

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

Cu titlu de manuscris

C.Z.U.: 616.831-005.1-02.616.12(043.2)

LUCHIANCIUC RODICA

**CERCETAREA FENOMENULUI DE CONDIȚIONARE
ISCHEMICĂ LA DISTANȚĂ ÎN ACCIDENTUL VASCULAR
CEREBRAL ISCHEMIC CARDIOEMBOLIC**

321.05 – NEUROLOGIE CLINICĂ

Rezumatul tezei de doctor în științe medicale

CHIȘINĂU, 2025

Teza a fost elaborată la Catedra de neurologie nr: 1, IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova

Conducător științific:

Gavriliuc Mihail, dr. hab. în științe medicale, prof. univ.

Referenți oficiali:

Lisnic Vitalie,

dr. hab. șt. med, prof. univ.

Odobescu Stela,

dr. hab. șt. med., conf. cercet.

Componenta consiliului științific specializat:

Președinte al CȘS

Groppa Stanislav, Academician al AȘM, dr. hab. șt. med., prof. univ.

Secretar al CȘS

Manole Elena, dr. șt. med., conf. univ.

Membrii ai CȘS

Vovc Victor, dr. hab. șt. med., prof. univ.

Pascal Oleg, dr. hab. șt. med., prof. univ.

Grosu Oxana, dr. șt. med.

Susținerea va avea loc la data de 18.06.2025 ora 14: 00

în ședința Consiliului științific specializat D 321.05-25-13

din cadrul IP Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”,

MD-2000, Chișinău, bd. Ștefan cel Mare și Sfânt, 165, etajul 2, sala 204.

Teza de doctor și rezumatul pot fi consultate la Biblioteca Științifică Medicală a IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, și pe pagina web CNAA (www.cnaa.md).

Rezumatul a fost expediat la 19 mai 2025

Secretar științific al Consiliului științific specializat,

Manole Elena, dr. șt. med., conf. univ.

Conducător științific

Gavriliuc Mihail, dr. hab. șt. med, profesor universitar

Autor

Luchianciuc Rodica

© LUCHIANCIUC Rodica, 2025

CUPRINS

I. REPERELE CONCEPTUALE ALE CERCETĂRII.....	4
II. CONȚINUTUL TEZEI	6
1 FENOMENUL DE CONDIȚIONARE ISCHEMICĂ LA DISTANȚĂ ÎN ASOCIERE CU ACCIDENTUL VASCULAR CEREBRAL ISCHEMIC CARDIOEMBOLIC	6
2 MATERIALE ȘI METODE DE CERCETARE	7
3 ANALIZA EFICIENȚEI CLINICE A PROCEDURII DE CONDIȚIONARE ISCHEMICĂ LA DISTANȚĂ LA PACIENȚII CU ACCIDENT VASCULAR ISCHEMIC CARDIOEMBOLIC.....	10
4 ANALIZA SIGURANȚEI PROCEDURII DE CONDIȚIONARE ISCHEMICĂ LA DISTANȚĂ ȘI IMPACTUL EI ASUPRA INDICATORILOR VITALI	18
III. SINTEZA REZULTATELOR OBTINUTE.....	24
IV. CONCLUZII GENERALE	26
V. RECOMANDĂRI PRACTICE.....	27
BIBLIOGRAFIE.....	28
LISTA PUBLICAȚIILOR LA TEMA TEZEI	31
ADNOTARE	32
PEȚIOME	33
SUMMARY	34

I. REPERELE CONCEPTUALE ALE CERCETĂRII

Actualitatea și importanța temei abordate.

Echipa medicilor din Republica Moldova (RM), care au cercetat factorii de risc specifici populației din RM menționează că în perioada 2000-2016, a existat o creștere progresivă a incidenței și prevalenței bolilor cerebrovasculare raportate la 10.000 de populație. Incidența a crescut de la 20,4 în 2000 la 26,1 în 2016 și prevalența de la 67,0 la 207,8 în aceeași perioadă. Rata mortalității în urma unui accident vascular cerebral rămâne una dintre cele mai ridicate printre țările europene, constituind 159,2 la 100.000 de persoane în 2016 [1, 2].

În prezent, accidentul vascular cerebral ischemic, în special cel cardioembolic, și metodele de tratament sunt subiecte de cercetare curente la nivel mondial. Statisticile arată că AVC este a doua cea mai frecventă cauză de deces și reduce drastic supraviețuirea în funcție de severitatea accidentului vascular și a dizabilității ulterioare. Studiile anterioare au stabilit că accidentul vascular cerebral ischemic cardioembolic este asociat cu o mortalitate mai mare decât accidentele vasculare cerebrale de altă etiologie.

Tratamentele actuale, precum tromboliza cu activatorul tisular al plasminogenului, sunt metoda de alegere în tratamentul medicamentos al accidentului vascular cerebral cardioembolic în perioada acută, alături de metoda chirurgicală prin trombectomie mecanică, care este actuală și eficientă [3]. Lipsa unui tratament adecvat pentru accidentul vascular cerebral duce la apariția complicațiilor grave post AVC și persistența sechelelor debilitante ale ictusului.

Este important de menționat că cercetătorii sunt într-o căutare continuă a soluțiilor pentru problemele menționate anterior. În acest sens, studiul asupra mecanismelor endogene de neuroprotecție, cum ar fi preconditionarea, perconducționarea și postconducționarea ischemică a câștigat o importanță incontestabilă în ultimul timp. Aceste mecanisme induc dezvoltarea unei toleranțe ischemice ulterioare la nivelul celulelor cerebrale. În prezent, aceste metode sunt studiate și au demonstrat efecte benefice în diverse domenii, precum cardiologia, nefrologia, hepatologia, transplantologia, imunologia etc.

Astfel fenomenul de condiționare ischemică la distanță s-ar defini ca o *tehnică prin care organismul este expus la episoade scurte și controlate de ischemie pentru a crește rezistența acestuia la episoade ulterioare mai severe de ischemie* [4, 5]. Acesta induce o serie de reacții biochimice, care conduc la adaptarea fiziologică a țesutului cerebral la lipsa de oxigen sau la stres, favorizând protecția celulară și regenerarea. Fenomenul de preconditionare ischemică a fost observat pentru prima dată la nivelul inimii, iar ulterior a fost testat și la nivelul creierului. Studiile au arătat că preconditionarea ischemică are un efect protector atât la nivel local, cât și sistemic, ceea ce a dus la stabilirea unui nou termen - condiționarea ischemică la distanță. Această metodă este recunoscută ca fiind inofensivă de către comitetele de bioetică și, conform ultimelor studii, poate fi aplicată în perioada precoce a accidentului vascular cerebral, având efecte benefice pentru evoluția și recuperarea neurologică. Dovezile indică faptul că CoID merită investigată în continuare pentru elucidarea și gestionarea altor afecțiuni neurologice noi [6, 7]. În diferite studii metoda de aplicare a procedurii de condiționare ischemică la distanță diferă de la autor la autor [8, 9]. Metodologia de aplicare a condiționării ischemice variază în funcție de numărul de cicluri de ischemie/reperfuzie, precum și de durată a ciclurilor propriu-zise, diferențele fiind observate între diverse studii [10]. Acest fapt ne sugerează insistent să identificăm metoda optimală de aplicare a procedurii de condiționare ischemică la distanță și anume în accidentul vascular cerebral ischemic cardioembolic.

Scopul studiului: *studierea condiționării ischemice la distanță la pacienții cu accident vascular cerebral ischemic cardioembolic pentru evaluarea eficienței clinice și a siguranței procedurii.*

Obiectivele tezei: (1) *Studierea impactului clinic al fenomenului de condiționare ischemică la distanță la pacienții cu accident vascular cerebral ischemic la debut.* (2) *Analiza eficienței clinice a procedurii de condiționare ischemică la distanță la pacienții cu accident vascular cerebral de etiologie cardioembolică.* (3) *Determinarea siguranței procedurii de condiționare ischemică la distanță și aplicabilității ei în practica clinică.* (4) *Argumentarea necesității utilizării condiționării ischemice la pacienții cu factori de risc pentru accident vascular cerebral ischemic cardioembolic.*

Ipoteza de cercetare: procedura de condiționare ischemică la distanță este eficientă și sigură pentru utilizare la pacienții cu accident vascular ischemic cardioembolic și/sau subiecți cu risc crescut de cardioembolie.

Sinteza metodologiei de cercetare:

Pentru atingerea scopului și a obiectivelor propuse a fost efectuat un studiu de tip caz control, în 2 etape. Prima etapă a avut ca obiectiv analiza eficienței clinice a procedurii de condiționare ischemică la distanță la pacienții cu accident vascular cerebral cardioembolic. Pentru această etapă analiza statistică a fost efectuată pe 2 loturi: lot 1 – pacienți cu AVCCE (accident vascular cerebral ischemic cardioembolic), cărora li s-a efectuat condiționarea ischemică la distanță (CoID) și lot 2 – pacienți cu AVCCE, cărora nu li s-a efectuat procedura de CoID. Au fost mășurați indicatori clinici (scala NIHSS, recurența AVC, mortalitatea, complicațiile) și funcționali (scala mRS și indexul Bartel) la intervale prestabilite de timp. Etapa II a avut drept scop analiza siguranței procedurii și impactul asupra indicatorilor vitali, de aceea a inclus pacienți cu AVCCE cărora li s-a efectuat condiționarea ischemică la distanță (lot1) și subiecți fără AVCCE, dar cu prezența factorilor de risc pentru a dezvolta un cardioembolism cerebral și care au fost supuși procedurii de CoID (lot 3). În această analiză au fost mășurați indicatori subiectivi de siguranță și tolerabilitate a procedurii (reacțiile adverse, durerea) și modificarea parametrilor vitali (tensiunea arterială sistolică (TAS), TAD (tensiunea arterială diastolică, PS (pulsul), timpul (T - durata de timp necesară pentru dispariția pulsului și a saturației cu oxigen de pe ecranul pulsoximetrului, după umflarea manșetei tensiometrului)).

Inovația științifică: prima dată, s-a studiat efectul condiționării ischemice la distanță în cazul pacienților cu accidente vasculare cerebrale ischemice cardioembolice și la pacienții cu factori de risc pentru cardioembolism cerebral, precum și în premieră s-a evaluat eficiența și siguranța acestei proceduri.

