



**UNIVERSITATEA DE ȘTIINȚE AGRICOLE ȘI
MEDICINĂ VETERINARĂ CLUJ-NAPOCA
ȘCOALA DOCTORALĂ
FACULTATEA DE MEDICINĂ VETERINARĂ**

COSMIN S. MUREȘAN

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

**HEMODINAMICA ÎN SINCOPIA CARDIACĂ RESUSCITATĂ SUB
NEUROPROTECȚIE PRIN HIPOTERMIE ȘI MEMANTINĂ LA
PORCINE**

**CONDUCĂTOR ȘTIINȚIFIC
Prof. univ. Dr. LIVIU IOAN OANA**

CLUJ-NAPOCA

2014

Cuprins

Cuvinte cheie	iii
1. Motivația cercetării	iii
2. Originalitatea tezei	iii
3. Obiectivele cercetării	iv
4. Materiale și metodă	iv
5. Rezultate și discuții	vii
6. Concluzii și recomandări	xiv

CUVINTE CHEIE: parametri hemodinamici, monitorizare hemodinamică, stop cardio-respirator, resuscitare, neuroprotecție, hipotermie terapeutică, memantină.

1. MOTIVAȚIA CERCETĂRII

Monitorizarea hemodinamică în stopul cardiorespirator și în resuscitarea sub neuroprotecție reprezintă o temă de actualitate în medicina de urgență și terapia intensivă, temă care încearcă să aducă mai multă lumină în ceea ce privește elucidarea mecanismelor fiziopatologice ale stopului cardiorespirator și ale injuriei neuronale consecutive, în identificarea și actualizarea unor terapii cu efecte neuroprotective postresuscitare cardiorespiratorie și în optimizarea monitorizării hemodinamice și identificarea unor parametri hemodinamici de referință în resuscitare și în terapia specifică implementată timpuriu.

În medicina umană, injuria cerebrală postresuscitare continuă să reprezinte o provocare profesională care necesită angajarea unor resurse umane și financiare uriașe, iar terapiile neuroprotective imaginate sau testate în diferite studii preclinice pe model animal generează încă rezultate dezamăgitoare. Hipotermia controlată instituită postresuscitare, deși și-a dovedit efectul neuroprotector la pacienții comatoși supraviețuitori fibrilației ventriculare, încă generează câteva reticențe legate de utilitatea ei pe scară largă. În acest context, se impune identificarea unor terapii neuroprotective noi sau complementare hipotermiei, care odată dovedite eficiente să poată fi utilizate în practica clinică uzuală (Gillies et al., 2010).

În medicina veterinară, numărul studiilor concludente care au drept obiectiv resuscitarea, leziunile neuronale de ischemie cerebrală și reperfuzie, ca de altfel și monitorizarea hemodinamică în resuscitare și în sindromul de post-resuscitare, este încă foarte mic. În plus, o parte din aceste studii sunt realizate pe pacienți cu o patologie de multe ori diversificată, altele fiind studii experimentale care au drept subiect pacienți sănătoși, parametrii hemodinamici discutați fiind aleși în funcție de specia abordată, de disponibilitatea echipamentelor de monitorizare și de preferințele clinice ale personalului implicat, lipsind o monitorizare hemodinamică de ansamblu, care să permită identificarea metodelor/parametrilor de referință, și demonstrarea fără echivoc a unor eventuale corelații/non-corelații între parametrii relevanți.

Asfel, se impune continuarea cercetărilor în ceea ce privește implementarea unei strategii actualizate de monitorizare hemodinamică avansată în stopul cardiorespirator și în injuria ischemică/reperfuzie la animale cu stop cardiac experimental, bazată pe concluziile unor studii clinice prospective.

2. ORIGINALITATEA TEZEI

Studiul de față contribuie la o înțelegere mai bună a evoluției parametrilor hemodinamici în timpul stopului cardiorespirator, a resuscitării și a perioadei imediat post-resuscitare, a potențialelor corelații dintre aceștia, a răspunsului pacientului la manevrele de resuscitare și a influenței terapiei neuroprotective asupra variabilelor hemodinamice studiate.

Considerăm semnificative rezultatele studiului nostru, având în vedere următoarele aspecte: studiul este bazat pe stopul cardiorespirator consecutiv fibrilației ventriculare induse; între loturi nu există diferențe în ceea ce privește protocolul CPR sau medicația de resuscitare; studiul are ca și componentă esențială protocolul de neuroprotecție (hipotermie și memantină); abordarea diferită a categoriilor parametrilor hemodinamici evaluați; evaluarea hemodinamică post-ROSC până la 120 de minute ș.a.

3. OBIECTIVELE CERCETĂRII

Lucrarea de față are drept scop evaluarea parametrilor hemodinamici în stopul cardiac, în resuscitarea cu neuroprotecție, și în perioada de revenire la circulația spontană, având la bază un protocol experimental de stop cardiac prin inducerea fibrilației ventriculare cu ajutorul unui curent electric de 50 Hz.

Studiul are următoarele obiective: evaluarea în dinamică a parametrilor hemodinamici monitorizați; identificarea potențialelor corelații dintre parametrii hemodinamici monitorizați; evaluarea influenței medicației de neuroprotecție utilizată asupra parametrilor monitorizați.

Pentru îndeplinirea obiectivelor propuse am monitorizat parametrii hemodinamici utilizând următoarea clasificare (Edwards, 2002; Galli et al., 2000; Lopez-Herce et al., 2011a; 2011b; LiDCO, 2003):

- Parametrii hemodinamici globali – frecvența cardiacă (HR), tensiunea arterială medie (MAP), presiunea venoasă centrală (CVP), presiunea în capilarul pulmonar blocat (PWPC), debitul cardiac (CO), volumul bătaie (SV), variația volumului bătaie (SVV), rezistența vasculară sistemică (SVR).
- Parametrii statusului oxigenării – presiunea parțială a oxigenului (PO_2) (din sângele arterial, venos și bulbul jugular), livrarea oxigenului (DO_2), hematocritul (HCT – din sângele arterial, venos și bulbul jugular).
- Parametrii statusului acido-bazic – pH-ul, excesul de bază (BE(B)), bicarbonatul (HCO_3^-) și presiunea parțială a dioxidului de carbon (PCO_2) – din sângele arterial, venos și bulbul jugular, și presiunea parțială a dioxidului de carbon din aerul expirat ($EtCO_2$).
- Parametrii statusului metabolismului și perfuziei tisulare – glicemia (GLU), potasemia (K^+), lactatemia (LAC) și calciul ionic (Ca^{++}) – arteriale, venoase și din bulbul jugular.

Parametrii hemodinamici au fost evaluați și înregistrați în patru perioade consecutive: perioada de stabilitate (bazal), perioada de fibrilație ventriculară (VF), perioada de resuscitare (CPR) și perioada de postresuscitare (post-ROSC).

4. MATERIALE ȘI METODĂ

Material biologic. Animalele luate în studiu au fost reprezentate de 25 porci de carne (Landrace/Large-white), masculi și femele, cu o greutate medie de 65 ± 5 kg, toți provenind de la același crescător, o fermă de porci din județul Cluj. Porcii au fost aduși la FMV Cluj-Napoca cu trei zile înainte de experiment și cazați în boxe separate, regimul de hrană și apă fiind ad libitum (hrăniți cu o dietă comercială similară cu cea de la fermă), și regim de iluminat normal (respectarea ciclului de lumină zi-noapte).

