa _____ kg; înălțimea _____; IMC _____ kg/m²; Obezitate _____;

Fumător da țigări/zi _____ nu; Consum alcool: da nu Cafea (cești/zi) _____

Activitatea sportivă: da nu ;

Diagnosticul _____

ECG _____

TA _____ mmHg; Ps _____ min;

Tratamente medicamentoase cronice:

Blocante Ca⁺⁺ _____

Beta blocanți _____

Nitrați _____

IEC _____

Diuretice _____

altele _____

Intervenții chirurgicale anterioare _____

Comorbidități _____

Date de laborator (preoperator):

Glicemia _____ mmol/l;

HDL colesterol _____ mmol/l

LDL colesterol _____ mmol/l

β-Lipoproteine _____ mmol/l

Urea _____ mmol/l

Creatinina _____ mmol/l

ALAT _____ mmol/l

ASAT _____ mmol/l

Na⁺ _____ mEq/l

K⁺ _____ mEq/l

Hb _____; ER _____; Tr _____; L _____;

*Intervenția
chirurgicală* _____

Anestezia _____; ASA _____

Premedicația _____;

Inducția _____;

Miorelaxarea _____;

Intubația _____

Anexa 3. Certificat de inovator



**REPUBLICA MOLDOVA
MINISTERUL SĂNĂTĂȚII, MUNCII ȘI
PROTECȚIEI SOCIALE
INSTITUȚIA MEDICO-SANITARĂ PUBLICĂ
INSTITUTUL DE MEDICINĂ URGENTĂ
(IMSP IMU)
MD-2004, mun. Chișinău, str. T. Ciorba, 1**



CERTIFICAT DE INOVATOR

Nr. 4

data 10 februarie 2021

de înregistrarea inovației în Registrul obiectelor proprietății intelectuale ale IMSP IMU în
conformitate cu art. 16 al Legii nr. 138-XV din 10.05.2001

**METODĂ DE PREDICȚIE A RISCULUI DE BRADICARDIE SINUSALĂ
ȘI HIPOTENSIUNE ARTERIALĂ ÎN TIMPUL INDUCȚIEI ANESTEZIEI
GENERALE CU MIDAZOLAM ȘI FENTANYL LA PACIENȚII CU RISC
ANESTEZIC ASA I-II**

(denumirea)

**FEGHIU Iuliana, ȘANDRU Serghei,
TODIRAȘ Mihail, Arnaut Oleg**

(coautori)