Implementarea rezultatelor științifice: rezultatele cercetărilor au fost implementate în activitatea clinică practică (procedură operațională de abordare a pacientului cu AVC acut, protocolul instituțional pentru accidentul vascular cerebral ischemic cardioembolic) cabinetul medicului neurolog din secția consultativ diagnostică a IMSP Policlinica de Stat.

Publicații la tema tezei: Conținutul de bază al tezei de doctorat este reflectat în 14 lucrări științifice publicate, dintre care: 4 în reviste internaționale recunoscute, 3 articole în reviste din Registrul Național al revistelor de profil categoria B, inclusiv 2 articole din Registrul Național al revistelor de profil categoria C, 5 teze în lucrările conferințelor și congreselor științifice naționale și internaționale, inclusiv 2 brevete de inovație și alte obiecte de proprietate intelectuală.

Structura tezei: introducere, 4 capitole, concluzii generale și recomandări practice, bibliografie din 210 titluri, 7 anexe, 107 pagini de text de bază, 25 figuri și 6 tabele. Rezultatele obținute sunt publicate în 14 lucrări științifice și 2 brevete de invenție.

Cuvinte-cheie: accidentul vascular cerebral cardioembolic, condiționarea ischemică la distanță, surse pentru cardioembolism cerebral.

II. CONȚINUTUL TEZEI

Teza este întocmită în patru capitole însoțită de cuprins, adnotarea în trei limbi, lista de abrevieri, introducere, concluzii generale și recomandări practice, referințe bibliografice și șapte anexe.

1 FENOMENUL DE CONDIȚIONARE ISCHEMICĂ LA DISTANȚĂ ÎN ASOCIERE CU ACCIDENTUL VASCULAR CEREBRAL ISCHEMIC CARDIOEMBOLIC

Primul capitolul prezintă o sinteză a publicațiilor științifice de ultimă oră, care reflectă prezența unui interes major față de fenomenul de condiționare ischemică la distanță pentru cercetătorii din întreaga lume. A fost analizate tipurile condiționărilor ischemice, mecanismele fiziopatologice și acțiunea acestuia asupra accidentului vascular cerebral. Este interesant să observăm cum fenomenul de **condiționare ischemică** a fost inițial descoperit la nivelul cordului și ulterior a fost extins la nivelul encefalului. Acesta are un rol protector atât local, cât și sistemic, și a fost denumit **“condiționarea ischemică la distanță”**. Acest fenomen se manifestă în diverse organe, inclusiv creierul, rinichii și mușchii, și are ca scop reducerea daunelor celulare în situații de ischemie. A fost realizată o revizuire a literaturii privind aplicarea condiționării ischemice la distanță, evaluând siguranța și eficacitatea acesteia prin prisma evoluției clinice raportate la scalele neurologice. Studiile au analizat siguranța procedurii în contextul accidentelor vasculare cerebrale și al patologiei cardiace. Impactul acestor cercetări a fost semnificativ, evidențiind efectele pozitive ale CoID asupra evoluției clinice a pacienților cu accident vascular cerebral [11, 12].

Condiționarea ischemică are două faze: *Faza precoce*, care survine imediat și durează aproximativ 1-2 ore. Aceasta se caracterizează prin protecție puternică. *Faza tardivă*, care se instalează în decurs de 24 de ore. Protecția este mai redusă și durează de la 3-4 zile până la 1 săptămână. Condiționarea ischemică constă în expunerea diferitelor țesuturi și organe la perioade scurte de ischemie, urmată de reperfuzie, ducând la declanșarea unei protecții înalte față de o ulterioară ischemie severă. În rezultat are loc declanșarea la nivelul creierului a unei toleranțe ischemice sau așa numita *cerebroprotecție/neuroprotecție*. În faza inițială are loc adaptarea metabolică prin supresia ratei metabolice și descreșterea ATP-lui, ceea ce duce la activarea canalelor ATP senzitive de K⁺ dependente și la creșterea producției de adenzină. În faza tardivă se instalează expresia genică [13], fiind rezultatul modificărilor imune și histochimice. o serie de factori de stres și substanțe chimice care pot induce o creștere a rezistenței creierului la leziunile ischemice, un fenomen numit *toleranță ischemică încrucișată*. Se disting tipurile de condiționare ischemică la distanță: *precondiționarea*, *percondiționarea* și *postcondiționarea* ischemică la distanță, în funcție de momentul aplicării lor (până/în timpul/ după) în raport cu accidentul vascular cerebral [14, 15].

Majoritatea studiilor clinice folosesc un protocol de 3-5 cicluri de ischemie și reperfuzie a brațului superior de 5 minute fiecare, dar acest protocol este împrumutat de la studiile din cardiologie [16] și nu se știe dacă este optim pentru pacienții cu accident vascular cerebral, astfel ar fi nevoie de mai multe cercetări pentru a determina beneficiile optime ale condiționării ischemice la distanță.

Mai multe studii clinice desfășurate în diferite țări, care au testat efectele condiționării ischemice la distanță aplicate înainte, în timpul sau după accidentul vascular cerebral, folosind diferite protocoale și măsurând diferite indicatori au prezentat rezultatele variate și nu există un consens clar asupra eficacității condiționării ischemice la distanță ca terapie sigură și neuroprotectoare pentru pacienții cu accident vascular cerebral [8].

Mecanismele fiziopatologice implică: *senzorii de oxigen*- molecule care detectează nivelurile scăzute de oxigen tisular și activează factori de transcripție (HIFs) care reglează expresia genelor implicate în adaptarea celulară la hipoxie. Mecanismele de percepere a semnalelor de condiționare ischemică- ar fi de natură neuronală și umorală, implicând transmiterea de impulsuri nervoase și eliberarea de mediatori chimici care modulează răspunsul vascular și metabolic la ischemie [17].

Calea neuronală- este o cale prin care semnalul de condiționare ischemică este transmis de la nervii periferici la sistemul nervos central și apoi la organele țintă, implicând receptori nicotici de acetilcolină, nervul vag și neuronii motori dorsali.

Calea umorală- este o cale prin care semnalul de condiționare ischemică este transmis de la nervii periferici la sânge și apoi la organele țintă, implicând factori de creștere și alte mediatori chimici.

Factori de influență- sunt factori care pot modula eficacitatea condiționării ischemice la distanță, cum ar fi numărul și durata ciclurilor de ischemie/reperfuzie, momentul aplicării condiționării în raport cu ischemia, localizarea condiționării, tipul de patologie vasculară cerebrală și prezența unor afecțiuni precum diabetul sau neuropatia periferică.

Fenomenul de condiționare ischemică la distanță a captat un interes semnificativ în rândul cercetătorilor la nivel global. În ultimii ani, studiile asupra condiționării ischemice s-au intensificat, aplicând diverse protocoale și abordând multiple patologii [8, 18, 19]. Deși au fost propuse numeroase ipoteze privind mecanismele de acțiune, identificarea completă a acestora rămâne încă neclară. Beneficiile și efectele pozitive ale acestei proceduri depășesc cu mult contraindicațiile. Diversitatea studiilor publicate și a metodologiilor utilizate oferă noi direcții și perspective de cercetare [8].

Diverse studii clinice randomizate au fost analizate pentru a evalua impactul condiționării ischemice asupra siguranței, inofensivității și evoluției clinice în cazul accidentului vascular cerebral. Aceste studii au utilizat indicatori de rezultat clinic, inclusiv scalele de evaluare NIHSS, mRS și Barthel Index [8].

Literatura de specialitate susține și clarifică beneficiile condiționării ischemice la distanță în cazul bolilor cerebrovasculare acute și cronice [20, 21]. Există încercări de aplicare a acestei proceduri la pacienții cu patologii cardiace, care prezintă riscuri pentru tromboembolism cerebral. Totuși, există încă aspecte neclare care necesită studii suplimentare, cum ar fi: alegerea corectă a membrului pentru aplicarea procedurii, numărul optim de cicluri ischemie/reperfuzie și perioada de timp pentru aplicare.

Analiza mecanismelor fiziopatologice implicate în accidentul vascular ischemic cardioembolic și a mecanismelor fiziologice ale condiționării ischemice la distanță permite aplicarea acestei proceduri atât la pacienții cu patologii cardiace, care prezintă surse și risc pentru cardioembolism cerebral, cât și la pacienții cu AVC cardioembolic, fiind o temă abordată în diverse studii.

Împreună, analiza literaturii și descoperirile privind fenomenul de condiționare ischemică oferă o bază științifică solidă pentru studiile clinice privind siguranța și eficiența clinică a condiționării ischemice la distanță în accidentul vascular cerebral acut cardioembolic.

2 MATERIALE ȘI METODE DE CERCETARE

Capitolul II a inclus: caracteristicile generale ale cercetării, metodele de cercetare și prelucrarea matematico-statistică a materialului colectat.

Teza prezentată oferă o descriere succintă a unei cercetări de tip caz-control, având ca obiective importante, evaluarea eficienței clinice, determinarea siguranței și argumentarea necesității utilizării în practică a procedurii de condiționare ischemică la distanță la pacienții cu accident vascular cerebral cardioembolic. Protocolul studiului a fost aprobat de Comitetul de Etică a Cercetării al USMF „Nicolae Testemițanu” (Proces verbal Nr 8 din 19.12.2013) conform principiilor Declarației de la Helsinki.

Etapele cercetării: 1. Elaborarea planului de cercetare cu examinarea revistei științifice din domeniu, determinarea scopului și obiectivelor de cercetare și aprecierea volumului și perioadei de studiu. 2. Acumularea materialului de cercetare. Toți pacienții din lotul de studiu au fost evaluați de 2 ori, fiind supuși examinărilor conform itemilor din chestionarul de evaluare, elaborat de autorii tezei. Prima examinare a coincis cu evaluarea pacientului pentru a identifica eligibilitatea de înrolare în studiu conform criteriilor de includere și excludere. Ulterior pacientul era supus procedurii de condiționare ischemică la distanță, fiind urmărit până la externare, în cadrul secției în care era spitalizat, timp de 8-10 zile. A doua examinare a pacientului era peste 1 lună, fiind invitat pentru control repetat, pentru luna 3 și 6 au fost efectuate interviuri telefonice. 3. După ce a fost finalizată colectarea materialului primar a urmat analiza rezultatelor obținute. 4. Stabilirea concluziilor și recomandărilor.

