

MODIFICĂRILE TONUSULUI CARDIAC VEGETATIV ÎN INDUCȚIA ANESTEZIEI GENERALE CU THIOPENTAL ȘI FENTANYL

Iuliana FEGHIU^{1,2} - asist. univ.,
Sergiu ȘANDRU¹ - dr. hab. șt. med., prof. univ.

Institutul Medicină de Urgență, Departamentul Anesteziologie și Terapie Intensivă Nr.1 „V. Ghereg”¹
Catedra Fiziopatologie și Fiziopatologie Clinică, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”²

Rezumat. Inducția anesteziei generale cu thiopental și fentanyl frecvent se asociază cu instabilitate hemodinamică, care poate fi indusă de modificările tonusului cardiac vegetativ. Scopul acestui studiu a fost de a determina modificările tonusului cardiac vegetativ după administrarea thiopental-ului și fentanyl-ului pentru inducția anesteziei generale. A fost realizat un studiu prospectiv randomizat acceptat de către Comitetul de Etică. Grupul de studiu a cuprins 47 pacienți programați pentru intervenții chirurgicale cu risc anestezic ASA I-II. Analiza variabilității ritmului cardiac și a modificărilor tonusului cardiac vegetativ simpatic și parasimpatic s-a realizat cu electrocardiograful Holter inițial, după premedicația cu soluție fentanyl și după inducția anesteziei generale cu thiopental și fentanyl. După administrarea fentanyl-ului 1,0 mkg/kg pentru premedicație nu s-au constatat modificări semnificative a variabilității ritmului cardiac și a tonusului cardiac vegetativ. După administrarea soluției thiopental 6,0-7,0 mg/kg combinat cu fentanyl 1,0 mkg/kg pentru inducția anesteziei generale s-au înregistrat schimbări semnificative a variabilității ritmului cardiac și a tonusului cardiac vegetativ. Variabilitatea ritmului cardiac s-a redus semnificativ. LFun (marker al tonusului cardiac simpatic) a sporit cu 10,5% (65,8 (95% CI 61,9-69,6) vs 73,5 (95% CI 68,4-78,6) (p=0,01), în timp ce HFun (marker al tonusului cardiac parasimpatic) s-a redus cu 28,4% (34,2 (95% CI 30,4-38,1) vs 24,5 (95% CI 20,3-28,7) (p=0,02). Raportul LFun/HFun a fost 4,4 ((95% CI 3,5-5,2) (p<0,0001), indicând prezența tonusului cardiac simpatic crescut.

Cuvinte-cheie: variabilitatea ritmului cardiac, tonus cardiac vegetativ simpatic, tonus cardiac vegetativ parasimpatic.

Summary. Changes of vegetative cardiac tonus in induction of general anesthesia with thiopental and fentanyl

Induction of general anesthesia with fentanyl and thiopental frequently is associated with hemodynamic instability, which can be caused by changes in vegetative balance of the heart. The aim of the study was to establish the changes of vegetative heart tonus in induction of general anesthesia with fentanyl and thiopental. There was performed a randomized prospective study which was approved by the Ethic Committee. The study group involved 47 patients scheduled for surgical intervention ASA I-II. The analysis of heart rate variability and the changes in cardiac vegetative tonus was performed with Holter ECG in baseline, after premedication with fentanyl solution and after induction of general anesthesia with thiopental and fentanyl. After administration of fentanyl in doses of 1,0 mkg/kg for premedication there were not significant changes of heart rate variability and vegetative heart tonus. Administration of thiopental 6,0-7,0 mg/kg combined with fentanyl 1,0mkg/kg for induction of general anesthesia leads to significant changes of HRV. There was a significant reduction of heart rate variability. The LFun (marker of sympathetic heart tonus) enhanced by 10,5% (65,8 (95%CI 61,9-69,6) vs 73,5 (95%CI 68,4-78,6)(p=0,01), meantime the HFun (marker of parasympathetic cardiac tonus) reduced by 28,4% (34,2 (95%CI 30,4-38,1) vs 24,5 (95%CI 20,3-28,7)(p=0,02). The LFun/HFun ratio was 4,4 ((95%CI 3,5-5,2)(p<0,0001), signaling the enhanced sympathetic heart tonus.