Director IMSP IMU



dr. hab. șt. med. prof. univ. **M. CIOCANU**

mun. Chișinău

Anexa 4. Act de implementare în procesul științifico-practic

	<p style="text-align: center;">INSTITUȚIA PUBLICĂ UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE "NICOLAE TESTEMIȚANU" DIN REPUBLICA MOLDOVA</p> <p style="text-align: center;">Institutul Național de Cercetare în Medicină și Sănătate</p>	Pag. 6 / 6
<p>APROB Proector pentru activitate de cercetare, USMF „Nicolae Testemițanu” din RM academician al AȘM, prof. univ., dr. hab. șt. med. Stamislav GROPPA 2021</p>		
<p>ACTUL nr. 09 DE IMPLEMENTARE A INOVAȚIEI (în procesul științifico-practic)</p>		
<ol style="list-style-type: none">Denumirea ofertei pentru implementare: "METODĂ DE PREDICȚIE A RISCULUI DE BRADICARDIE SINUSALĂ ȘI HIPOTENSIUNE ARTERIALĂ ÎN TIMPUL INDUCȚIEI ANESTEZIEI GENERALE CU MIDAZOLAM ȘI FENTANYL LA PACIENȚII CU RISC ANESTEZIC ASA I-II"Autori: FEGHIU Iuliana, asist. univ., ȘANDRU Sergiu, dr. hab. șt. med., prof. univ., TODIRAȘ Mihai, dr. hab. șt. med. conf. cercetător.Numărul inovației: Nr. 5825 din 10 februarie 2021.Unde și când a fost implementată: rezultatele studiului au fost implementate la Catedra Anesteziologie și reanimatologie „Valeriu Ghereg” IP USMF „Nicolae Testemițanu” și secția de ATI a IMSP IMU, mun. Chișinău, în perioada 2017 – 2021.Eficacitatea implementării: Analiza variabilității ritmului cardiac și aprecierea tonusului cardiac vegetativ preoperator prin intermediul raportului LFun/HFun, permite a selecta pacienții cu risc anestezic ASA I-II, care prezintă risc sporit de a dezvolta bradicardie sinusală sau hipotensiune arterială după administrarea midazolamului și fentanylului pentru inducția anesteziei generale. Astfel, la pacienții cu risc anestezic ASA I-II, la care raportul LFun/HFun preoperator este mai mic de 1,0 se va evita inducția anesteziei generale cu midazolam și fentanyl. Aceasta poate fi de o importanță clinică mare în cazul pacienților cu blocuri cardiace sau bradicardie sinusală pe ECG preoperator sau la pacienții care primesc medicație cronică care interferează cu tonusul cardiac vegetativ (beta-blocante, alfa-adrenoblocante, inhibitori ai enzimei de conversie).Rezultatele: Efectul economic al implementării este condiționat de reducerea costurilor legate de tratamentul în departamentul de Terapie Intensivă a complicațiilor care pot rezulta din hipotensiunea arterială și bradicardia sinusală intraanestezică (atac ischemic cerebral, infarct miocardic, stop cardiac).		
<p><i>Prezenta inovație este implementată conform descrierii în cerere</i></p> <p>Director IMSP IMU dr.hab.șt.med., prof. univ</p> <p>Șef departament de cercetare, dr. hab. șt. med., conf. univ</p> <p>Vihaț CIOCANU</p> <p>Elena RAEVSCHI</p>		

Anexa 5. Act de implemmentare



REPUBLICA MOLDOVA
MINISTERUL SĂNĂTĂȚII, MUNCII ȘI PROTECȚIEI SOCIALE
INSTITUȚIA MEDICO-SANITARĂ PUBLICĂ
INSTITUTUL DE MEDICINĂ URGENTĂ
MD-2004, mun. Chișinău, str. T. Ciorba, 1
tel.:022 23-78-84, fax:022 23-53-09,
e-mail: anticamera@urgenta.md
www.urgenta.md



APROB

Director IMSP IMU
dr. hab.șt. med., prof. univ.
Mihai CIOCANU

ACT DE IMPLEMENTARE

1. Denumirea ofertei pentru implementare: "METODĂ DE PREDICȚIE A RISCULUI DE BRADICARDIE SINUSALĂ ȘI HIPOTENSIUNE ARTERIALĂ ÎN TIMPUL INDUCȚIEI ANESTEZIEI GENERALE CU MIDAZOLAM ȘI FENTANYL LA PACIENȚII CU RISC ANESTEZIC ASA I-II."

2. Autori: FEGHIU Iuliana, medic, asit.univ., doctoranda, ȘANDRU Serghei, dr.hab.șt.med., prof. univ., TODIRAȘ Mihail, dr.hab.șt.med., conf. cercetător, ARNAUT Oleg, dr.hab.șt.med., conf. univ.

3. Numărul inovației: Nr. 4 din 10 februarie 2021.

4. Unde și când a fost implementată: Catedra anesteziologie și reanimatologie „Valeriu Ghereg” IP USMF „Nicolae Testemițanu”, secție de ATI a IMSP IMU.

5. Eficacitatea implementării: Analiza variabilității ritmului cardiac și aprecierea tonusului cardiac vegetativ preoperator prin intermediul raportului LFun/HFun, permite a selecta pacienții cu risc anestezic ASA I-II, care prezintă risc sporit de a dezvolta bradicardie sinusală sau hipotensiune arterială după administrarea midazolamului și fentanylului pentru inducția anesteziei generale. Astfel, la pacienții cu risc anestezic ASA I-II, la care raportul LFun/HFun preoperator este mai mic de 1,0 se va evita inducția anesteziei generale cu midazolam și fentanyl. Aceasta poate fi de o importanță clinică mare în cazul pacienților cu blocuri cardiace sau bradicardie sinusală pe ECG preoperator sau la pacienții care primesc medicație cronică care interferează cu tonusul cardiac vegetativ (beta-blocante, alfa-adrenoblocante, inhibitori ai enzimei de conversie).