Stabilirea numărului necesar de pacienți pentru a determina eficacitatea condiționării ischemice la distanță la pacienți AVCCE în comparație cu pacienții care nu au beneficiat de procedura de CoID s-a efectuat prin următoarea formula:

$$n = \frac{1}{(1-f)} \times \frac{2 \cdot (Z_{\alpha} + Z_{\beta})^2 \cdot P \cdot (1-P)}{(P_0 - P_1)^2}, \text{ unde } n = \frac{1}{(1-0.1)} \times \frac{2(1.96+1.28)^2 \times 0.265 \times 0.735}{(0.43-0.10)^2} = 45$$

Criterii de includere în studiu: AVC ischemic confirmat prin CT/RMN cerebral. Vârsta mai mare de 18 ani. Prezența dovezilor clinice și conform examinărilor complementare pentru cardioembolismului cerebral. Accident vascular cerebral cardioembolic primar sau/și recurent. Accident vascular cerebral cardioembolic suportat de la 24 ore până la 30 zile. Acceptarea și semnarea acordului informat.

Criterii de excludere din studiu: Vârsta până la 18 ani. TA sistolică ≥ 180 mmHg și TA diastolică ≥ 110 mmHg, care nu cedează la administrarea medicamentelor hipotensive. Dereglări de microcirculație la membre, care ar prezenta risc pentru provocarea leziunilor la nivel de țesuturi ale membrului, ce urmează a fi condiționat. Stenoză de arteră subclavia $\geq 50\%$ sau prezența sindromului de furt subclavicular. Insuficiență renală sau hepatică severă. Coagulopatiile. Hemoragie intracerebrală. Tumori, malformații arterio-venoase, aneurisme cerebrale. Dereglări de cunoștință sub 10 puncte conform Scalei Glasgow. Afectarea țesuturilor moi sau a vaselor sau fracturi la extremitatea, unde este necesar de efectuat condiționarea ischemică la distanță. AVC ischemic noncardioembolic și criptogen. Intoleranța la procedura de condiționare ischemică la distanță. Tulburări cognitive severe sau alte boli psihice. Nesemnarea acordului informat.

În studiu au fost incluși 138 de pacienți repartizați în 3 loturi:

lot 1 – (AVCCE + CoID), 46 de pacienți cu accident vascular cerebral ischemic cardioembolic supuși tratamentului standard suplimentat cu o procedură de condiționare ischemică la distanță;

lot 2 – (AVCCE – CoID), 46 de pacienți cu accident vascular cerebral ischemic cardioembolic supuși tratamentului standard, fără procedură de condiționare ischemică la distanță;

lot 3 – (FRCE + CoID) de control, 46 de pacienți care au fost diagnosticați cu patologii cardiace, care sunt și surse potențiale pentru cardioembolism cerebral. Acești pacienți administrau tratament ce presupune profilaxia secundară, suplimentar acestor pacienți a fost efectuată o procedură de condiționare ischemică la distanță pentru a studia modificările indicatorilor vitali și siguranța și/sau tolerabilitatea procedurii.

Cercetarea a fost realizată în două etape distincte:

Prima etapă (studiu de validare clinică a procedurii):

Compararea pacienților cu accident vascular cerebral ischemic cardioembolic care au urmat procedura de condiționare ischemică (lot 1) cu cei care nu au beneficiat de procedură (lot 2) pentru a evalua eficiența clinică. Au fost măsurați indicatorii clinici, cum ar fi scala NIHSS la înrolare, după procedura de CoID (ziua 3 pentru cei fără procedură) și la externare. Ulterior a fost efectuată analiza diferențelor statistice între loturi la intervale de timp stabilite și analiza seriilor temporale împerecheate. Au fost evaluați indicatorii funcționali, cum ar fi scala modificată Rankin și indicele de activitate zilnică Barthel la externare, 1, 3 și 6 luni. Pentru atingerea scopurilor propuse, de asemenea, s-a evaluat rata deceselor în lotul 1 și 2, recurența și complicațiile specifice accidentului vascular cerebral survenite în perioadele stabilite de timp.

Etapa a doua (studiu de siguranță și tolerabilitate), au fost comparați pacienții cu accident vascular cerebral ischemic cardioembolic care au beneficiat de procedura de condiționare ischemică la distanță (lotul 1) cu subiecții fără accident vascular cerebral, dar cu factori de risc pentru cardioembolism, care au beneficiat de aceeași procedură (lotul 3).

Au fost înregistrați și comparați indicatorii de siguranță a procedurii (reacțiile adverse, complicațiile) și toleranță (nivelul de durere, gradul de satisfacție al subiectului). De asemenea, s-a efectuat o analiză suplimentară a evoluției indicilor vitali (TAS (tensiunea arterială sistolică), TAD (tensiunea arterială diastolică) PS (pulsul), SPO₂ (saturația cu O₂), SPO₂ (saturația cu oxigen), timpul de dispariție a indicatorilor vitali (T)) pentru a confirma corectitudinea aplicării procedurii de condiționare ischemică la distanță conform protocolului modificat și validat de echipa de cercetare.

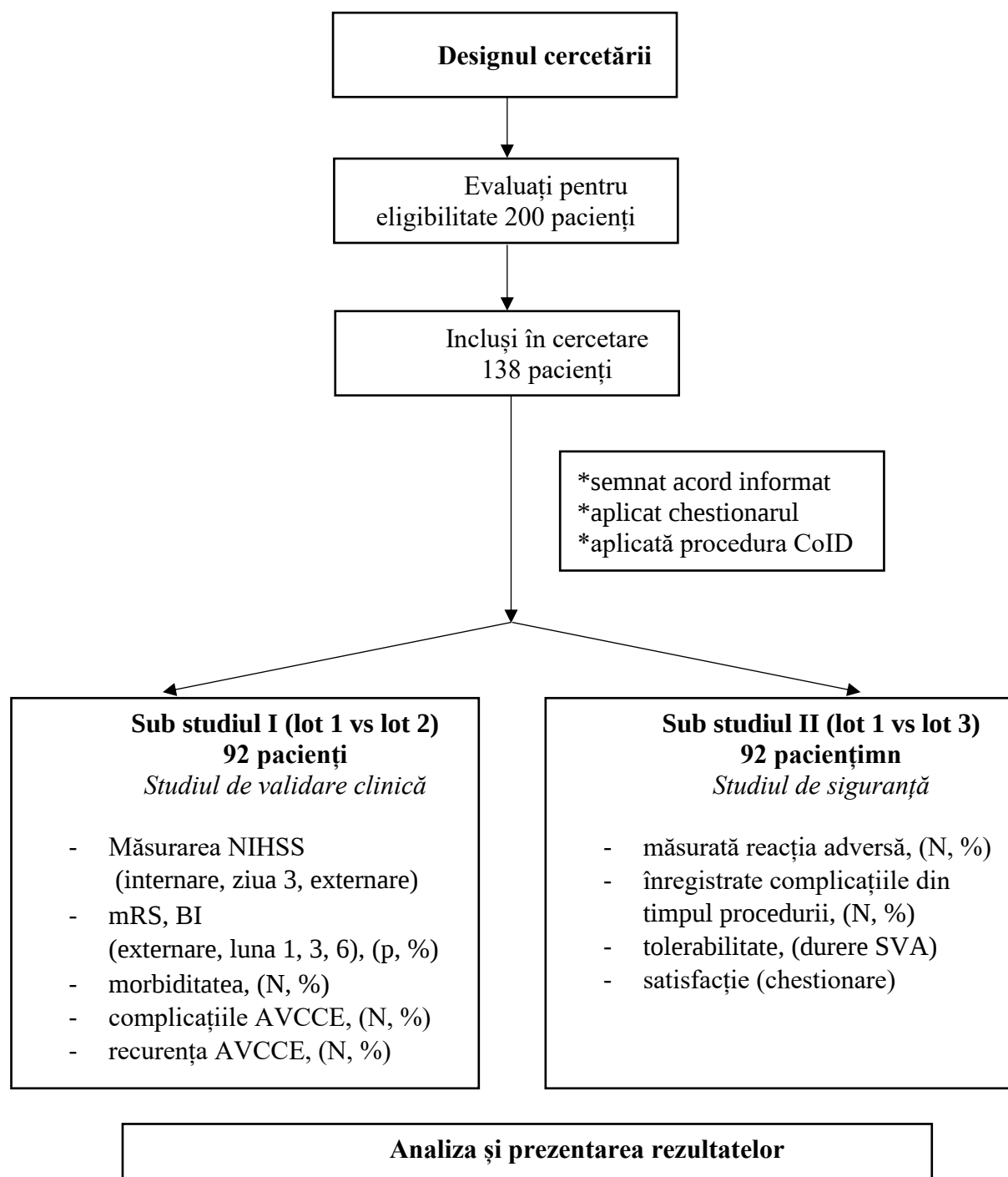


Fig. 2.1. Design-ul studiului

Datele colectate au fost prelucrate cu ajutorul programului SPSS, care oferă o analiză statistică performantă. Metodele și conceptele folosite în analiza datelor au fost: testul Kolmogorov-Smirnov, media aritmetică, deviația standard, intervalul de încredere, testul chi-pătrat, testul Mann-Whitney U și testul ANOVA. Scopul analizei a fost de a prezenta modul de obținere a rezultatelor cât mai exacte.

Procedura de condiționare ischemică la distanță și monitorizarea indicatorilor vitali (fig. 2.2):

I-ul Ciclu: 5 minute ischemie → 5 minute reperfuzie. Înregistrarea indicatorilor vitali până la ischemie: TA1, Ps1, SpO2-1, timpul de dispariție a SpO2 și a pulsului (secunde) -T1. **Al II-ea Ciclu** 5 minute ischemie→5 minute reperfuzie. Înregistrarea indicatorilor vitali după I-a ischemie: TA2, Ps2, SpO2-2, timpul de dispariție a SpO2 și a pulsului (secunde) -T2. **Al III-ea Ciclu** 5 minute ischemie→5 minute reperfuzie. **Înregistrarea indicatorilor vitali după a II-a ischemie:** TA3, Ps3, SpO2-3, timpul de dispariție a SpO2 și a pulsului (secunde)-T3. După procedura de condiționare

ischemică cu durată de 30 minute. **Înregistrarea indicatorilor vitali după a III-a ischemie:** TA4, Ps4, SpO2-4.