Key-words: heart rate variability, sympathetic heart tonus, parasympathetic heart tonus.

Резюме. Изменения вегетативного тонуса сердца при индукции общей анестезии тиопенталом и фентанилом.

Проведение индукции анестезии тиопенталом в сочетании с фентанилом часто приводит к гемодинамическим нарушениям, которые могут быть вызваны изменениями вегетативной регуляции деятельности сердца. Целью данного исследования было установление изменений вегетативной регуляции ритма сердца при индукции ане-

стезии с использованием фентанила и тиопентала. Было проведено проспективное рандомизированное исследование, которое было одобрено этическим комитетом **Государственного Университета Медицины и Фармации им. Николая Тестемицану**. Нами было обследовано 47 больных с риском по ASA I-II, которым планировались хирургические вмешательства. Анализ variability сердечного ритма и изменений вегетативной регуляции сердечной деятельности проводился основываясь на мониторинговании ЭКГ по Холтеру в исходном состоянии, после премедикации фентанилом, а также после индукции анестезии с тиопенталом и фентанилом.

После проведения премедикации фентанилом в дозе 1,0 мкг/кг не наблюдалось значительных изменений показателей variability сердечного ритма и вегетативной регуляции сердечного ритма. Однако после проведения индукции с тиопенталом в сочетании с фентанилом наблюдалось значительное снижение показателей variability сердечного ритма. LFun (показатель активности симпатического звена вегетативной регуляции сердечного ритма) достоверно увеличился на 10,5% (с 65,8 (95% ДИ 61,9-69,6) до 73,5 (95% ДИ 68,4-78,6), $p=0,01$), а HFun (показатель активности парасимпатического отдела вегетативной регуляции сердечного ритма) достоверно уменьшился на 28,4% (с 34,2 (95% ДИ 30,4-38,1) до 24,5 (95% ДИ 20,3-28,7), $p=0,02$). Отношение LFun/HFun после индукции достоверно увеличился до 4,4 (95% ДИ 3,5-5,2, $p<0,0001$), что свидетельствует о повышении активности симпатической нервной системы.

Ключевые слова: variability сердечного ритма, симпатическая и парасимпатическая регуляции сердечного ритма.

Introducere

Inducția anesteziei generale cu thiopental este încă larg utilizată în Republica Moldova, deși în cele mai multe țări din lume thiopentalul este înlocuit cu propofolul. Totuși, thiopentalul este agentul de inducție preferat în neurochirurgie și sedarea pacienților cu traumatisme cerebrale. Efectul neuroprotectiv al thiopentalului îl fac un agent de preferință la pacienții care prezintă simptomatologie de hipertensiune intracraniană. Thiopentalul este cunoscut drept un agent de inducție GABA (acid aminobutyric) agonist, la fel ca propofolul, etomidatul, isofluranul, sevofluranul și desfluranul [2, 5]. Fiecare agent GABA agonist utilizat în anestezie are avantajele și dezavantajele sale. Inducția anesteziei generale cu thiopental se poate asocia cu instabilitate hemodinamică [3].

Influențele simpatice și parasimpatice asupra nodului sinusal se reflectă pe ECG prin schimbări ciclice ale intervalelor RR, fenomen cunoscut drept variability ritmului cardiac (VRC) [1, 9]. În domeniul anesteziei și terapiei intensive, VRC a fost utilizată pentru aprecierea modificărilor tonusului cardiac vegetativ simpatic și parasimpatic în cursul anesteziei spinale și epidurale, intubației endotraheale, inducția anesteziei inhalatorii, [4, 12]. Câteva studii recente au demonstrat eficacitatea VRC pentru aprecierea riscului de dezvoltare a instabilității cardiovasculare în inducția anesteziei generale în chirurgia abdominală [8, 10].

În literatură sunt doar câteva studii care au apreciat modificările tonusului cardiac vegetativ după administrarea thiopentalului și fentanilului pentru inducția anesteziei generale [6, 11, 14].