Aparatură. Monitor multiparameter Draeger Infinity Delta și Ventilator Draeger Evita 1 (Drägerwerk AG Lubeck, DE); Monitor Vigileo, utilizat cu senzor FloTrac (Edwards Life Sciences, SUA); Defibrilator Primedic Defi Monitor XD1 (Metrax GmbH, Rottweil, DE); Analizor automat de gaze sanguine și electroliți Gem Premier 3000 (Instrumentation Laboratory Company, Lexington, MA, SUA); Infusomat B Braun FM și Injectomat B Braun Compact S (B Braun Melsungen AG, Melsungen, DE); Nikon D 40, cu obiectiv 18-55 mm (Japonia).

Metoda de lucru. Protocolul experimental a fost analizat și aprobat în cadrul proiectului PN-II/09.10.2007, intitulat „Dezvoltare prin cercetare interdisciplinară a unei noi strategii medicamentoase destinate asigurării neuroprotecției în ischemia cerebrală (NEUROPROTER)” de către Comisia de Bioetică a UMF Iuliu Hațieganu Cluj-Napoca, fiind în conformitate cu legislația europeană și de asemenea cu directivele internaționale privind bunăstarea animalelor implicate în procedurile experimentale, și are la bază protocoale similare întâlnite în mai multe studii (Brücken et al., 2010; Jeung et al., 2011; Wu et al., 2008; Koudouna et al., 2007; Liao et al., 2010; Lopez-Herce et al., 2011a, 2011b; Schratter et al., 2010; Schwarzl et al., 2011;

Xanthos et al., 2007a; 2007b; 2010; Yannopoulos et al., 2011). Înainte de a fi luate în studiu, animalele au fost declarate clinic sănătoase pe baza unei prealabile consultații clinice complete. Cu 12 ore înainte de experiment au fost supuse unui repaus alimentar, regimul hidric rămânând nemodificat.

Protocol anestezic. Protocolul anestezic utilizat a constat în administrarea de atropină (0,04 mg/kg I.M.) și azaperone (4 mg/kg I.M.) (premedicație); propofol (3 mg/kg) în bolus I.V. (inducerea anesteziei); sufentanil (0,2-0,3 mcg/kg I.V. la 20-30 minute), tracrיום (0,6 ml/kg I.V. la intervale de 30 minute) și propofol (8-10 mg/kg/h) (menținerea anesteziei). Ventilația a fost menținută controlată, cu TV de 12-15 ml/kg, raport I/E de 1/2, FiO₂ de 21%, cu ajustarea frecvenței respiratorii pentru menținerea EtCO₂ între 30-40 mmHg și PaCO₂ între 35-45 mmHg.

Protocol auxiliar. Fluidoterapia a constat în administrarea de soluție Hartmann în doză de 30 ml/kg I.V. în prima oră, ulterior 10 ml/kg/h I.V., cu întreruperea administrării în timpul fibrilației ventriculare. La toate animalele s-a administrat heparină cu 15 min. înainte de provocarea stopului cardiac, pentru a preveni potențialul risc de tromboembolie.

Plasarea cateterelor. Vena auriculară marginală a fost cateterizată cu ajutorul unui cateter venos de 20 G. Artera carotidă dreaptă a fost izolată chirurgical și cateterizată cu un cateter arterial de 20 G, pentru evaluarea continuă a tensiunii arteriale, a debitului cardiac și a parametrilor derivați din debit cardiac. Artera pulmonară a fost cateterizată cu un cateter Swan-Ganz de 7F, introdus prin vena jugulară dreaptă, atriumul drept, ventriculul drept și în final artera pulmonară și capilarul pulmonar, poziționarea lui fiind monitorizată cu ajutorul undelor caracteristice. Pentru evaluarea presiunii venoase centrale a fost inserat în vena jugulară dreaptă un cateter venos central. Vena jugulară internă dreaptă, cât mai aproape de bulbul jugular, a fost de asemenea cateterizată cu ajutorul unui cateter venos periferic de 22G, pentru recoltarea probelor de sânge pentru gazometrie și electroliți. Cateterismul vezical a fost efectuat cu ajutorul unei sonde urinare.

Monitorizarea parametrilor hemodinamici. Parametrii hemodinamici monitorizați au fost următorii: HR, MAP, CVP, PWPC, CO, SV, SVV, SVR, PO₂, DO₂, HCT, pH, BE(B), HCO₃⁻, PCO₂, EtCO₂, GLU, K⁺, LAC și Ca⁺⁺. Adicional, pentru buna desfășurare a protocolului experimental, au fost monitorizați și următorii parametri: ECG în derivația DII, SpO₂ și temperatura corporală până la extubarea pacientului. După finalizarea implementării cateterelor și a monitorizării, fiecare animal a fost lăsat pentru stabilizare o perioadă de 20 minute, înainte de înregistrarea variabilelor hemodinamice bazale.

Înregistrarea parametrilor hemodinamici a fost realizată după următorul protocol: bazal, la 3 minute de resuscitare; la 5, 15, 30, 60 min. și în final la 120 min. după ROSC. Ordinea de înregistrare a acestor parametri nu a fost una întâmplătoare; astfel, pentru fiecare moment al înregistrării, recoltarea probelor de sânge a fost efectuată după fotografierea parametrilor de pe ecranele celor două monitoare. Probele de sânge pentru analiza gazelor arteriale, a electroliților și a lactatului au fost recoltate concomitent din artera carotidă, artera pulmonară, bulbul jugular, și desigur după același protocol cu variabilele hemodinamice. Analiza gazelor arteriale, a electroliților, glicemiei și a lactatului a fost efectuată imediat după recoltarea probelor de sânge.

Metodologia inducerii stopului cardiac. Stopul cardiac a fost realizat prin inducerea fibrilației ventriculare (VF), aplicând un curent alternativ de 40-60 V cu o frecvență de 50 Hz, cu ajutorul a doi electrozi subcutanați. Durata stopului cardiac a fost menținută timp de 8 minute, timp în care ventilația mecanică și fluidoterapia au fost oprite, animalele fiind lăsate în această perioadă fără terapie. Prezența fibrilației ventriculare a fost confirmată prin vizualizarea undelor ECG caracteristice și prin scăderea bruscă a tensiunii arteriale.

Protocolul de resuscitare. La finalul celor 8 minute de VF au fost inițiate manevrele de resuscitare, protocolul CPR fiind în conformitate cu protocolul uman ALS. Protocolul CPR (resuscitarea cardio-pulmonară) a constat în masaj cardiac extern manual (standard) – compresii toracice – cu o frecvență de 100 per minut, durata compresiei fiind egală cu cea a