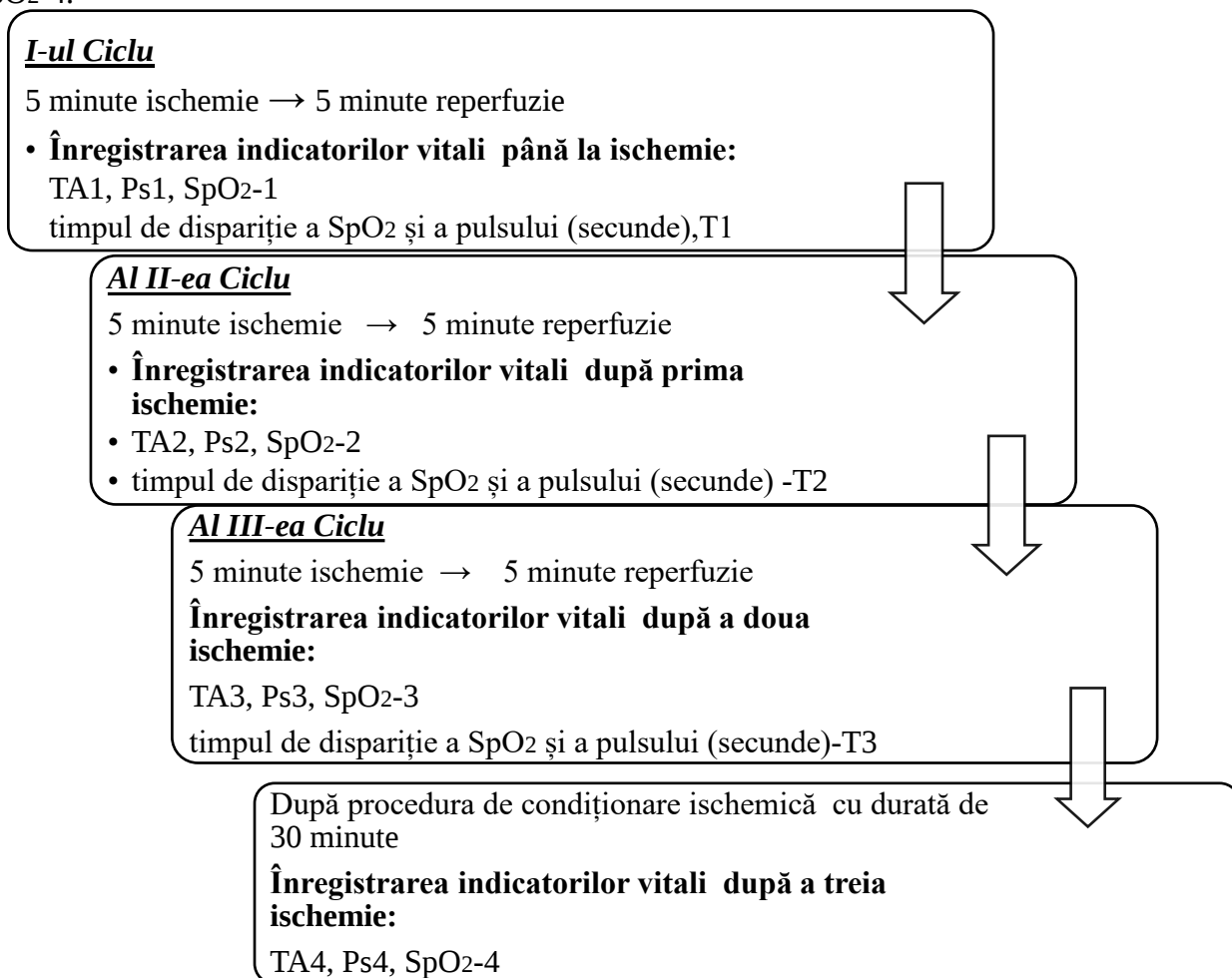


Fig. 2.2. Schema originală de efectuare a procedurii de condiționare ischemică la distanță din cercetarea noastră

3 ANALIZA EFICIENȚEI CLINICE A PROCEDURII DE CONDIȚIONARE ISCHEMICĂ LA DISTANȚĂ LA PACIENȚII CU ACCIDENT VASCULAR ISCHEMIC CARDIOEMBOLIC

Cercetarea își propune să evalueze eficiența clinică a procedurii de condiționare ischemică la distanță la pacienții cu accident vascular cerebral ischemic cardioembolic, pentru a determina beneficiile potențiale ca metodă suplimentară de management al acestor pacienți. Pentru a atinge acest obiectiv, a fost realizat un sub-studiu de validare clinică a procedurii, de tip caz-control, care a inclus 92 de subiecți accident vascular ischemic cardioembolic (lot 1 vs. lot 2). Pacienților din lotul 1 (46 de pacienți) li s-a aplicat condiționarea ischemică la distanță, iar rezultatele lor au fost comparate cu cele ale subiecților din lotul 2 (46 de pacienți), la care procedura nu a fost aplicată.

Au fost comparate variabile clinice de efect imediat (scala NIHSS) și pe termen lung (mRS, indicele Barthel) la intervale prestabilite de timp (înrolare, ziua 3, luna 1, 3, 6), precum și analiza seriilor de timp (înainte și după procedură). De asemenea, au fost comparate rata de mortalitate, recurența și complicațiile asociate accidentului vascular cerebral în loturile de cercetare.

În studiu au fost înrolați 72 bărbați (52.2%) și 66 femei (47.8%). Vârsta medie a pacienților din grupul de studiu a fost de 69.29 ± 10.08 ani (min. 33 ani și max. 85 ani). În lotul general de cercetare 8.7% din subiecți au fost cu studii medii incomplete, 24.6% - medii și 66.7% cu studii superioare. Cele mai frecvente simptome clinice au fost: deficitul motor – 53.6% și senzitiv – 52.9%, disfagie – 37% și cefalee – 23.2%. Factorii de risc prezenți la pacienți din studiu au fost: hipertensiune arterială 93.5%, fibrilație atrială – 88.4%, dislipidemia – 63% și diabet zaharat – 30.4%. Profilaxie primară utilizau doar 9.4%, secundară – 54.3% iar profilaxie terțiară – 49.3%.

Analiza eficienței clinice a procedurii de condiționare ischemică la distanță la pacienții cu AVC cardioembolic este obiectivul 2 al acestei cercetări. Pentru a îndeplini acest obiectiv a fost efectuată o analiză separată a pacienților din lotul 1 versus lotul 2. Au fost analizate variabile de rezultat clinic (scala NIHSS) înainte și după procedură apoi variabile de rezultat funcțional (scala mRS, indexul Bartel) la 1, 3 și 6 luni.

Prezentarea generală a loturilor de pacienți cu accident vascular cerebral ischemic cardioembolic (lot 1 și lot 2).

Vârsta medie din lotul 1 și 2 a fost de 68.92 ± 9.93 ani, dintre care 51.1% bărbați și 48.9% femei. Simptomele clinice cele mai frecvente au fost: deficit motor – 80.4%, deficit senzitiv – 79.3%, pareză de mușchi faciali tip central – 76.1%, disfagie – 55.4%, neglect – 23.9% și sindrom pseudobulbar – 25%. Factorii de risc cardiovasculari cel mai frecvent identificați au fost: hipertensiunea arterială – 97.8%, fibrilație atrială – 93.5%, dintre care la 73.9% fibrilația atrială a fost de caracter persistent. Au prezentat diabet zaharat 27.2%, dislipidemie – 59.8%. Accidentul vascular a fost eveniment primar pentru 70.7% de cazuri. Au efectuat profilaxie primară 6.5% din tot lotul de pacienți cu accident vascular ischemic cardioembolic, profilaxie secundară – 38% și 73.9% au beneficiat de profilaxie terțiară.

Analiza stratificată a lotului 1 (AVC + CoID) versus lotul 2 (AVC – CoID) a demonstrat diferențe statistic semnificative după vârsta medie (lot 1 vs. lot 2, 66.04 ± 10.25 ani, respectiv 71.80 ± 8.79 ani, $p = 0.005$). Repartizarea pe sexe este relativ omogenă. Sunt prezente diferențe statistic semnificative după nivelul de educație: pacienții din lotul 1 au fost preponderent cu studii medii incomplete și medii, iar cei din lotul 2 cu studii superioare. Nu este clar dacă aceste diferențe au avut un rol în rezultatele ulterioare ale analizei sau doar asupra disponibilității de a accepta procedura de condiționare ischemică la distanță. Semnele clinice depistate la pacienți au prezentat diferențe statistic semnificative pentru sindromul vestibular care a fost mai frecvent la pacienții cu accident vascular ischemic cardioembolic fără procedura de condiționare ischemică la distanță (lot 1 vs. lot 2, 19.6% vs. 43.5%, $df=1$, $p = 0.024$). Pacienții din lotul 2 au prezentat mai frecvent diabet zaharat comparativ cu cei din lotul 1 (lot 1 vs. lot 2, 15.2% vs. 39.1%, $df=1$, $p = 0.018$), iar pacienții din lotul 1 sunt mai frecvent fumători (lot 1 vs. lot 2, 28.3% vs. 10.9%, $df=1$, $p = 0.033$). Pacienții din lotul 2 au efectuat mai frecvent profilaxie secundară comparativ cu cei din lotul 1 (lot 1 vs. lot 2, 26.1% vs. 50%, $df=1$, $p = 0.031$). Pacienții din lotul 1 au prezentat mai frecvent accident vascular ischemic recurent, iar cei din lotul 2 – primar ($df = 1$, $p = 0.005$).

Nu au fost diferențe statistic semnificative după scala NIHSS la internare între grupe și nici după scala mRS sau indicele Barthel, ceea ce sugerează faptul că aceste grupe sunt relativ omogene și pot fi comparate.

Deci, caracteristica generală a grupelor de cercetare a arătat că pacienții din lotul 1 (AVC + CoID) care au fost supuși procedurii de condiționare ischemică la distanță au fost mai tineri, mai puțin educați, mai fumători, mai rar au administrat profilaxie secundară și mai frecvent au prezentat accident vascular recurent comparativ cu lotul 2 care au fost mai în vârstă, cu studii superioare, cu sindrom vestibular mai frecvent și diabet zaharat și accidentul vascular a fost mai frecvent primar, posibil determinat de faptul că au utilizat mai frecvent profilaxia secundară.

Pacienții din lotul 1 au beneficiat de procedura de condiționare ischemică și monitorizare imediată cu ajutorul scalei NIHSS, indicilor de mortalitate, complicațiile apărute, iar monitorizarea la distanță a fost cu ajutorul scalei mRS, indicelui Bartel, recurența accidentului vascular ischemic cardioembolic și mortalitatea la 1 lună, 3 luni și 6 luni.