6. Rezultatele: Efectul economic al implementării este condiționat de reducerea costurilor legate de tratamentul în departamentul de Terapie Intensivă a complicațiilor care pot rezulta din hipotensiunea arterială și bradicardia sinusală intraanestezică (atac ischemic cerebral, infarct miocardic, stop cardiac). Metoda este adresată medicilor anesteziști și este utilizată în practica anestezică în IMSP IMU.

Prezenta inovație este implementată conform descrierii în cerere

Persoana responsabilă de implementare,

Șeful Catedrei anesteziologie
și reanimatologie „V. Ghereg”

ȘANDRU Serghei

Șeful secției ATI IMSP IMU

COBILEȚCHII Serghei

Anexa 6. Certificat de inovator



REPUBLICA MOLDOVA
MINISTERUL SĂNĂTĂȚII, MUNCII ȘI
PROTECȚIEI SOCIALE
INSTITUȚIA MEDICO-SANITARĂ PUBLICĂ
INSTITUTUL DE MEDICINĂ URGENTĂ
(IMSP IMU)
MD-2004, mun. Chișinău, str. T. Ciorba, 1



CERTIFICAT DE INOVATOR

Nr. 5

data 17 februarie 2021

de înregistrarea inovației în Registrul obiectelor proprietății intelectuale ale IMSP IMU în
conformitate cu art. 16 al Legii nr. 138-XV din 10.05.2001

**METODĂ DE PREDICȚIE A RISCULUI DE HIPERTENSIUNE
ARTERIALĂ ȘI ARITMIILE CARDIACE ECTOPICE DUPĂ
INTUBAȚIA ENDOTRAHEALĂ LA INDUCȚIA ANESTEZIEI
GENERALE CU TIOPENTAL ȘI FENTANYL LA PACIENTUL
CU RISC ANESTEZIC ASA I - II**

(denumirea)

**FEGHIU Iuliana, ȘANDRU Serghei, COBILEȚCHII Serghei,
TODIRAȘ Mihail**

(coautori)



Director IMSP IMU

dr. hab. et. med. prof. univ. M. CIOCANU

mun. Chișinău

Anexa 7. Act de implementare



REPUBLICA MOLDOVA
MINISTERUL SĂNĂTĂȚII, MUNCII ȘI PROTECȚIEI SOCIALE
INSTITUȚIA MEDICO-SANITARĂ PUBLICĂ
INSTITUTUL DE MEDICINĂ URGENTĂ
MD-2004, mun. Chișinău, str. T. Ciorba, 1
tel.:022 23-78-84, fax:022 23-53-09,
e-mail: anticamera@urgenta.md

www.urgenta.md



APROB

Director IMSP IMU

dr. hab. șt. med., prof. univ.