relaxării, cu relaxarea completă, înfundarea compresiunilor pe diametrul antero-posterior fiind de 25% din înălțimea toracelui și ventilație controlată, cu o frecvență de 7 respirații per minut, FiO₂ de 100%, raportul compresiuni toracice/respirații fiind de 30/2. După un minut de CPR s-a administrat vasopresină (0,5 UI/kg) în bolus IV. După 5 minute de CPR s-a defibrilat pacientul, aplicând un șoc electric de 150 J bifazic. Succesul resuscitării, ROSC (restoration of spontaneous circulation, revenirea la circulația spontană) a fost considerată o restaurare a ritmului cardiac, cu TAS invazivă mai mare de 50-60 mmHg pentru mai mult de 10 minute consecutive. Dacă nu s-a realizat ROSC după primul șoc, s-a continuat cu un minut de masaj cardiac extern și s-au administrat două șocuri electrice de 150 J, urmate de încă 2 minute de MCE, un bolus de 30 mcg de adrenalină (0,02 mg/kg), iar după încă un minut de MCE s-au aplicat două șocuri consecutive de 200 J. Absența ROSC după aceste șocuri definește ineficiența resuscitării. Practic, protocolul de resuscitare a fost oprit în momentul instaurării ROSC sau după 20 de minute de resuscitare ineficientă. După reinstaurarea ROSC, s-a continuat ventilația (cu menținerea valorilor EtCO₂ și respectiv PaCO₂ de dinaintea VF), fluidoterapia și monitorizarea hemodinamică. În plus, FiO₂ a fost gradual scăzut, astfel încât după 60 min. de la ROSC valoarea acestui parametru a fost de 30%, cu menținerea acestei valori până la detubarea pacientului. Dacă după ROSC TAS a fost mai mică de 70 mmHg, s-a inițiat suport inotrop cu dobutamină. La finalul perioadei de monitorizare s-a efectuat extubarea, iar înainte de a fi transferat în boxa de internare, fiecare animal a fost observat timp de 20 minute sub monitorizare SpO₂, pentru a ne asigura că respiră spontan eficient.

Protocolul de neuroprotecție. Protocolul de neuroprotecție a fost realizat prin intermediul a două metode distincte, hipotermia terapeutică și administrarea de memantină.

Hipotermia terapeutică. Hipotermia terapeutică (32-34°C) (hipotermia moderată, mild hypothermia), metodă clasică în neuroprotecție, a fost indusă și menținută printr-o combinație de două metode, metoda endovasculară și metoda răcirii de suprafață. Metoda endovasculară, internă – “endovascular cooling” – a fost realizată prin administrarea intravenoasă rapidă (15-30 ml/kg în bolus) de soluție rece de cristaloid (soluție Hartmann, la 4°C). Metoda răcirii de suprafață, externă – “surface cooling” – a fost realizată prin poziționarea de comprese reci (prosoape umede) și comprese cu gheață (“polythene ice packs”) pe partea ventrală și părțile laterale ale gâtului, toracelui și abdomenului (Gillies et al., 2010). Durata hipotermiei terapeutice a fost de 12 ore, fiind instituită la un singur lot de studiu începând cu minutul 1 de post-ROSC. Pe toată durata ei, temperatura corporală internă a fost evaluată în mod continuu la nivel esofagian (treimea inferioară). Prevenirea apariției frisoanelor s-a realizat prin management anestezic, fiind adăugați după nevoie blocați neuromusculari. La final, faza de reîncălzire a fost efectuată prin metodă pasivă, fiind folosite păături calde, iar temperatura din sala destinată experimentului a fost ajustată la 22-23°C.

Administrarea de memantină. Protocolul de neuroprotecție prin administrare de memantină a fost instituit la două loturi din studiu, administrându-li-se 5 mg/kg și respectiv 10 mg/kg i.v. (introducerea cateterului Swan-Ganz) în minutul 1 de post-ROSC.

Loturile luate în studiu

- Lotul I (5 porci) – anestezie fără stop cardiac, fără CPR, fără neuroprotecție;
- Lotul II (5 porci) – anestezie, stop cardiac, CPR, fără neuroprotecție;
- Lotul III (5 porci) – anestezie, stop cardiac, CPR, memantină 10 mg/kgc;
- Lotul IV (5 porci) – anestezie, stop cardiac, CPR, hipotermie terapeutică;
- Lotul V (5 porci) – anestezie, stop cardiac, CPR, memantină 5 mg/kgc.

Animalele care au atins ROSC, după finalizarea înregistrării variabilelor hemodinamice au fost ținute în viață încă 3 zile, perioadă în care au fost reevaluate neurologic la 24, 48 și 72 de ore. Protocolul terapeutic zilnic în această perioadă a constat în administrarea de antibiotic și analgezic/antiinflamator, regimul alimentar și hidric rămânând nemodificat. La sfârșitul

experimentului, animalele au fost eutanasiate și necropsiate, cu prelevarea de probe pentru examen histopatologic.

Analiza statistică a rezultatelor. Variabilele hemodinamice înregistrate sunt prezentate ca și medie \pm SD. Întrucât am găsit în literatura de specialitate evaluarea doar separată a dinamicii și a unor potențiale corelații ale variabilelor sanguine (arteriale, venos centrale, bulb jugular), în studiul nostru am preferat evaluarea lor combinată și în consecință am introdus respectivele variabile hemodinamice în analiza statistică sub formă de medie aritmetică.

Interpretarea statistică a rezultatelor se bazează pe testele Anova (One-way Analysis of Variance) și Tuckey Kramer pentru evoluția în dinamică și evoluția comparativă a parametrilor hemodinamici monitorizați. O valoare a $p < 0.001$ denotă diferențe extrem de semnificative (notate cu ***); o valoare a $p < 0.01$ denotă diferențe foarte semnificative (notate cu **); o valoare a $p < 0.05$ a fost indiciu pentru diferențe semnificative (notate cu *); o valoare a $p \geq 0.05$ a fost indiciu pentru diferențe ne semnificative din punct de vedere statistic (notate cu ns).

Pentru evaluarea relației dintre variabilele hemodinamice înregistrate am folosit corelația lui Pearson (Pearson Product-Moment Correlation Coefficient (r) – coeficientul de corelație). Un coeficient de corelație egal cu 0 a fost indice pentru absența relației liniare, în timp ce un coeficient de corelație egal cu 1 (\pm) a fost indice pentru o relație liniară perfectă (pozitivă/negativă); valori ale coeficientului de corelație între 0 și 0.3 (\pm) au fost indice pentru o relație liniară slabă (pozitivă/negativă); valori ale r între 0.3 și 0.7 (\pm) au fost indice pentru o relație liniară moderată (pozitivă/negativă) (eroare de predicție semnificativă); valori ale r între 0.7 și 0.9 (\pm) au fost indice pentru o relație liniară puternică (pozitivă/negativă) (eroare de predicție moderată); valori ale coeficientului de corelație între 0.9 și 1.0 (\pm) au fost indice pentru o relație liniară foarte puternică (pozitivă/negativă) (cu acuratețe bună de predicție) (Marion, 2004; Stockburger, 1996; Dean et Illowsky, 2012). Adițional, pentru a interpreta corect coeficientul de corelație am determinat regresia liniară dintre aceleași variabile hemodinamice, prin calcularea coeficientului de determinare (R^2) (Brown, 2003; Dean et Illowsky, 2012; Roberts, 2014).