Analiza severității accidentului vascular ischemic cardioembolic.

Scala NIHSS a fost evaluată la internare apoi după procedura de condiționare ischemică la distanță și la externare. Valorile medii au fost comparate între loturile de cercetare și la anumite intervale de timp (înainte și după procedură). Valoarea medie a scalei NIHSS la internare a fost 9.17 ± 6.26 în lotul 1 și 10.50 ± 5.49 în lotul 2, fără diferențe statistic semnificative între grupe.

Valoarea medie pe scala NIHSS către ziua 3 a fost 9.13 ± 6.77 în lotul 1 și 9.96 ± 5.83 în lotul 2, fără diferențe statistic semnificative între grupe. La externare scala NIHSS a prezentat un trend de

îmbunătățire în ambele loturi, fiind 7.98 ± 6.29 în lotul 1 și 9.36 ± 5.85 în lotul 2, fără diferențe statistic semnificative între loturi.

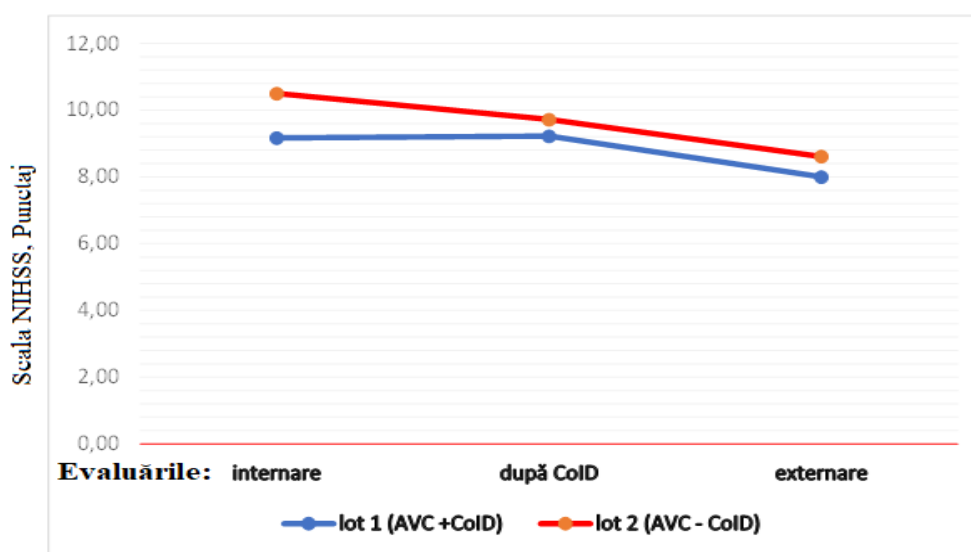


Fig. 3.1. Evoluția punctajului scalei NIHSS la pacienții lotului 1 și 2

După cum se vede din figura 3.1. scala NIHSS s-a îmbunătățit în ambele loturi de cercetare, astfel că spre externare valorile medii au fost mai mici decât la internare ceea ce a demonstrat îmbunătățirea gradului de deficit neurologic al pacienților din ambele grupe. Nu au fost determinate diferențe statistic semnificative între grupe în intervalele de timp stabilite (internare, ziua 3 și externare).

Pentru a analiza eficiența procedurii de condiționare ischemică la pacienții cu accident vascular cerebral cardioembolic a fost efectuată analiza seriilor temporale – a fost analizată evoluția scalei NIHSS în timp (înainte și după procedură). Pentru aceasta a fost utilizat analiza statistică t student pentru serii relaționate. Au fost făcute perechi: valoarea medie NIHSS la internare (înainte de procedura CoID) (NIHSS_1) a fost comparată cu valoarea medie a scalei NIHSS imediat după procedura CoID (NIHSS_2) și apoi cu valoarea medie la externare (NIHSS_3). S-au analizat 3 perechi: NIHSS_1 vs NIHSS_2, NIHSS_1 vs. NIHSS_3 și NIHSS_2 vs. NIHSS_3 (tabelul 3).

Tabelul 3.1. Analiza scalei NIHSS înainte și după procedura CoID la pacienții lot 1

		Diferențele între perechi						f	
		Media Diferențe i	Deviația standard	Media erorii standard	95% Intervalul de confidență al diferențelor				
					Limita jos	Limita sus			
Pereche 1	NIHSS_ 1 NIHSS _2	0,293	2,231	0,233	0,169	0,756	0,262	1	0,21
Pereche 2	NIHSS_ 1 NIHSS_ 3	1,152	1,994	0,208	0,739	1,565	0,542	1	0,00
Pereche 3	NIHSS_ 2 NIHSS_ 3	0,859	1,509	0,157	0,546	1,171	0,459	1	0,00

După cum se observă din tabel, cea mai mare diferență este între scala NIHSS la internare și cea de la externare (MD 1.152 ±1.994, 95% CI [0.739; 1.565], t 5.542, df 91, p= 0.000), ceea ce indică o schimbare semnificativă înainte și după procedura de condiționare ischemică la distanță.

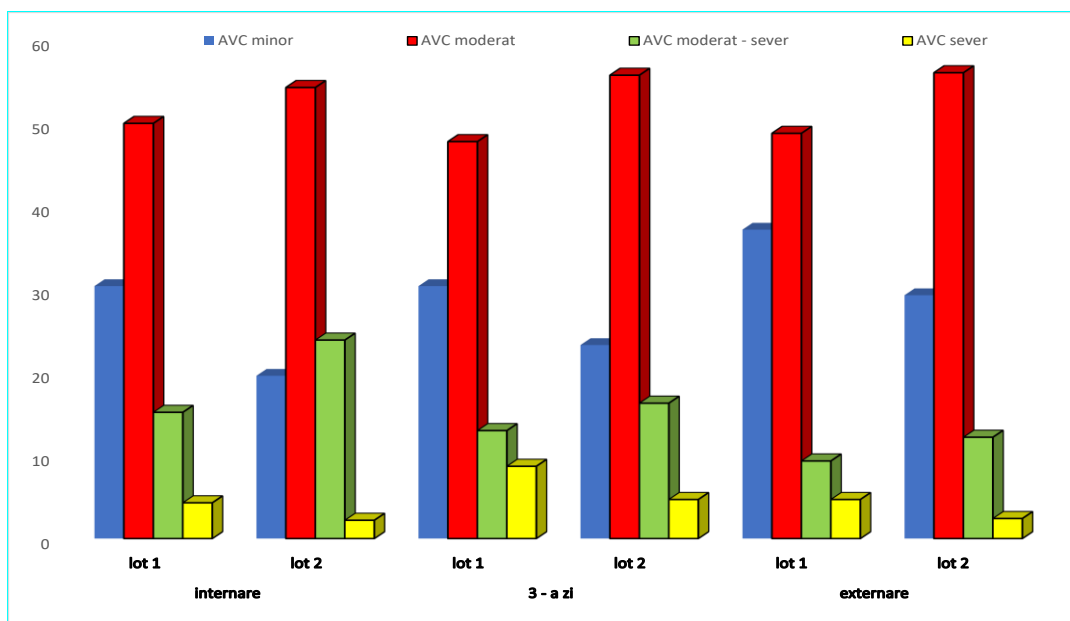


Fig. 3.2. Gradul de severitate a accidentului vascular în loturile de cercetare la intervalele de timp stabilite

Conform valorii scalei NIHSS severitatea accidentului vascular cerebral ischemic a fost împărțit în categorii: AVC minor (0 – 4 p), moderat (5 – 15 p), moderat – sever (16 – 20p) și sever (21 – 42 p). Analiza acestor categorii la subiecții lotului 1 și lotului 2 la internare, ziua 3 și externare nu au prezentat diferențe statistice semnificative între grupe (figura 3.2). Din figura 3.2 se poate observa că ponderea cea mai mare o prezintă accidentul vascular cerebral ischemic cardioembolic moderat (scala NIHSS 5 – 15 p) în ambele loturi de cercetare.

A fost efectuată analiza Wilcoxon pentru categorii perechi și analizate evoluția categoriilor la intervalele prestabilite de timp (internare vs. ziua 3 vs. externare) (tabel 3.2).

Tabelul 3.2. Analiza diferențelor dintre categoriile de severitate AVC în loturile de cercetare

	Lot 1		Lot 2	
	Z	P	Z	P
AVC categorii internare vs. AVC categorii ziua 3	-0.966	0.334	-0.577	0.564
AVC categorii internare vs. AVC categorii externare	-2.121	0.034	-2.236	0.025
AVC categorii ziua 3 vs. AVC categorii externare	-2.236	0.025	-1.732	0.083

Conform tabelului 3.2 în lotul 1 este o diferență statistic semnificativă între categoriile de severitate a accidentului vascular cerebral ischemic cardioembolic la internare comparativ cu externarea și la ziua 3 (după procedura de condiționare ischemică la distanță) comparativ cu externarea. În lotul 2 este diferență statistic semnificativă dintre categoriile de severitate AVC la internare comparativ cu externarea, dar nu cu ziua 3, deoarece acest lot nu a beneficiat de procedura de condiționare ischemică la distanță.

Deci, analiza severității accidentului vascular cerebral atât pentru valori medii cât și categorii comparate între lotul 1 și lotul 2 la intervale stabilite de timp (internare, ziua 3, externare) nu prezintă diferențe statistice semnificative între loturi. Analiza evoluției valorilor medii ale scalei NIHSS înainte și după procedura de condiționare ischemică prezintă diferențe statistice semnificative în lotul de cercetare. Analiza evoluției categoriilor de severitate AVC (minor, moderat, moderat –

sever și sever) dintre perioadele de timp stabilite (internare, ziua 3, externare) a prezentat diferențe statistic semnificative în lotul 1 înainte și după procedura de condiționare ischemică la distanță.

Aceste observații sugerează că, deși procedura de condiționare ischemică la distanță poate contribui la îmbunătățirea scorului NIHSS, este important să se ia în considerare și alți factori care pot influența rezultatele finale. Studiile viitoare ar trebui să investigheze în detaliu aceste variabile pentru a clarifica rolul specific al procedurii în recuperarea pacienților cu AVC ischemic cardioembolic.