Scopul lucrării a fost de a determina modificările tonusului cardiac vegetativ simpatic și parasimpatic în inducția anesteziei generale cu thiopental și fentanyl la pacienții cu risc anestezic ASA I-II.

Material și metode

Studiul nostru este un studiu prospectiv rando- mizat realizat cu scopul de a evidenția modificările tonusului cardiac simpatic/parasimpatic în inducția anesteziei generale cu thiopental și fentanyl. Protocolul studiului a fost aprobat de către Comitetul de Etică a Universității de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău (Nr. 20 din 2.02.2016). Toți subiecții incluși în studiu au semnat acordul de informare.

Studiul a inclus pacienții programați pentru intervenții chirurgicale, risc antiestetic ASA I-II cu vârsta 18-60 ani (pentru a exclude modificările VRC asociate vârstei). Toți pacienții au prezentat ritm sinusal pe ECG preoperator. Pacienții care prezentau maladii ce puteau interfera cu tonusul cardiac vegetativ (boli cardiovasculare, maladii endocrine, tratament cu beta-blocante) au fost excluși din studiu.

Pentru analiza VRC, preoperator pe toracele și abdomenul pacienților sau atașat 10 electrozi ai analizatorului Holter (Holter TLC 5000, USA). Analiza ECG Holter s-a realizat în primele 25-30 minute după intrarea pacientului în sala de operație. Monitorizarea anestezică a inclus capnografia, măsurarea neinvazivă a tensiunii arteriale sistolice și diastolice, FCC. Analiza VRC s-a efectuat inițial (primele 5 minute, timpul T1), după premedicație cu soluție fentanyl 1,0 mkg/kg (5 minute, timpul T2) și după administrarea soluției de thiopental 6,0-7,0 mg/kg cu fentanyl 1,0 mkg/kg pentru inducția anesteziei generale. După administrarea thiopentalului și fentanilului pentru inducția anesteziei generale și dezvoltarea bradipneei sau apneiei s-a asigurat ventilația pe mască cu frecvență 14-16 minut și un volum curent de 7-8 ml/kg, o condiție importantă pentru a asigura corectitudinea înregistrării VRC de către electrocardiograful Holter.

Parametrii VRC apreciați în domeniul frecvenței și interpretarea clinică

Parametrii VRC	Spectral frequency (Hz)	Semnificația	Valori de referință
TP puterea spectrală totală (ms ²)	0,01 – 0,4	Toate influențele vegetative asupra cordului (simpatice, parasimpatice, influențele de la chemoreceptorii periferici, chemoreceptorii centrali, baroreceptori)	3466,0±1018,0
LFun – puterea spectrală normalizată a frecvențelor joase		Influențele simpatice și de la baroreceptori asupra cordului	54,0 ±4,0
HFun - puterea spectrală normalizată a frecvențelor înalte		Influențele parasimpatice asupra cordului (tonusul cardiac vagal)	29,0 ±3,0
LFun/HFun Raportul frecvențelor joase normalizate/frecvențe înalte normalizate		Balanța simpatică-parasimpatică a cordului	1,5–2,0

În timpul inducției anesteziei generale s-a asigurat un SpO₂ peste 95%.

Parametrii VRC și schimbările tonusului cardiac vegetativ simpatic și parasimpatic au fost analizați în sistemul computerizat Holter. Parametrii VRC și semnificația lor clinică este reprezentată în tabelul 1 și au fost interpretați conform recomandărilor *Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology* [13].

Analiza statistică a datelor s-a realizat cu programul statistic GraphPad Prism 6 (GraphPad Software, San Diego, California, SUA). Variabilele cu distribuție parametrică au fost analizate cu testul statistic t-par și ANOVA. Variabilele cu distribuție neparametrică sau analizat cu testul statistic Wilcoxon și Friedman. Rezultatele sunt prezentate sub formă de medie și interval de confidență 95% (pentru datele cu distribuție parametrică) și mediană cu interval intercuartilic (pentru datele cu distribuție neparametrică). Valoarea p<0,05 s-a considerat statistic semnificativă.