5. REZULTATE ȘI DISCUȚII

EVOLUȚIA ÎN DINAMICĂ A PARAMETRILOR HEMODINAMICI

Parametrii hemodinamici globali. La lotul martor, frecvența cardiacă, tensiunea arterială, presiunea venoasă centrală și presiunea în capilarul pulmonar blocat au rămas relativ constante pe toată durata experimentală. Debitul cardiac și debitul bătaie au fost constante, în jurul valorii de 6 L/min și respectiv 65 mL/bătaie. În plus, variația volumului bătaie a avut o evoluție similară. La loturile resuscitate, comparativ cu perioada bazală, în perioada de fibrilație ventriculară frecvența cardiacă a scăzut la 0 (Fig. 1), întâlnindu-se concomitent și hipotensiune extremă (10% din valoarea bazală). În perioada de resuscitare, frecvența cardiacă a crescut brusc, fiind determinată practic de către masajul cardiac, menținându-se concomitent și hipotensiunea arterială (50% din valoarea bazală), chiar dacă manevrele de resuscitare au fost instituite corespunzător. În perioada de revenire la circulația spontană a fost înregistrată tahicardie, valorile frecvenței cardiace fiind cele mai ridicate în primele 30 de minute, după care au avut o tendință de scădere și normalizare. La 5 minute de ROSC s-a întâlnit un peak de hipertensiune arterială, tendința ulterioară fiind de normalizare, la finalul experimentului tensiunea arterială medie fiind ușor crescută față de bazal. Presiunea venoasă centrală și presiunea în capilarul pulmonar blocat au fost crescute în primele 30 de min. după ROSC, după care s-a înregistrat o tendință de normalizare, valorile minime fiind cele bazale. Din considerente de ordin tehnic, CVP nu a fost înregistrată în perioadele de fibrilație ventriculară și CPR. Debitul cardiac cel mai crescut a fost înregistrat la loturile resuscitate imediat după revenirea la circulația spontană (5-15

min.), la finalul experimentului fiind mai scăzut față de perioada bazală; variația volumului bătaie a avut o tendință de scădere către finalul perioadei de monitorizare, valorile din momentul ROSC 120 fiind superioare celor bazale. Totuși, în perioadele de fibrilație ventriculară și resuscitare, valorile generate de către monitorul Vigileo pentru CO, SV și SVV au fost identice cu cele bazale, întrucât senzorul monitorului nu a putut detecta o undă de puls interpretabilă și în consecință considerăm că ele nu reflectă realitatea clinică din acele momente, fiind practic eronat crescute. Rezistența vasculară sistemică a fost scăzută în perioada bazală și a avut o tendință de creștere la 120 min. post-ROSC, valorile sale nefiind influențate de resuscitare.

Parametrii statusului acidobazic. La lotul martor, parametrii statusului acidobazic au avut o evoluție liniară, constantă pe toată perioada experimentală – excesul de bază între 8.1 mmol/L, SD = 1.89 și 9.35 mmol/L, SD = 3.11; presiunea parțială a dioxidului de carbon din aerul expirat între 24.33 mmHg, SD = 1.08 și 29 mmHg, SD = 1.41; concentrația ionului bicarbonat între 31.45 mmol/L (SD = 1.7) și 33.74 mmol/L (SD = 3.87); presiunea parțială a dioxidului de carbon în intervalul 35.77 mmHg (SD = 3.16) și 44 mmHg (SD = 14.07); pH-ul sanguin în intervalul 7.48 (SD = 0.07) și 7.53 (SD = 0.02; 0.03; 0.005). La loturile la care s-a indus fibrilație ventriculară, față de perioada bazală în care valorile excesului de bază și ale concentrației ionului bicarbonat au fost normale, au scăzut în perioadele de CPR și revenire la circulația spontană, sugerând practic un deficit de bază (o compensare metabolică). Excesul de bază a avut un peak negativ la 15 minute de ROSC (-6.1, SD=0.73 și -10.32, SD=4.1), iar începând cu 30 de minute post-ROSC, HCO₃⁻ și BE(B) au înregistrat o evoluție ascendentă la toate loturile resuscitate, la finalul monitorizării valorile înregistrate fiind per ansamblu mai mici decât cele bazale (neseemnificativ din punct de vedere statistic) (Fig. 2). Presiunea parțială a dioxidului de carbon din aerul expirat a scăzut brusc până la valoarea 0 în timpul perioadei de fibrilație ventriculară, după care a crescut brusc în perioada de resuscitare, atingând valori de aproximativ <50% din valorile bazale, și a continuat să crească în timpul perioadei de ROSC 5, moment în care a înregistrat valori aproximativ egale cu cele bazale. Valorile maxime au fost identificate la 15 minute după revenirea la circulația spontană, ulterior înregistrând o pantă descendentă, valorile de la finalul perioadei de monitorizare fiind aproape similare cu cele bazale. Practic EtCO₂ a înregistrat o relație de proportionalitate inversă cu BE(B) la 15 minute de la revenirea la circulația spontană. Presiunea parțială a dioxidului de carbon a înregistrat valori aproape identice la debutul și finalul perioadei de monitorizare la loturile resuscitate, fiind crescută la 15 minute de ROSC. Practic PCO₂ și EtCO₂ au fost maxim crescute în același moment, 15 minute de ROSC. Față de perioada bazală, la loturile resuscitate pH-ul sanguin a fost în scădere până la 15 minute de la revenirea la circulația spontană, moment în care acidoza metabolică a fost maximă, ulterior fiind înregistrată o ameliorare a acesteia, pH-ul bazal și cel final fiind aproape similar.

Parametrii statusului oxigenării. La lotul martor, parametrii statusului oxigenării au avut o evoluție liniară pe toată perioada experimentală – livrarea oxigenului – între 661 mL/min (SD = 18.7) și 843 mL/min (SD = 180.71); presiunea parțială a oxigenului în sânge între 109.44 și 256.33 mmHg; hematocritul – între 25.44 % (SD = 2.13) și 27.33 % (SD = 3.52). La loturile resuscitate, în perioada de VF acești parametri nu au fost înregistrați. Față de bazal, în perioada de CPR, PO₂ și HCT au crescut. DO₂ a fost maxim crescut la 5-15 minute de la revenirea la circulația spontană, după care tendința a fost de scădere progresivă, valori minime fiind întâlnite la finalul perioadei de monitorizare (Fig. 3). În general tendința PO₂ a fost de creștere din momentul bazal până la 60 minute de la ROSC (hiperoxie), după care a urmat o scădere bruscă până la finalul perioadei de monitorizare, valorile de ROSC 120 rămânând totuși superioare celor bazale. DO₂ și PO₂ au fost direct influențate de evoluția FiO₂ din timpul resuscitării, respectiv 100% în CPR după care a fost redus progresiv, astfel încât la 60 minute a fost de 30%. HCT la loturile resuscitate a fost în creștere din momentul bazal până la 5 minute de ROSC, după care a urmat o scădere lentă până la 60 min., valorile ROSC 120 fiind aproape similare cu cele bazale.

Parametrii statusului metabolismului și perfuziei tisulare. La lotul martor, markerii statusului metabolismului și perfuziei tisulare au rămas constanți pe toată durata experimentală: glicemia – 5.22 mmol/L (SD = 0.92) și 6.05 mmol/L (SD = 1.84); lactatul sanguin – între 1.92 mmol/L (SD = 0.43) și 3.15 mmol/L (SD = 0.67); potasiul sanguin – între 3.67 mmol/L (SD = 0.05) și 3.83 mmol/L (SD = 0.16) pe întreaga perioadă de monitorizare; calciul ionic – între 1.37 mmol/L și 1.39 mmol/L în perioada bazală. La loturile resuscitate, față de perioada bazală, glicemia și lactatemia au crescut în timpul CPR, iar potasemia a atins o valoare maximă. Post-ROSC, glicemia a atins valoarea maximă la 5 minute, lactatul sanguin doar la 5-15 minute (Fig. 4), în timp ce potasemia a revenit la valorile bazale la 15 minute de la revenirea la circulația spontană. Calcemia a fost minimă la 60 de minute de ROSC, însă evoluția acestui parametru a fost totuși modestă în comparație cu ceilalți parametri de metabolism și perfuzie tisulară.