Analiza complicațiilor atribuite accidentului vascular cerebral

Tabelul 3.3. Analiza complicațiilor relaționate de AVC la pacienții din loturi de cercetare

	Lot 1	Lot 2	Chi-Square Tests
Complicații			0,5 (p>0,05)
Pneumonie de stază	4 (8,7%)	2 (4,3%)	
AVC repetat și TE sistemică	0	1 (2,2%)	
Progresia AVC	0	1 (2,2%)	
Transformare hemoragică (TH)	7 (15,2%)	5 (10,9%)	
TH și Pneumonie	1 (2,2%)	4 (8,7%)	
TH și Pneumonie și Progresia AVC	0	1 (2,2%)	
TH și Pneumonie și TE sistemică	1 (2,2%)	0	
TE sistemică	2 (4,3%)	3 (6,5%)	
Complicații în total	16 (34,8%)	18 (39,1%)	0.820

Complicațiile apărute imediat în faza acută a accidentului cerebral vascular ischemic cardioembolic a fost unul dintre indicatorii de rezultat care au fost analizați în loturile de cercetare. Rezultatele acestei analize sunt prezentate în tabelul 3.3. Analizând complicațiile apărute în timpul spitalizării după condiționarea ischemică la distanță, nu am găsit o diferență statistic semnificativă între lotul 1 (32,6% complicații) și lotul 2 (36,96% complicații). Aceste date ne permit să concluzionăm că deși pacienții din lotul 1 aveau o gravitate mai mare a bolii și prezentau repetarea ictusului ischemic cardioembolic în jumătate de cazuri comparativ cu cei din lotul 2, totuși acești factori nu au influențat semnificativ apariția complicațiilor. Or procedura de condiționare ischemică la distanță a influențat asupra prevenirii apariției complicațiilor accidentului vascular cerebral ischemic cardioembolic. Aceste constatări pot oferi indicii importante pentru a confirma că procedura de condiționare ischemică la distanță este validă clinic și poate fi utilizată în practica clinică la pacienții cu accident vascular ischemic cardioembolic.

Analiza mortalității și ratei de recurență a accidentului vascular cerebral ischemic cardioembolic.

Pacienții au fost evaluați la externare, 1 lună 3 și 6 luni după externare. La aceste intervale de timp au fost calculate numărul persoanelor decedate și recurența accidentului vascular cerebral.

Diferențe statistic semnificative între loturile de cercetare la aceste intervale de timp nu au fost stabilite, ceea ce confirmă faptul că procedura de condiționare ischemică la distanță nu agravează evoluția accidentului vascular cardioembolic și respectiv poate fi utilizată în practica clinică (figura 3.3, figura 3.4).

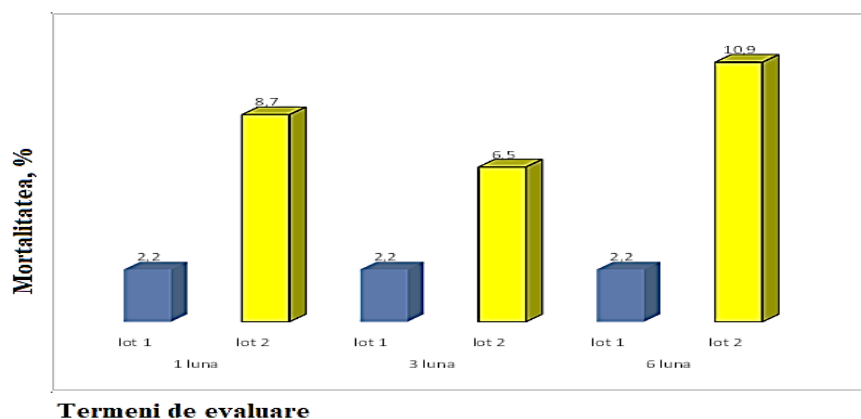
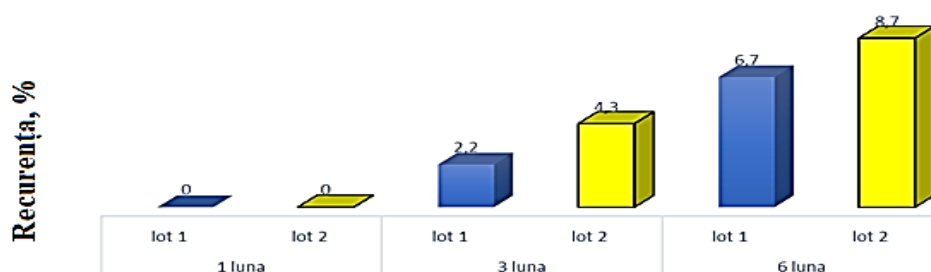


Fig. 3.3. Mortalitatea în loturile de cercetare la intervalele stabilite de timp

Mortalitatea totală în loturile de cercetare a fost 6.5% (3p) lot 1 vs. 26.1% (12p) lot 2, $df = 1$, $p=0.022$. Recurența AVC a fost 10.9 % (5p) lot 1 vs. 6.5% (3p) lot 2, $df=1$, $p=0.774$, fără diferențe statistic semnificative între grupe.



Termeni de evaluare

Fig. 3.4. Recurența AVC în loturile de cercetare în perioadele de timp stabilite

Analiza gradului de dizabilitate la pacienții cu accident vascular cerebral ischemic cardioembolic.

Gradul de dizabilitate a fost analizat cu ajutorul scalei Rankin modificate (mRS) care a fost măsurată la externare, 1 lună, 3 luni și 6 luni.

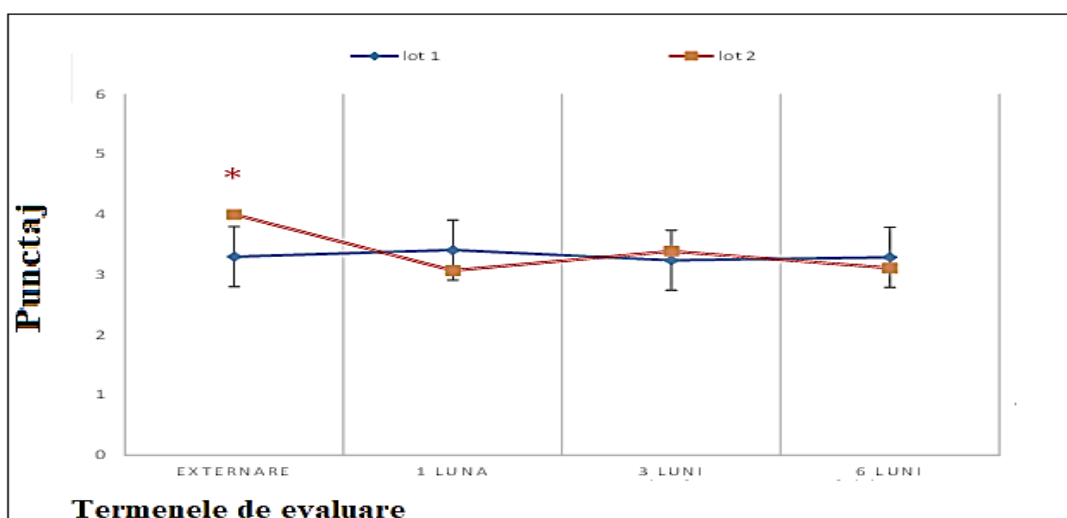


Fig. 3.5. Evoluția mediilor scalei modificate Rankin în loturile de cercetare la intervalele stabilite de timp

Valorile medii prezentate de loturile de cercetare au fost la externare (3.30 ± 1.42 lot 1 vs. lot 2 4.00 ± 1.41 , $p=0.021$), la luna 1 (3.41 ± 1.46 lot 1 vs. lot 2, 3.07 ± 1.66 , $p>0.05$), luna 3 (3.24 ± 1.46 lot 1 vs. lot 2, 3.39 ± 1.85 , $p>0.05$) și luna 6 (3.29 ± 1.52 lot 1 vs. lot 2, 3.11 ± 1.98 , $p>0.05$) (fig. 3.5).

Analiza comparativă dintre loturile 1 și 2 conform punctajului pe scala Rankin modificată a prezentat diferențe static semnificative la 1 lună, la 3 și 6 luni, fără diferențe statistic semnificative la externare (fig. 3.6).

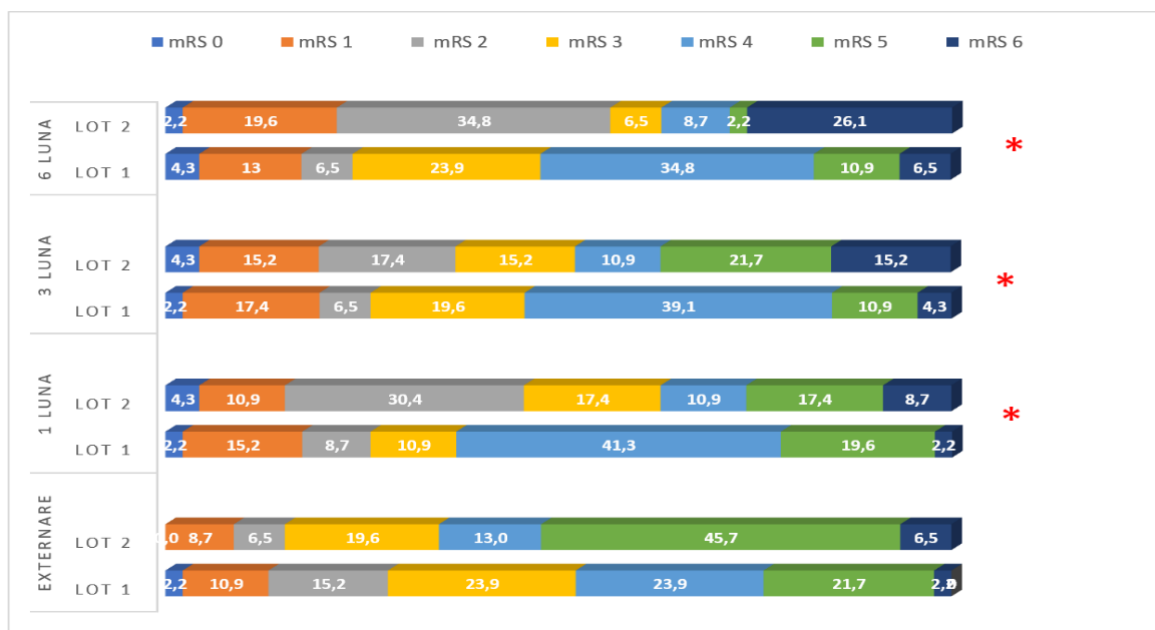


Fig. 3.6. Scala modificată Rankin în loturile de cercetare la intervalele stabilite de timp

Valorile scalei modificate Rankin au fost stratificate după gradul de dizabilitate: ușoară (0, 1, 2 p), medie (3,4) și severă (5p) și analizate comparativ între loturile de cercetare (lot 1 vs. lot 2) la intervalele stabilite de timp (externare, 1 lună, 3 și 6 luni). În această analiză nu au fost incluși pacienții decedați.