Mihai CIOCANU

ACT DE IMPLEMENTARE

- Denumirea ofertei pentru implementare:** “METODĂ DE PREDICȚIE A RISCULUI DE HIPERTENSIUNE ARTERIALĂ ȘI ARITMII CARDIACE ECTOPICE DUPĂ INTUBAȚIA ENDOTRAHEALĂ LA INDUCȚIA ANESTEZIEI GENERALE CU TIOPENTAL ȘI FENTANYL LA PACIENTUL CU RISC ANESTEZIC ASA I - II.”
- Autori:** FEGHIU Iuliana, medic, asit.univ., doctoranda, COBILEȚCHI Serghei, medic, asist. univ., ȘANDRU Serghei, dr.hab.șt.med., prof. univ., TODIRAȘ Mihail, dr.hab.șt.med., conf. cercetător.
- Numărul inovației:** Nr. 5 din 17 februarie 2021.
- Unde și când a fost implementată:** Catedra anesteziologie și reanimatologie „Valeriu Ghereg” IP USMF „Nicolae Testemițanu”, secția de ATI a IMSP IMU.
- Eficacitatea implementării:** Analiza variabilității ritmului cardiac și aprecierea tonusului cardiac vegetativ preoperator prin intermediul raportului LFun/HFun, permite a selecta pacienții cu risc anestezic ASA I-II, care prezintă risc sporit de a dezvolta hipertensiune arterială și aritmii cardiace ectopice după laringoscopie și intubația endotraheală la inducția anesteziei generale cu tiopental și fentanyl. Astfel, la pacienții cu risc anestezic ASA I-II, la care raportul LFun/HFun preoperator este mai mare de 1,5 se v-a evita inducția anesteziei generale cu tiopental și fentanyl, în special dacă managementul anestezic prevede intubația endotraheală. Aceasta poate fi de o importanță clinică mare în cazul pacienților cu boală hipertensivă, boală cerebrovasculară cronică, prezența anevrismelor cerebrale, prezența aritmiilor cardiace ectopice pe ECG preoperator, patologii care se asociază cu hipertensiune pulmonară (emfizem pulmonar, tuberculoză, fibroză pulmonară, astm bronșic, etc...).
- Rezultatele:** Efectul economic al implementării este condiționat de reducerea costurilor legate de tratamentul în departamentul de Terapie Intensivă a complicațiilor care pot rezulta din hipertensiunea arterială și aritmii cardiace ectopice după laringoscopia și intubația endotraheală (hemoragii intracerebrale, edem pulmonar, insuficiență cardiacă acută). Metoda este adresată medicilor anesteziști și este utilizată în practica anestezică în IMSP IMU.

Prezenta inovație este implementată conform descrierii în cerere

Persoana responsabilă de implementare,

Șeful Catedrei anesteziologie
și reanimatologie „V. Ghereg”

SANDRU Serghei

Șeful secției ATI IMSP IMU

COBILEȚCHII Serghei

Anexa 8. Act de implemmentare în procesul științifico-practic

	<p style="text-align: center;">INSTITUȚIA PUBLICĂ UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE "NICOLAE TESTEMIȚANU" DIN REPUBLICA MOLDOVA</p> <p style="text-align: center;">Institutul Național de Cercetare în Medicină și Sănătate</p>	Pag. 6 / 6
<p>APROB Prorector pentru activitate de cercetare, USMF „Nicolae Testemițanu” din RM academician al AȘM, prof. univ., dr. hab. șt. med. Stanislav GROPPA 2021</p> <p>ACTUL nr. 10 DE IMPLEMENTARE A INOVAȚIEI (în procesul științifico-practic)</p> <ol style="list-style-type: none">Denumirea ofertei pentru implementare: "METODĂ DE PREDICȚIE A RISCULUI DE HIPERTENSIUNE ARTERIALĂ ȘI ARITMIILOR CARDIACE ECTOPICE DUPĂ INTUBAȚIA ENDOTRAHEALĂ LA INDUCȚIA ANESTEZIEI GENERALE CU TIOPENTAL ȘI FENTANYL LA PACIENTUL CU RISC ANESTEZIC ASA I - II"Autori: FEGHIU Iuliana, asist. univ., ȘANDRU Sergiu, dr. hab. șt. med., prof. univ., COBILEȚCHII Serghei, șef secție ATI, IMU, TODIRAȘ Mihai, dr. hab. șt. med. conf. cercetător.Numărul inovației: Nr. 5826 din 17 februarie 2021.Unde și când a fost implementată: rezultatele studiului au fost implementate la Catedra Anesteziologie și reanimatologie „Valeriu Ghereg” IP USMF „Nicolae Testemițanu” și secția de ATI a IMSP IMU, mun. Chișinău, în perioada 2017 – 2021.Eficacitatea implementării: Analiza variabilității ritmului cardiac și aprecierea tonusului cardiac vegetativ preoperator prin intermediul raportului LFun/HFun, permite a selecta pacienții cu risc anestezic ASA I-II, care prezintă risc sporit de a dezvolta hipertensiune arterială și aritmii cardiace ectopice după laringoscopie și intubația endotraheală la inducția anesteziei generale cu tiopental și fentanyl. Astfel, la pacienții cu risc anestezic ASA I-II, la care raportul LFun/HFun preoperator este mai mare de 1,5 se v-a evita inducția anesteziei generale cu tiopental și fentanyl, în special dacă managementul anestezic prevede intubația endotraheală. Aceasta poate fi de o importanță clinică mare în cazul pacienților cu boală hipertensivă, boală cerebrovasculară cronică, prezența anevrismelor cerebrale, prezența aritmiilor cardiace ectopice pe ECG preoperator, patologii care se asociază cu hipertensiune pulmonară (emfizem pulmonar, tuberculoză, fibroză pulmonară, astm bronșic, etc...).Rezultatele: Efectul economic al implementării este condiționat de reducerea costurilor legate de tratamentul în departamentul de Terapie Intensivă a complicațiilor care pot rezulta din hipertensiunea arterială și aritmii cardiace ectopice după laringoscopia și intubația endotraheală (hemoragii intracerebrale, edem pulmonar, insuficiență cardiacă acută). Metoda este adresată medicilor anesteziști și este utilizată în practica anestezică în IMSP IMU. <p><i>Prezența inovație este implementată conform descrierii în cerere.</i></p> <p>Director IMSP IMU dr.hab.șt.med., prof. univ. Mihai CIOCANU</p> <p>Șef departament de cercetare, dr. hab. șt. med., conf. univ. Elena RAEVSCHI</p>		