CORELAȚIILE DINTRE PARAMETRII HEMODINAMICI

Corelațiile dintre parametrii hemodinamici globali. În cadrul celor cinci loturi studiate, între parametrii hemodinamici globali monitorizați au fost observate puține corelații. Astfel, am identificat o corelație pozitivă puternică între frecvența cardiacă și tensiunea arterială medie în condiții de stabilitate hemodinamică, corelație întâlnită însă inconstant în condiții de instabilitate hemodinamică. La loturile resuscitate sub neuroprotecție am identificat o corelație pozitivă puternică între frecvența cardiacă și debitul cardiac. Doar la loturile resuscitate cu memantină am identificat o corelație negativă puternică între rezistența vasculară sistemică și alte două variabile – frecvența cardiacă și debitul cardiac. La lotul cu hipotermie am identificat o corelație pozitivă puternică între debitul cardiac și tensiunea arterială medie, care s-a menținut foarte puternică și la lotul cu memantină 10 mg/kg, însă nu și la celelalte loturi. Debitul cardiac nu s-a corelat cu parametrii globali de presiune, cum ar fi de exemplu presiunea venoasă centrală și presiunea în capilarul pulmonar blocat.

Corelațiile dintre parametrii statusului acidobazic. În cadrul parametrilor acidobazici există puține corelații. La toate loturile a fost identificată o corelație pozitivă foarte puternică între excesul de bază din sânge și bicarbonat, atât în condiții de stabilitate cât și instabilitate hemodinamică. Am observat în condiții de stabilitate hemodinamică o corelație pozitivă puternică între presiunea parțială a dioxidului de carbon din sânge și excesul de bază, și între presiunea parțială a dioxidului de carbon din sânge și bicarbonat, corelație care devine negativă foarte puternică la toate loturile resuscitate sub neuroprotecție. Inconstant, la lotul cu hipotermie și la lotul cu memantină 10 mg/kg s-a identificat o corelație pozitivă foarte puternică între pH și excesul de bază și respectiv pH și bicarbonat. Doar la loturile cu memantină, fără a fi întâlnită la alte loturi, s-a identificat o corelație pozitivă puternică între presiunea parțială a dioxidului de carbon din sânge și presiunea parțială a dioxidului de carbon din aerul expirat.

Corelațiile dintre parametrii statusului oxigenării. În cadrul parametrilor statusului oxigenării nu există corelații. Inconstant, la lotul cu hipotermie și la lotul cu memantină 10 mg/kg a fost identificată o corelație pozitivă foarte puternică între livrarea oxigenului și hematocrit.

Corelațiile dintre parametrii statusului metabolismului și perfuziei tisulare. În cadrul parametrilor statusului metabolismului și perfuziei tisulare există puține corelații. La toate loturile resuscitate (cu/fără neuroprotecție) am identificat o corelație pozitivă foarte puternică între glicemie și lactatul sanguin.

Corelațiile dintre parametrii hemodinamici globali, parametrii statusului acidobazic, parametrii statusului oxigenării și parametrii statusului metabolismului și perfuziei tisulare. Per ansamblu, luând în calcul toți parametrii hemodinamici la toate loturile studiate, am identificat potențiale corelații, care descriu din punct de vedere fiziopatologic stopul cardiorespirator, perioada de resuscitare și revenirea la circulația spontană.

Între variabilele hemodinamice globale și variabilele statusului oxigenării, am identificat o corelație pozitivă puternică doar între debitul cardiac și livrarea oxigenului în condiții de stabilitate hemodinamică, care devine foarte puternică la loturile resuscitate sub neuroprotecție.

La toate cele 4 loturi resuscitate, s-a evidențiat o corelație pozitivă puternică între frecvența cardiacă și glicemie, o corelație negativă foarte puternică între excesul de bază din sânge și lactatul sanguin (Fig. 5, 6, 7, 8) și o corelație negativă foarte puternică între concentrația ionului bicarbonat și lactatul sanguin. Adicional, în condiții de stabilitate hemodinamică s-a pus în evidență o corelație negativă puternică între frecvența cardiacă și lactatul sanguin, care devine corelație pozitivă foarte puternică la loturile resuscitate, cu excepția lotului hipotermizat, unde nu s-a menținut această relație. Am identificat o corelație pozitivă puternică între excesul de bază și glicemie și între concentrația ionului bicarbonat sanguin și glicemie la lotul fără stop și fără neuroprotecție (stabilitate hemodinamică), corelație care devine inversă (negativă) la toate loturile resuscitate.

Comparând variabilele hemodinamice la loturile resuscitate, am identificat o corelație negativă puternică între frecvența cardiacă și excesul de bază din sânge, care devine foarte puternică la loturile resuscitate sub memantină, corelație care nu se menține la lotul cu hipotermie. Tot în cadrul loturilor resuscitate au fost identificate corelații pozitive puternice între glucoza și livrarea oxigenului, între lactatul sanguin și livrarea oxigenului, și o corelație foarte puternică între frecvența cardiacă și livrarea oxigenului, cu o singură excepție, lotul cu hipotermie. În mod similar, am identificat o corelație negativă puternică între excesul de bază din sânge și livrarea oxigenului, între concentrația ionului bicarbonat și livrarea oxigenului, și foarte puternică între concentrația ionului bicarbonat sanguin și frecvența cardiacă, la loturile cu instabilitate hemodinamică cu aceeași excepție, lotul cu hipotermie.

La loturile resuscitate sub neuroprotecție s-a identificat o corelație pozitivă puternică doar între debitul cardiac și glicemie, și între presiunea parțială a dioxidului de carbon din sânge și lactatul sanguin.

Doar la loturile cu memantină s-a înregistrat o corelație pozitivă puternică între frecvența cardiacă și presiunea parțială a dioxidului de carbon din aerul expirat, între debitul cardiac și lactatul sanguin, și între livrarea oxigenului și presiunea parțială a dioxidului de carbon din aerul expirat, dar negativă puternică între debitul cardiac și excesul de bază, și între debitul cardiac și concentrația ionului bicarbonat.

Prin faptul că am găsit atât de puține corelații între parametrii hemodinamici monitorizați, studiul nostru confirmă pe de o parte posibilitatea influenței medicației neuroprotective (hipotermia și memantina) și de resuscitare (adrenalina și vasopresina) asupra dinamicii acestora. Pe de altă parte, trebuie avut în vedere și faptul că stopul cardiorespirator și resuscitarea în esență reprezintă o stare de șoc și implicit instabilitate hemodinamică, cu alterarea dinamicii și a interrelațiilor dintre variabilele hemodinamice, la care se adaugă influența altor factori externi, ca de exemplu ventilația artificială, masajul cardiac ș.a. Adicional, menționăm posibilitatea unei corelații dintre două variabile hemodinamice fără ca între ele să existe o relație de cauzalitate, iar absența valorilor parametrilor hemodinamici din anumite momente (în special VF) poate masca/influența dinamica sau interrelatiile anumitor variabile studiate în această teză. Considerăm că studii ulterioare sunt necesare totuși pentru a evalua aceste ipoteze.