După cum se vede din figura 3.6 la externare în lotul 1 era mai mare ponderea persoanelor cu dizabilitate moderată, iar în lotul 2 cu dizabilitate severă, în luna 3 în lotul 1 la fel persista gradul de dizabilitate moderată iar în lotul 2 a crescut rata de dizabilitate ușoară. În luna 6 pacienții din lotul 1 care au beneficiat de procedura de condiționare ischemică la distanță prezintă o rată mai mare de dizabilitate ușoară, fiind statistic semnificativă între grupe.

Nu este clar dacă această diferență este determinată de procedura de condiționare ischemică la distanță sau de alți factori cum ar fi localizarea și severitatea accidentului vascular, complicațiile survenite, recurența evenimentelor cardiovasculare și gradul de reabilitare a funcțiilor pierdute.

Analiza gradului de dependență la pacienții cu accident vascular cerebral ischemic cardioembolic.

Gradul de dependență a fost măsurat cu ajutorul indexului Bartel care evaluează cât de independent sau dependent este subiectul în activitățile zilnice de bază.

Acest indice poate fi determinat de mai mulți factori printre care cei relaționați de pacient, familie și îngrijitori, comorbidități medicale și psihoemoționale, tratamentele administrate și mediul ambiant dacă este adaptat nevoilor persoanei. Nu este un indicator direct prin care ar putea fi măsurată eficiența clinică a procedurii de condiționare ischemică la distanță, ci doar indirect.

Valorile medii ale indexului Bartel măsurat la intervalele stabilite de timp a fost: externare (58.59 ± 16.55 lot 1 vs. 54.57 ± 21.93 lot 2, $p > 0.05$), 1 lună (67.50 ± 16.85 lot 1 vs. 61.30 ± 22.96 lot 2, $p > 0.05$), 3 luni (75.87 ± 21.55 lot 1 vs. 60.22 ± 30.55 lot 2, $p = 0.006$) și la 6 luni (78.59 ± 24.53 lot 1 vs. 60.43 ± 38.12 lot 2, $p = 0.007$).

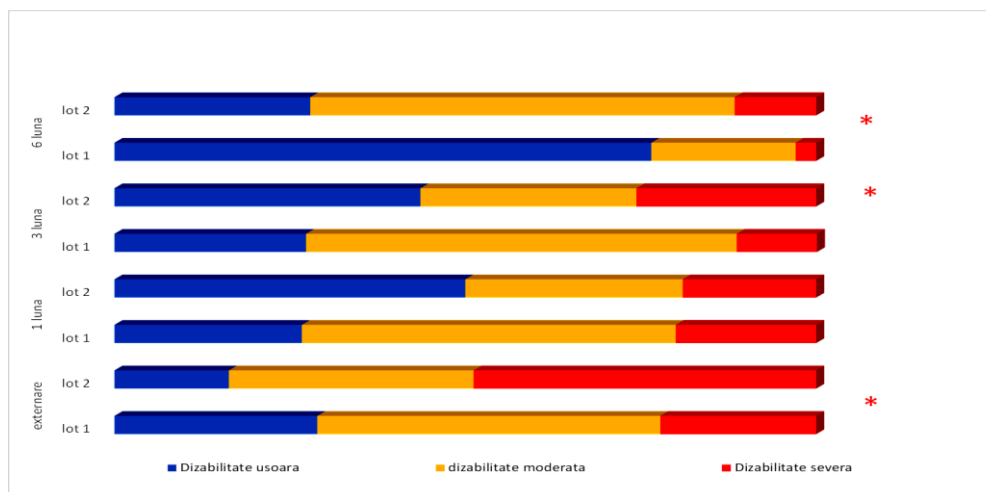


Fig. 3.7. Repartizarea gradului de dizabilitate între loturile de cercetare la intervalele stabilite de timp

După cum se vede din figură către luna 3 și 6 diferențele dintre indexul Bartel în loturile de cercetare devin statistic semnificative (fig. 3.8).

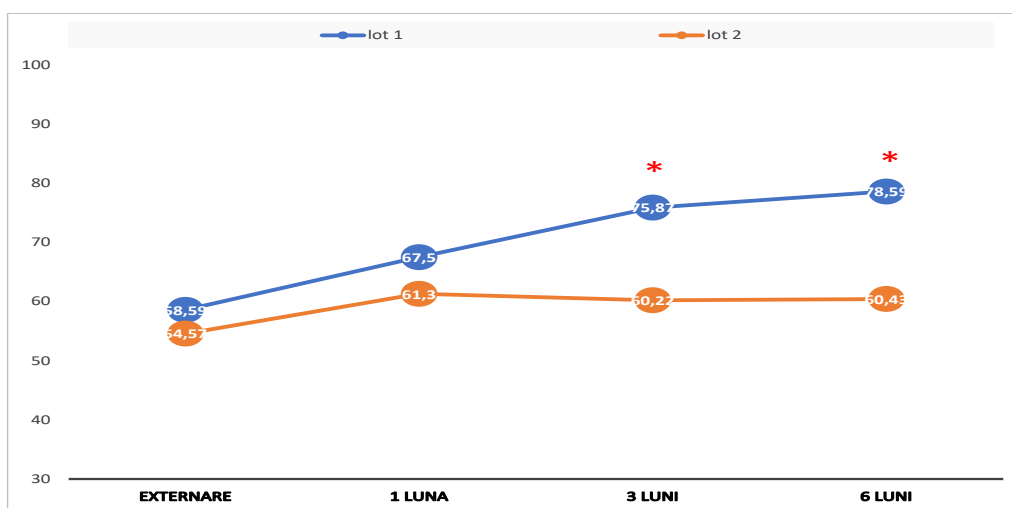


Fig. 3.8. Repartizarea valorilor medii ale scorului Bartel în loturile de cercetare la intervalele stabilite de timp

După cum se vede din figură către luna 3 și 6 diferențele dintre indexul Bartel în loturile de cercetare devin statistic semnificative (fig. 3.8).

Conform punctajului acumulat pacienții au fost calificați în categorii: dependență ușoară (61 – 100 p), moderată (40 – 60 p) și dependență severă (< 40 p). Aceste categorii au fost comparate între grupele de cercetare la intervalele stabilite de timp.

Deci, analiza eficienței procedurii de condiționare ischemică la pacienții cu accident vascular ischemic cardioembolic a fost efectuată cu ajutorul indicatorilor de rezultat imediat și indicatorilor funcționali. Mecanismele patofiziologice induse de procedura de condiționare ischemică la distanță nu sunt complet elucidate și biomarkeri specifici nu sunt clar delimitați. Marea majoritate a studiilor au utilizat în calitate de indicatori de rezultat modificarea scalei Rankin care poate fi utilizat în calitate de indicator indirect, fiind influențat și de alți factori. Analiza severității accidentului vascular cerebral între loturile de cercetare nu au prezentat diferențe statistic semnificative la internare, ziua 3 și externare. În lotul 1 au fost diferențe statistic semnificative ale scalei NIHSS înainte și după procedura de condiționare ischemică. Rata de complicații relaționate accidentului vascular, mortalitatea și recurență nu a prezentat diferențe statistic semnificative ceea ce arată că procedura de condiționare ischemică la distanță este inofensivă și poate fi utilizată în managementul pacienților cu accident vascular cerebral ischemic cardioembolic.

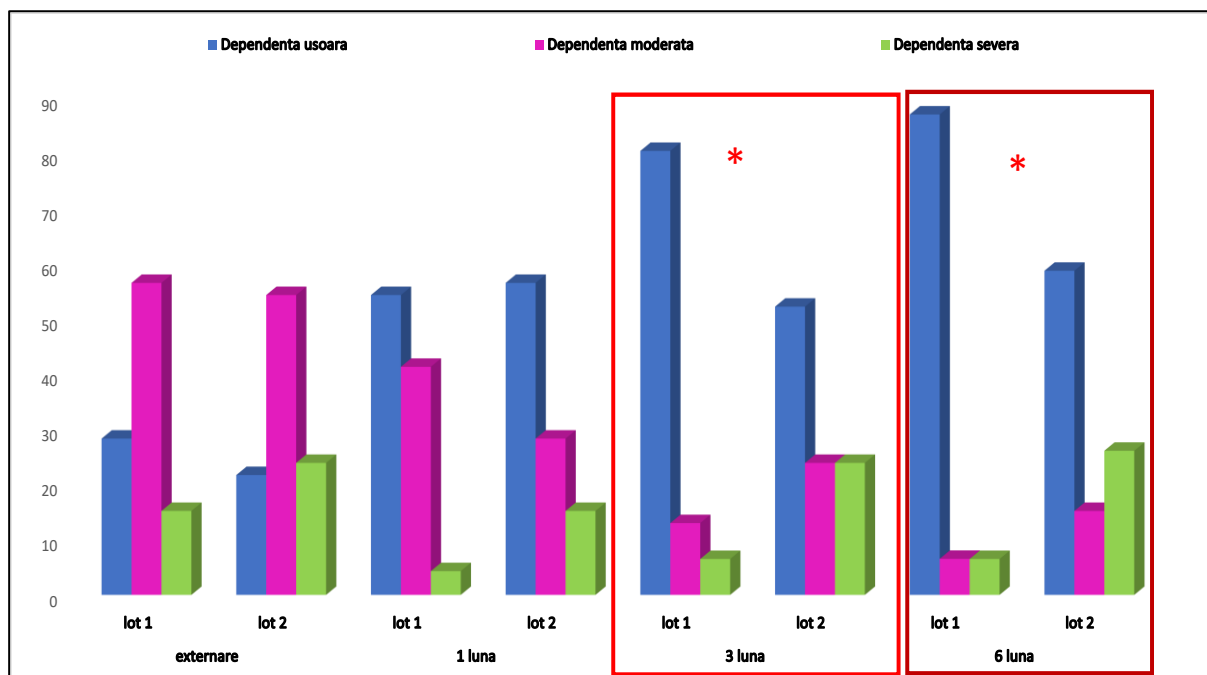


Fig. 3.9. Comparația gradului de dependență în loturile de cercetare la intervalele stabilite de timp

Analiza gradului de dizabilitate și dependență funcțională la 1, 3 și 6 luni a prezentat diferențe statistice semnificative între grupe, demonstrând indicatori funcționali mai favorabili în lotul 1 (fig. 3.9).