Rezultate

Lotul de pacienți care au beneficiat de inducția anesteziei generale cu soluție thiopental și fentanyl a constat din 47 pacienți (24 femei și 23 bărbați) cu vârsta 35,4±11,2 ani. Indicele de masă corporală a variat de la 15,8 kg/m² până la 30,0 kg/m² cu o medie de 23,9±4,1 kg/m². Cei mai mulți pacienți au beneficiat de inducția anesteziei generale cu thiopental și fentanyl pentru colecistectomie laparoscopică (18 cazuri – 38,3%), urmați de 9 pacienți pentru osteosinteza mandibulei (19,1%), 4 cazuri pentru rinoplastie (8,5%), 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%).

Toți parametrii VRC s-au modificat dinamic pe parcursul inducției anesteziei generale cu thiopental și fentanyl (tab.2).

După administrarea soluției fentanyl 1,0 mkg/kg cu scop de premedicație, nu s-au constatat modificări majore a parametrilor VRC, și acestea au fost fără diferență statistic semnificativă comparativ cu etapa T1. Puterea spectrală totală a VRC s-a redus cu 13,8% comparativ cu T1 (1332,0 ms² (CI95% 984,7-1679,0) vs 1148,0 ms² (CI95% 889,6-1406,0) (p=0,37). Indicii tonusului cardiac LFun s-au modificat nesemnificativ comparativ cu valorile inițiale. LFun a sporit cu 0,5% (65,5(95%CI 60,8-70,1) vs 65,8(95%CI 61,9-69,6) (p=0,87). Pe de altă parte, marcherii tonusului cardiac vegetativ parasimpatic HFun, s-a redus, deși nu s-a constatat diferență semnificativă comparativ cu etapa precedentă. Astfel, puterea spectrală a HFun s-a redus cu 0,9% (34,5 (95%CI 29,8-39,2) vs 34,2 (95%CI 30,4-38,1) (p=0,88). Raportul LFun/HFun s-a modificat nesemnificativ după administrarea fentanylului pentru premedicație, indicând simpaticotonie cardiacă la fel ca și în etapa inițială (2,7 (95%CI 2,1-3,3) vs 2,4 (95%CI2,0-2,8) (p=0,25), înregistrându-se o reducere de 11,1%.

Modificări majore ale parametrilor VRC s-au înregistrat după administrarea soluției de thiopental 6,0-7,0 mg/kg și fentanyl 1,0 mg/kg pentru inducția anesteziei generale. Valorile spectrale ale TP, HFun s-au redus semnificativ în timp ce valorile spectrale ale LFun, și raportul LFun/HFun au crescut semnificativ (tab.2, fig.1, fig.2).

Tabelul 2

Modificările parametrilor VRC în diferite etape ale inducției anestezice cu Thiopental și Fentanyl

Parametrii VRC	T1	T2	T3	p
TP (ms ²)*	1332,0±172,4 (984,7-1679,0)	1148,0±128,2 (889,6-1406,0)	148,9±21,4 (105,9-192,0)	<0,0001
LFun	65,5±2,3 (60,8-70,1)	65,8±1,9 (61,9-69,61,1)	73,5±2,5 (68,4-78,6)	<0,0001
HFun	34,5±2,3 (29,8-39,2)	34,2±1,9 (30,4-38,1)	24,5±2,1 (20,3-28,7)	<0,0001
LFun/HFun	2,7±0,3 (2,1-3,3)	2,4±0,2 (2,0-2,8)	4,4±0,4 (3,5-5,2)	<0,0001

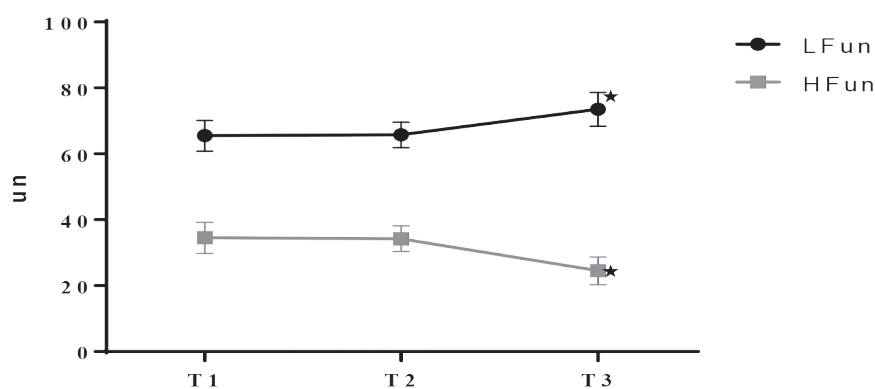


Fig. 1. Modificările puterii spectrale a LF un și HF un în inducția anesteziei generale cu Thiopental și Fentanyl (*p<0,05), Barele de erori reprezintă intervalul de confidență 95%