INFLUENȚA MEDICAȚIEI DE NEUROPROTECȚIE UTILIZATE ASUPRA PARAMETRILOR MONITORIZAȚI

Din punct de vedere hemodinamic, tipul de neuroprotecție utilizat a implicat rezultate comparabile cu cele din studii anterioare. Comparativ cu celelalte loturi, hipotermia a determinat frecvență cardiacă mai mică și tensiune arterială medie crescută începând cu 5 minute de la revenirea la circulația spontană. Pe toată durata ROSC, debitul cardiac și variabilitatea debitului

bătaie au fost mult mai constante, iar rezistența vasculară sistemică a fost crescută, cele mai mari valori fiind întâlnite la 5-30 minute de ROSC. Hipotermia a determinat cele mai mici valori ale EtCO₂ și PCO₂ și o acidoză metabolică mai puțin gravă, hiperlactatemia fiind cea mai scăzută dintre toate loturile resuscitate (intervalul 15-30 post-ROSC). Pe toată durata CPR și ROSC, hematocritul a avut cele mai mici valori la porcii hipotermizați, livrarea oxigenului de asemenea fiind mai scăzută comparat cu celelalte loturi resuscitate în intervalul 15-60 post-ROSC.

Resuscitarea sub memantină a implicat valori crescute ale frecvenței cardiace post-ROSC, iar la doza de 10 mg/kg debitul cardiac și debitul bătaie au fost maxim crescute (comparat cu celelalte loturi resuscitate), în intervalul ROSC 5-30 excesul de bază având cele mai mici valori. La loturile resuscitate sub memantină acidoza metabolică a fost cea mai gravă în intervalul 5-30 min. post-ROSC, lactatul având valori crescute comparat cu lotul hipotermizat. Doar la loturile cu memantină, fără a fi întâlnită la alte loturi, s-a identificat o corelație pozitivă puternică între presiunea parțială a dioxidului de carbon din sânge și presiunea parțială a dioxidului de carbon din aerul expirat, o corelație pozitivă puternică între frecvența cardiacă și presiunea parțială a dioxidului de carbon din aerul expirat, între debitul cardiac și lactatul sanguin, și între livrarea oxigenului și presiunea parțială a dioxidului de carbon din aerul expirat, dar negativă puternică între debitul cardiac și excesul de bază, și între debitul cardiac și concentrația ionului bicarbonat.

Lotul hipotermizat a reprezentat excepție pentru mai multe corelații. Astfel, în cadrul loturilor resuscitate au fost identificate corelații pozitive puternice între glucoza și livrarea oxigenului, între lactatul sanguin și livrarea oxigenului, și una foarte puternică între frecvența cardiacă și livrarea oxigenului, cu o singură excepție, lotul cu hipotermie. În mod similar, am identificat o corelație negativă puternică între excesul de bază din sânge și livrarea oxigenului, între concentrația ionului bicarbonat și livrarea oxigenului, și foarte puternică între concentrația ionului bicarbonat sanguin și frecvența cardiacă, la loturile cu instabilitate hemodinamică cu aceeași excepție, lotul cu hipotermie.

Potențiale limitări ale studiului. Studiul de față are și câteva limitări. În primul rând, numărul mic de porci per lot, care reprezintă totuși cerința minimă necesară din punct de vedere statistic, la care se adaugă și costurile materiale aferente (semnificative). Experimentul a avut la bază porci sănătoși, la care am indus FV pentru studierea hemodinamicii în resuscitare și postresuscitare sub neuroprotecție, în contrast cu pacienții care intră în stop cardiorespirator consecutiv unei boli/patologii preexistente, care prezintă particularități fiziopatologice și implicit hemodinamice specifice. Pe de altă parte, un astfel de studiu conferă un termen de comparație în ceea ce privește evoluția variabilelor hemodinamice la pacienții cu patologie specifică, și implicit posibilitatea orientării manevrelor terapeutice după acestea. Anestezia și ventilația controlată pot influența valorile anumitor parametri hemodinamici, ducând la modificări semnificative raportat la pacienții normali, nesdați, cu respirație spontană. Cu toate acestea, ele reprezintă un deziderat important pentru respectarea bunăstării animalelor utilizate în astfel de studii experimentale. Nu am evaluat CPP (coronary perfusion pressure), deși alte studii au evaluat cu succes acest parametru, însă studiul nostru de la început nu și-a propus studierea diferențelor hemodinamice între animalele resuscitate cu succes versus decedate (nu există un lot cu animale decedate, cu răspuns nefavorabil la resuscitare, fără revenire la circulația spontană). Am evaluat dinamica și potențialele corelații ale variabilelor sanguine (arteriale, venos centrale, bulb jugular) sub formă de medie, și considerăm că este necesar din punct de vedere statistic a fi completată de o evaluare separată, distinctă. Am folosit o metodă de determinare a debitului cardiac validată doar la om (FloTrac/Vigileo), ea fiind până în prezent încă nevalidată la porcine, și în consecință considerăm că ar fi fost necesar ca valorile obținute prin această metodă să fie comparate cu o altă metodă validată (de exemplu termodiluția transpulmonară sau LiDCO). Totuși, având în vedere faptul că fiziologia cardiovasculară porcină este asemănătoare cu cea umană, considerăm că valorile obținute în acest studiu pot fi luate în considerație.

Exemple de evoluție a variabilelor hemodinamice la cele cinci loturi studiate

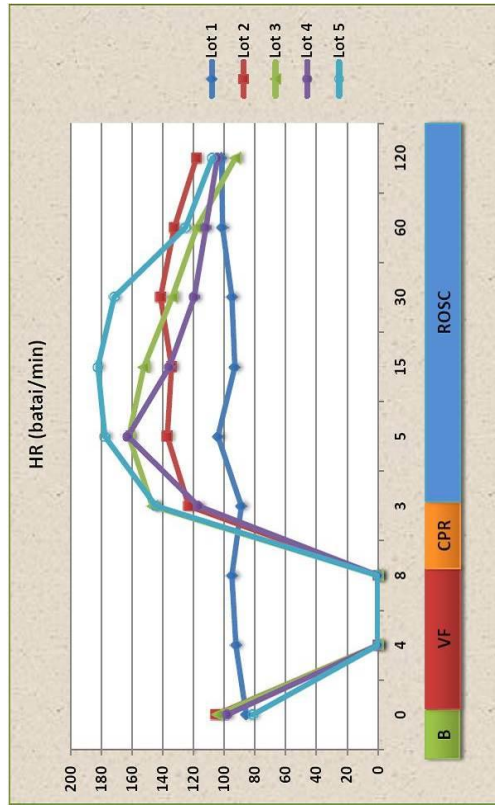


Fig. 1. Dinamica frecvenței cardiace

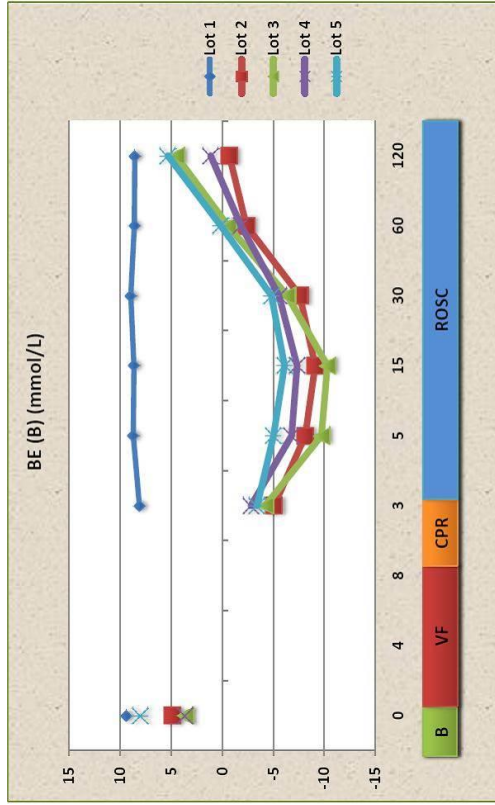


Fig. 2. Dinamica excesului de bază (sânge)