Declarația privind asumarea răspunderii

Subsemnata, declar pe răspundere personală că materialele prezentate în teza de doctorat sunt rezultatul propriilor cercetări și realizări științifice. Conștientizez că, în caz contrar, urmează să suport consecințele în conformitate cu legislația în vigoare.

Feghiu Iuliana

Semnătura

Data

CV-ul AUTORULUI



Informații personale

Nume / Prenume

Feghiu Iuliana

Adresă(e)

comuna Zâmbreni, MD 6831, raionul Ialoveni, R. Moldova

Telefon(oane)

Mobil: (+373 60) 71 72
97

E-mail

iuliana.feghiu@usmf.md

Naționalitate

Republica Moldova

Data nașterii

28.06.1979

Sex

Feminin

Experiența profesională

Perioada

Februarie 2009 - prezent

Funcția sau postul ocupat

Asistent universitar Catedra Fiziopatologie și
Fiziopatologie clinică USMF “N. Testemițanu”

Activități și responsabilități
principale

- Instruirea studenților autohtoni (facultatea medicină generală și stomatologie) și a celor cu predare în limba engleză;
- Pregătirea materialelor didactice pentru studenți și medicii rezidenți;
- Răspunderea și respectarea documentației sistemului de management al calității;
- Răspund de calitatea prestației didactice în conformitate cu programa analitică a disciplinei Fiziopatologie și Fiziopatologie clinică;
- Răspund de actualizarea cunoștințelor și perfecționarea pregătirii profesionale în domeniul fiziopatologiei;