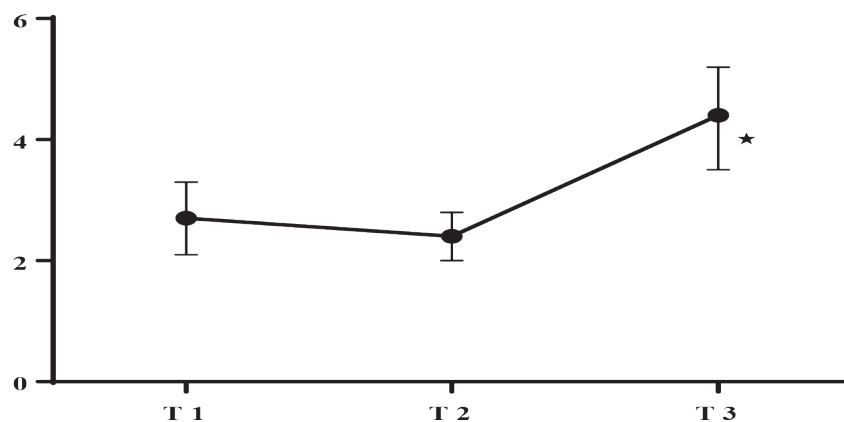


Fig.2. Modificarea raportului LFun/HFun în inducția anesteziei generale cu Thiopental și Fentanyl (*p<0,05), Barele de erori reprezintă intervalul de confidență 95%

Administrarea soluției thiopental și fentanyl pentru inducția anesteziei generale a redus cu 87,0% puterea spectrală totală a VRC (1148,0 ms² (95%CI 889,6-1406,0) vs 148,9 ms² (95%CI 105,9-192,0) (p<0,0001). De asemenea, s-a constatat micșorarea semnificativă a valorilor spectrale a parametrilor cu frecvență înaltă (HFun), markeri ai tonusului cardiac vegetativ parasimpatic. Astfel, valoarea spectrală a HFun s-a redus cu 28,4% (34,2 (95%CI 30,4-38,1)

vs 24,5 (95%CI 20,3-28,7) (p=0,02). Reducerea valorilor spectrale a HFun indică efectul vagolitic cardiac după administrarea thiopentalului (fig.1). 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% CI 61,9-69,6) vs 73,5 (95% CI 68,4-78,6)

($p=0,01$), iar valoarea raportului LFun/HFun a crescut cu 45,5% (2,4 (95% CI 2,0-2,8) vs 4,4 (95% CI 3,5-5,2) ($p<0,0001$) (fig. 1, fig. 2).

Datele sunt prezentate sub formă de medie și interval de confidență 95% (datele cu distribuție parametrică) și mediană cu interval intercuartilic (pentru datele cu distribuție neparametrică*).

Discuții

Activitatea cardiacă este controlată de către influențele sistemului nervos vegetativ simpatic și parasimpatic asupra nodului sinusal. Aceste influențe sunt reflectate în variabilitatea intervalului RR pe ECG, fenomen numit VRC. Dispozitivele Holter moderne dispun de programe pentru analiza VRC. Este deja unanim acceptat că raportul LFun/HFun reprezintă balanța simpatică/parasimpatică a cordului. LFun este indicele tonusului cardiac vegetativ simpatic și al influențelor baroreceptorii asupra nodului sinusal, iar HFun este indice al tonusului cardiac vegetativ parasimpatic. Raportul LFun/HFun reprezintă balanța simpatică/parasimpatică cardiacă [1, 8, 9, 10, 13].