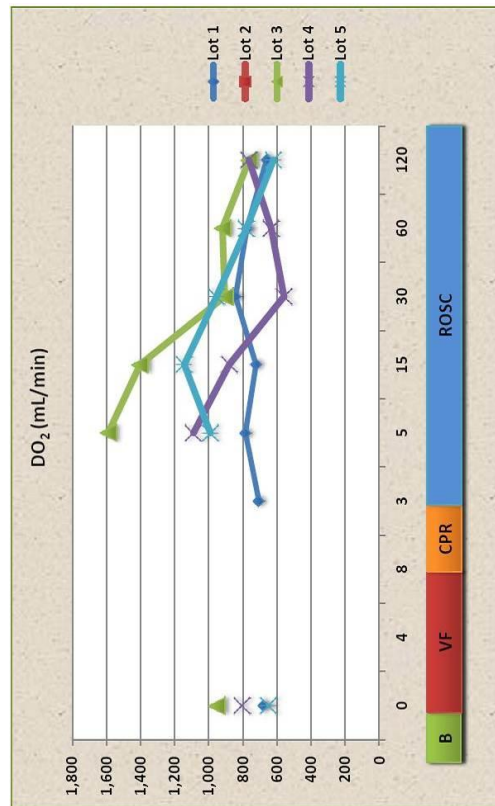


Fig. 3. Dinamica livrării oxigenului

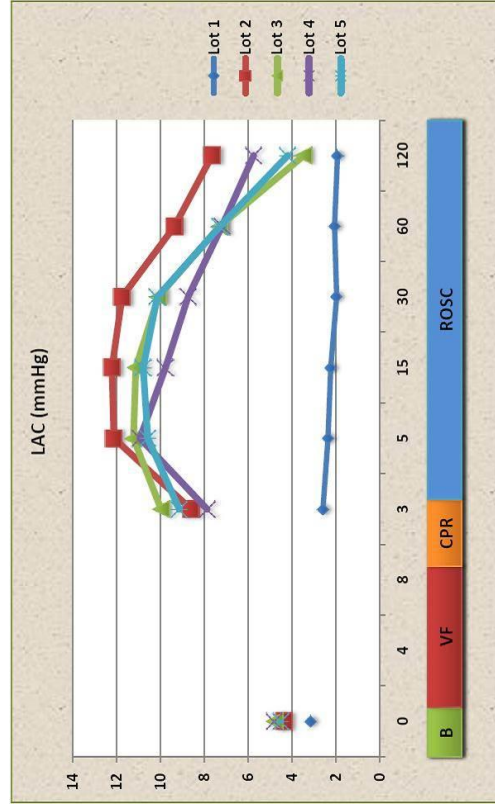


Fig. 4. Dinamica lactatului sanguin

Exemple de corelații între clase de parametri hemodinamici

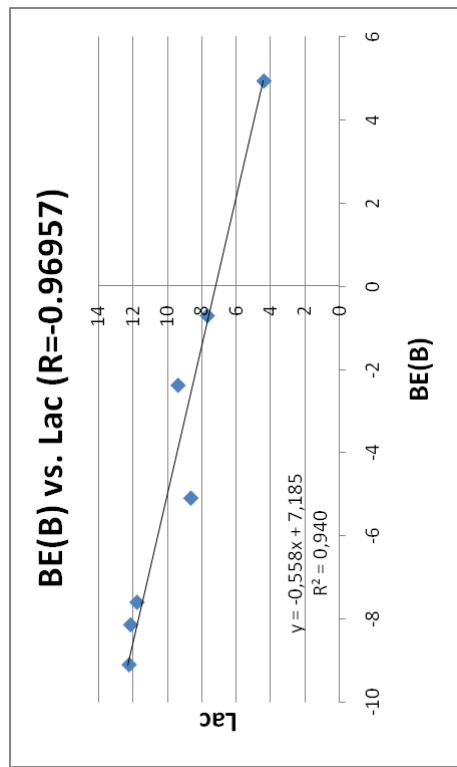


Fig. 5. Corelația dintre excesul de bază și lactatul sanguin, lot 2

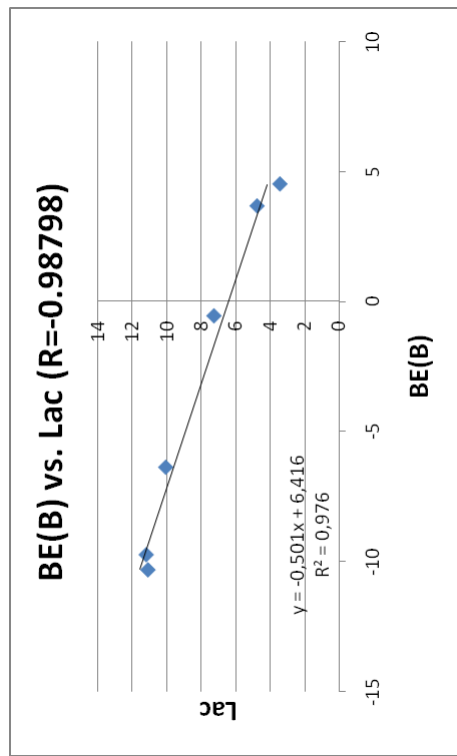


Fig. 6. Corelația dintre excesul de bază și lactatul sanguin, lot 3

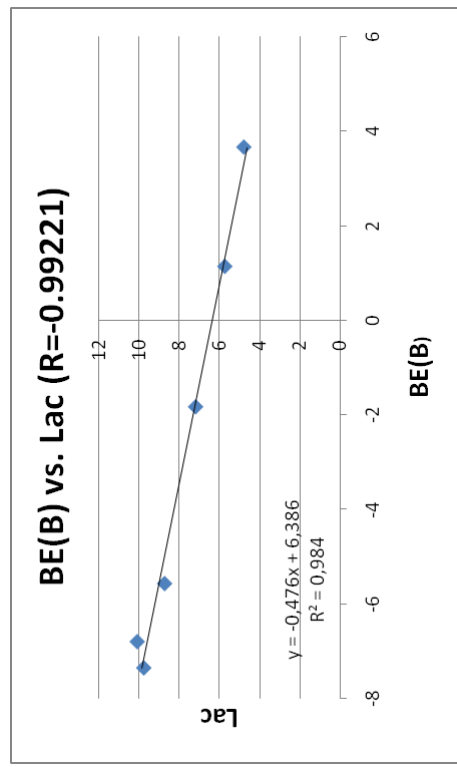


Fig. 7. Corelația dintre excesul de bază și lactatul sanguin, lot 4

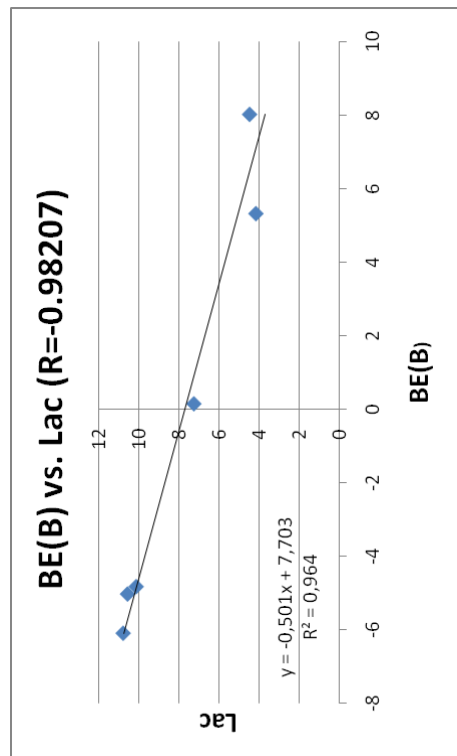


Fig. 8. Corelația dintre excesul de bază și lactatul sanguin, lot 5

6. CONCLUZII ȘI RECOMANDĂRI

Concluzii privind evaluarea în dinamică a parametrilor hemodinamici monitorizați

- Parametrii hemodinamici studiați au avut o evoluție liniară, constantă în cele patru momente experimentale prestabilite doar la lotul martor, iar la cele 4 loturi resuscitate doar în perioada bazală.
- **Perioada de fibrilație ventriculară** a fost caracterizată de colapsul parametrilor circulației sanguine – frecvența cardiacă 0, hipotensiune arterială extremă (10% din valoarea bazală), debit cardiac scăzut, presiunea parțială a dioxidului de carbon din aerul expirat în scădere bruscă până la valoarea 0.
- **Perioada de resuscitare** a implicat frecvență cardiacă și debit cardiac dependente de manevrele de resuscitare, hipotensiune arterială (maxim 50% din valoarea bazală), exces de bază și bicarbonat scăzute, presiune parțială a dioxidului de carbon din aerul expirat în creștere (<50% din valorile bazale), presiune parțială a oxigenului, glicemie, lactatemie, potasemie și hematocrit crescute.
- **Perioada de revenire la circulația spontană** a fost caracterizată de creșterea inițială a majorității parametrilor hemodinamici globali – tahicardie și hipertensiune arterială, debit cardiac, presiune venoasă centrală și presiune în capilarul pulmonar blocat crescute, după care tendința a fost de normalizare.
- La 15 minute post-ROSC deficitul de bază a fost foarte accentuat iar concentrația ionului bicarbonat minimă, după care evoluția lor a fost ascendentă începând cu 30 de minute post-ROSC și s-au normalizat la finalul monitorizării.
- Imediat după revenirea la circulația spontană acidoza mixtă (metabolică și respiratorie) a fost severă, iar presiunea parțială a dioxidului de carbon din aerul expirat și din sânge au fost crescute, însă s-au normalizat la finalul monitorizării.
- Presiunea parțială a oxigenului și livrarea oxigenului au fost intens crescute (hiperoxie consecutivă FiO_2 de 100%, gradual scăzut la 30%); hematocritul, glicemia și lactatemia au fost crescute imediat post-ROSC, cu tendință de scădere spre normalizare la 120 minute.
- La 15 minute de ROSC, între $EtCO_2$ și BE(B) a existat o relație de proporționalitate inversă. În același moment, PCO_2 și $EtCO_2$ au fost maxim crescute, iar acidoza metabolică a fost cea mai severă.
- Deși încă nevalidată la porcine, metoda FloTrac Vigileo are potențial în evaluarea precisă a CO în condiții de stabilitate hemodinamică; în condiții de instabilitate hemodinamică extremă – fibrilație ventriculară și apoi resuscitare – nu este acurată, întrucât este practic imposibilă evaluarea undei de presiune arterială.

Concluzii privind corelațiile dintre parametrii hemodinamici monitorizați

- În perioadele de fibrilație ventriculară, resuscitare și revenire la circulația spontană corelațiile semnificative au fost perturbate.