Numele și adresa angajatorului

USMF N. Testemițanu, Chișinău, str. Ștefan cel Mare, 165

Tipul activității sau sectorul
de activitate

Activitate didactică și științifică

Perioada **Januarie 2007 – august 2011**

Funcția sau postul ocupat Activități și responsabilități principale	Medic anestezișt-reanimatolog <ul style="list-style-type: none"> ▪ Supravegherea bolnavilor în salonul de trezire postanestezișcă; ▪ Examinarea bolnavilor pentru evaluarea statutului funcțional și pregătirea pentru intervenția chirurgicală; ▪ Asigurarea anesteziei (anestezie generală intravenoasă, anestezii tronculare, anestezii neuraxiale) în timpul actului chirurgical; ▪ Perfecționarea continuă a abilităților profesionale;
Numele și adresa angajatorului	Centrul sănătății Familiei "Galaxia", Chișinău, str. Alexandru cel Bun 54;
Tipul activității sau sectorul de activitate	Servicii medicale în secția Chirurgie.
Perioada	Noiembrie 2002-noiembrie 2006
Funcția sau postul ocupat Activități și responsabilități principale	Medic rezident anestezișt-reanimatolog <ul style="list-style-type: none"> ▪ Însușirea metodelor moderne de anestezie cu aplicarea practică în sala de operație; ▪ Însușirea aptitudinilor practice care țin de domeniul anesteziologiei și reanimatologiei (cateterizarea venelor periferice, intubația orotraheală, tehnici de anestezie regionale și neuraxiale) cu aplicarea acestora în sala de operație;
Numele și adresa angajatorului	Institutul de Urgență, Toma Ciorbă 1
Tipul activității sau sectorul de activitate	Servicii medicale în departamentul Terapie intensivă și Reanimare
Educație și formare	
Perioada	Noiembrie 2008 - 2017
Calificarea / diploma obținută Disciplinele principale studiate / competențe profesionale dobândite	Doctorand, specialitatea anesteziologie și Reanimatologie <ul style="list-style-type: none"> ▪ Anestezie și Reanimatologie ▪ Biostatistica ▪ Limba Engleză
Numele și tipul instituției de învățământ / furnizorului de formare	USMF "N. Testemițanu" Chișinău, str. Ștefan cel Mare, 165

Perioada	Noiembrie 2002- noiembrie 2006
Calificarea / diploma obținută	Rezidențiat în specialitatea anesteziologie și Reanimatologie
Disciplinele principale studiate /competențe profesionale dobândite	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Anestezia în pediatrie; ▪ Neuroanestezia; ▪ Anestezia în cardiologie; ▪ Cardiologie; ▪ Toxicologie; ▪ Farmacologie;
Numele și tipul instituției de învățământ / furnizorului de formare	USMF “N. Testemițanu”, Chișinău, str. Ștefan cel Mare, 165
Perioada	Septembrie 2005- Februarie 2006
Calificarea / diploma obținută	Program de instruire în Anesteziologie și Reanimatologie, România, Cluj-Napoca
Disciplinele principale studiate / competențe profesionale dobândite	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Însușirea metodei de anestezie cu agenți inhalatori (izofluran, sevofluran); ▪ Însușirea metodelor de ventilație neinvazivă în terapia intensivă și anesteziologie; ▪ Însușirea metodei de anestezie totală intravenoasă (TIVA)
Numele și tipul instituției de învățământ / furnizorului de formare	Societatea Anesteziologie și Reanimatologie din România (SARM)
Alte formări / instruiri:	
12.03.2012 – 2.04.2012	Curs psihopedagogie: ”Psihopedagogia învățământului superior”
Numele și tipul instituției de învățământ / furnizorului de formare	USMF “N. Testemițanu”, Chișinău, str. Ștefan cel Mare, 165
Perioada	Septembrie 1985 - 1996
Calificarea / diploma obținută	Diplomă de Școală Medie Generală

Numele și tipul instituției de învățământ / furnizorului de formare

Școala Medie Generală, s. Zâmbreni, Ialoveni

Aptitudini și competențe personale

Autoevaluare
Nivel european ()*

Rusa
Engleza

Înțelegere		Vorbire		Scriere
Ascultare	Citare	Participare la conversație	Discurs oral	Exprimare scrisă
C1	C1	B2	B1	B2
B2	B2	B2	B2	B2

() Nivelul Cadrului European Comun de Referință Pentru Limbi Străine*

Competențe și aptitudini organizatorice

- Punctualitate
- Lucru în echipă
- Planificare
- Coordonare

Competențe și aptitudini PC

Windows, MS Office applications: Word, Excel, Power Point.

Informații suplimentare

Persoane de referință:

- Șandru Sergiu, șef Catedra anesteziologie și reanimatologie, dr. hab. șt. med., prof. univ., sergiu.sandru@usmf.md
- Lutan Vasile, dr. hab. șt. med., prof. univ. Catedra fiziopatologie și fiziopatologie clinică, vasile.lutan@usmf.md