În acest studiu clinic am demonstrat prin analiza spectrală a VRC că inducția anesteziei generale cu thiopental și fentanyl se asociază cu creșterea semnificativă a tonusului cardiac simpatic și reducerea tonusului cardiac parasimpatic. În literatură sunt descrise doar câteva studii care au apreciat efectele inducției cu thiopental 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 [13]. Tsuchiya S. et al., pe un lot de 17 pacienți programați pentru intervenții chirurgicale minore au demonstrat că thiopentalul administrat în doze sedative reduce tonusul cardiac parasimpatic fără a modifica semnificativ tonusul cardiac simpatic, iar efectul vagolitic al thiopentalului este dependent de profunzimea sedării. În studiul nostru inducția cu thiopental a redus tonusul cardiac parasimpatic dar la fel a sporit semnificativ și tonusul cardiac simpatic. În alt studiu clinic Omerbegovic M. [6] a comparat efectele thiopentalului 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 thiopentalului 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 al nostru a fost publicat de către Riznyk L. et al. [11]. 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 thiopentalului 4-7 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 nostru. Totuși, în studiul nostru administrarea fentanylului în doză de 1,5 mkg/kg nu s-a asociat cu modificări semnificative a VRC și a tonusului vegetativ cardiac. Acest efect poate fi explicat prin doza mai mică de fentanyl utilizată pentru premedicație.

Concluzii

Administrarea fentanylului în doză de 1,0 mkg/kg pentru premedicație în cursul inducției anesteziei generale nu se asociază cu modificări semnificative a VRC și a balanței cardiace vegetative. Inducția anesteziei generale cu thiopental 6,0-7,0 mg/kg și fentanyl 1,0 mkg/kg se asociază cu sporirea tonusului cardiac vegetativ simpatic și a influențelor baroreceptorii asupra cordului și reducerea influențelor vagale. Efectul vagolitic cardiac al thiopentalului este mai evident decât efectul simpaticomimetic așa cum s-a constatat o reducere mai semnificativă a valorilor spectrale a HFun de cât sporirea valorilor spectrale a LFun.

Bibliografie

1. Anderson T. *Heart rate variability: implications for perioperative anesthesia care.* Curr Opin Anaesthesiol. 2017, 30(6), p. 691-697.
2. Aslan N.A., Vural Ç., Yılmaz A.A., 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), p. 367-372.
3. Brohan J., Goudra B.G. *Role of GABA Receptor Agonists in Anesthesia and Sedation.* CNS Drugs. 2017, 31(10), p. 845-856.
4. Jess G., Pogatzki-Zahn E., Zahn P., Meyer-Frießem C.H. *Monitoring heart rate variability to assess experimentally induced pain using the analgesia nociception index.* Eur J Anaesthesiol. 2016, 33, p. 118-125.
5. Naseri M., Parham A., Moghimi A. *The effect of sodium thiopental as a GABA mimetic drug in neonatal period on expression of GAD65 and GAD67 genes in hippocampus of newborn and adult male rats.* Iran J Basic Med Sci. 2017, 20, p. 996-1001.
6. Omerbegovic M. *Alterations of short-term heart rate variability in periinduction period of general anaesthesia with two intravenous anaesthetics.* Med Arch. 2013, 67(4), p. 233-6.
7. Omerbegović M. *Short-term parameters of heart rate variability during balanced anaesthesia with administration of two different inhalation anaesthetics.* Med Arch. 2014, 68(4), p. 268-271.
8. Padley J., Ben-Menachem E. *Low pre-operative*

heart rate variability and complexity are associated with hypotension after anesthesia induction in major abdominal surgery. J Clin Monit Comput. 2018, 32(2), p. 245-252.

9. Pichot V., Roche F., Celle S., Barthélémy J., Chouchou F. *HRV analysis: A free software for analyzing cardiac autonomic activity.* Front Physiol. 2016, 22(7), p. 557.

10. 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.* Ther Clin Risk Manag. 2017, 13, p. 1223-1231.

11. 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), p. 128-34.

12. 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.* Int J Obstet Anesth. 2017, 29, p. 34-38.

13. 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.* Circulation. 1996, 93(5), p. 1043-1065.

14. 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), p. 454-9.