- Dintre **parametrii hemodinamici globali** monitorizați, doar frecvența cardiacă și tensiunea arterială medie s-au corelat pozitiv în condiții de stabilitate hemodinamică.

- În cadrul **parametrilor acidobazici**, excesul de bază și bicarbonatul sanguin s-au corelat pozitiv în condiții de stabilitate/instabilitate hemodinamică; pe de altă parte, majoritatea corelațiilor existente în condiții de stabilitate hemodinamică nu s-au menținut în perioadele de fibrilație ventriculară, resuscitare și respectiv revenire la circulația spontană.
- În cadrul **parametrilor statusului oxigenării** nu au fost identificate corelații.
- În cadrul **parametrilor statusului metabolismului și perfuziei tisulare** a existat doar o singură corelație pozitivă foarte puternică – glicemia și lactatul sanguin – la toate loturile resuscitate (cu/fără neuroprotecție).
- Per ansamblu, luând în calcul **toți parametrii hemodinamici studiați** în cele patru perioade, am identificat următoarele corelații:
- Între debitul cardiac și livrarea oxigenului – o corelație pozitivă puternică în condiții de stabilitate hemodinamică, care a devenit foarte puternică la loturile resuscitate sub neuroprotecție.
- La toate cele 4 loturi resuscitate – o corelație negativă foarte puternică între lactatul sanguin și excesul de bază din sânge și respectiv concentrația ionului bicarbonat.
- La loturile resuscitate sub neuroprotecție – o corelație pozitivă puternică între debitul cardiac și glicemie și între presiunea parțială a dioxidului de carbon din sânge și lactatul sanguin.

Concluzii privind influența medicației de neuroprotecție utilizate asupra parametrilor monitorizați

- Dinamica variabilelor evaluate și corelațiile identificate au fost influențate de medicația neuroprotectivă (hipotermia terapeutică și memantina).
- Hipotermia terapeutică a avut un efect benefic asupra evoluției variabilelor hemodinamice studiate, influențând favorabil evoluția animalului resuscitat.
- Hipotermia terapeutică a influențat evoluția parametrilor hemodinamici, determinând modificarea relațiilor dintre aceștia (nu se mențin corelațiile).
- Resuscitarea sub memantină a influențat direct activitatea cardiacă (cronotropism pozitiv, debit cardiac și debit bătăie crescute), a accentuat creșterea lactatului sanguin și a determinat agravarea stării de acidoză metabolică imediat post-ROSC.

Deoarece în anumite momente (în special în perioada de fibrilație ventriculară indusă), din motive tehnice, anumiți parametri hemodinamici nu au fost înregistrați, nu putem să excludem posibilitatea unei interpretări parțiale din punct de vedere statistic.

Considerăm necesară continuarea studiilor despre hemodinamică în resuscitare pentru confirmarea rezultatelor și evaluarea acestor ipoteze.

Recomandări. Întrucât am identificat puține corelații puternice (cu acuratețe bună de predicție) între parametrii hemodinamici studiați în cele patru perioade, recomandăm:

- interpretarea cu multă precauție a statusului hemodinamic al pacientului în fiecare din cele trei perioade critice – perioada de stop cardio-respirator, perioada de resuscitare și perioada de revenire la circulația spontană;
- abordarea complexă a variabilelor hemodinamice în ansamblu, în implementarea strategiei de resuscitare și a optimizării hemodinamice post-stop cardiorespirator.

Ca și terapie de neuroprotecție, având în vedere efectele benefice asupra evoluției variabilelor hemodinamice studiate, sugerăm atât utilizarea hipotermiei terapeutice cât și a memantinei. Considerăm totuși necesare investigații clinice suplimentare în completarea studierii efectelor hemodinamice ale celor două strategii neuroprotective.