4 ANALIZA SIGURANȚEI PROCEDURII DE CONDIȚIONARE ISCHEMICĂ LA DISTANȚĂ ȘI IMPACTUL EI ASUPRA INDICATORILOR VITALI

Analiza siguranței, tolerabilității procedurii de condiționare ischemică la distanță și a impactului asupra indicatorilor vitali a fost efectuată pe două loturi de cercetare: lotul 1 – pacienți cu accident vascular cerebral ischemic cardioembolic și lotul 3 – subiecți fără accident vascular cerebral dar cu factori de risc pentru cardioembolism. Ambele loturi de cercetare au beneficiat de procedura de condiționare ischemică la distanță. Această analiză a fost realizată sub forma unui sub - studiu descriptiv și caz control. Pentru siguranță și tolerabilitate pacienții au fost chestionați și observați iar pentru impactul asupra indicatorilor vitali au fost monitorizați.

În acest sub - studiu au fost incluși 92 subiecți cu și fără accident vascular cerebral ischemic cardioembolic care au beneficiat de procedura de condiționare ischemică la distanță, vârsta medie 68.03 ± 10.48 ani, 50% bărbați. Repartizarea după nivelul educațional a demonstrat că 8.7% au avut studii medii incomplete, 32.5% studii medii și 58.7 au fost cu studii superioare.

Factorii de risc cardiovasculari cei mai frecvenți au fost: HTA (91.3%), FA (83.7%), DZ (26.1%), dislipidemie (60.9%), obezitate (27.2%), alte surse de cardioembolism (17.4%) și fumat (15.2%). Au administrat profilaxie primară (10.9%), profilaxie secundară (56.5%) și terțiară (35.9%) dintre subiecți.

Evaluarea satisfacției față de procedura de condiționare ischemică a arătat că doar 10.9% dintre subiecții de cercetare au fost nesatisfăcuți de procedură iar 16.3% au menționat că este greu de tolerat dar nu au întrerupt procedura. Dintre reacțiile adverse locale relaționate procedurii au fost: roșeață a tegumentelor (33.7%), peteșii (19.6%), paretezii (33.7%) și edem al tegumentelor membrului supus condiționării (17.4%) (fig. 4.1, 4.2). Posibilele reacții generale relaționate procedurii prezentate de subiecții au fost: cefalee (17.4%), amețeală (13%) și greață (10.9%) dar relația cauzală este greu de stabilit (fig. 4.1, 4.2). Nivelul mediu al durerii raportate de subiecții în timpul procedurii a fost 3.10 ± 2.04 (min. 1p SVA, max. 8 p SVA). Nu au fost înregistrate decese sau reacții fatale la subiecții supuși procedurii de condiționare ischemică în primele 24 ore după procedura.

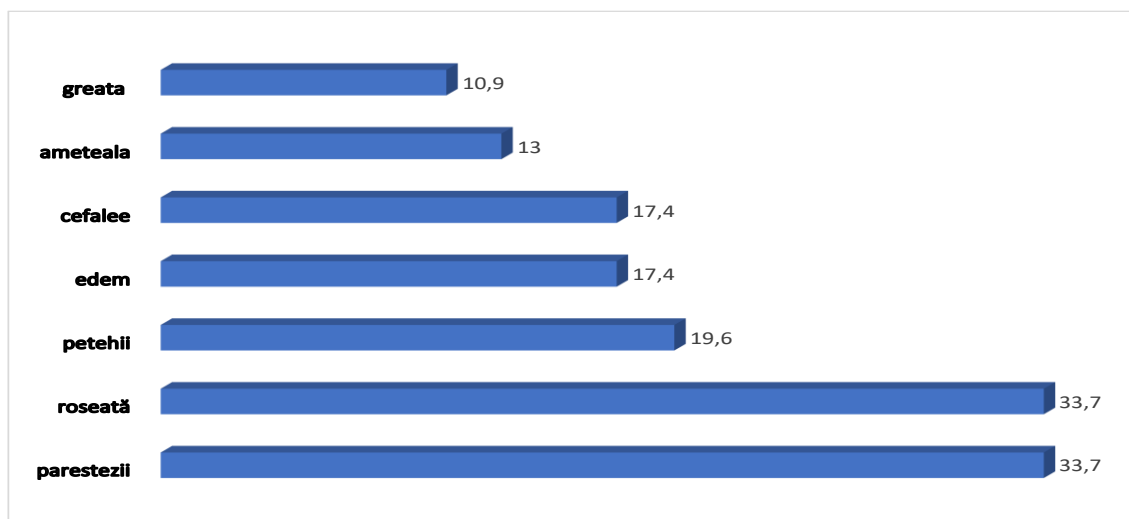


Fig. 4.1. Reacții adverse relaționate procedurii CoID la subiecții cercetați

Analiza stratificată pentru lot 1 vs. lot 3 a demonstrat că vârsta medie a fost 66.04 ± 10.25 ani lot 1 vs. 70.02 ± 10.45 ani lot 3, $p = 0.069$. Repartizarea pe sexe a fost 45.7% bărbați și 54.3% femei lot 1 vs. 54.3% bărbați și 45.7 % femei în lot 3, $df=1$, $p=0.532$.

Nivelul educațional a prezentat diferențe statistice semnificative între grupe: studii medii incomplete 17.4% lot 1 vs. 0% lot 3, medii 54.3% lot 1 vs. 10.9% lot 3 și studii superioare 28.3% lot 1 vs. 89.1 % lot 3, $df=2$, $p=0.000$.

Simptome clinice prezente în ambele loturi: cefalee (39.1% lot 1 vs. 2.2 % lot 3, $df= 1$, $p=0.000$) și sindrom vestibular (19.6% lot 1 vs. 8.7 % lot 3 , $df=1$, $p=0.231$).

Factorii de risc cardiovascular prezenți la subiecții din cercetare au fost: hipertensiune arterială (97.8% lot 1 vs. 84.8% lot 3, $df=1$, $p=0.059$), fibrilație atrială (89.1% lot 1 vs. 78.3% lot 3, $df=1$, $p=0.259$), fibrilație atrială persistentă (71.7% lot 1 vs. 47.8% lot 3, $df=1$, $p=0.033$), diabet zaharat (15.2% lot 1 vs. 37% lot 3, $df=1$, $p=0.031$), dislipidemie (52.2% lot 1 vs. 69.6% lot 3, $df=1$, $p=0.134$), obezitate (23.9% lot 1 vs. 30.4% lot 3, $df=1$, $p=0.640$), alte surse de cardioembolism (8.7% lot 1 vs. 26.1% lot 3, $df=1$, $p=0.052$) și fumat (28.3% lot 1 vs. 2.2 % lot 3, $df=1$, $p=0.001$).

Au beneficiat de profilaxie primară 6.5% lot 1 vs. 15.2 % lot 3 ($df=1$, $p=0.315$), profilaxie secundară 26.1% lot 1 vs. 87% lot 3 ($df=1$, $p=0.000$) și profilaxie terțiară 71.7% lot1 vs. 0% lot 3 ($df=1$, $p=0.000$).

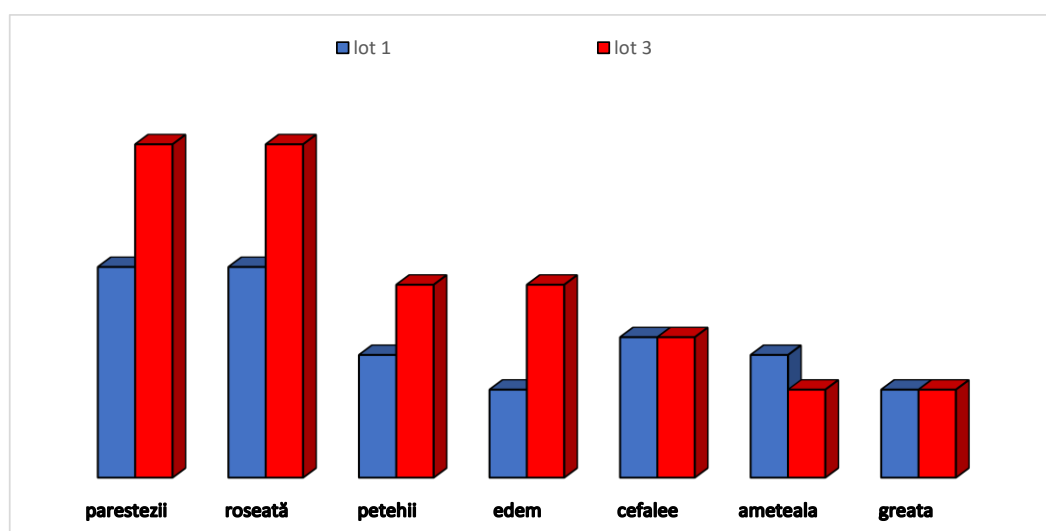


Fig. 4.2. Reacțiile adverse relaționate procedurii CoID în loturile de cercetare

Deci, loturile de cercetare comparate în acest sub – studiu au fost omogene după vârsta, repartizarea pe sexe dar au prezentat diferențe după nivelul de educație și simptomele prezentate.

După factorii de risc cardiovasculari lotul 3 a prezentat mai puțin fibrilație atrială persistentă, fumat, dar mai frecvent diabet zaharat și alte surse de cardioembolism.

Analiza gradului de satisfacție și toleranță la procedura de condiționare ischemică, rata de reacții adverse relaționate procedurii și intensitatea durerii nu au prezentat diferențe statistice semnificative între loturile de cercetare, ceea ce ne vorbește despre faptul că procedura de condiționare ischemică la distanță este sigură, se tolerează ușor de pacienții cu accident vascular cerebral ischemic cardioembolic și subiecții cu factori de risc cardiovasculari, nu prezintă reacții adverse majore și nu determină suferință.

Analiza impactului procedurii de condiționare ischemică asupra indicatorilor vitali.

Conform datelor din literatură este descrisă efectuarea procedurii în diferite moduri, iar în majoritatea cazurilor se ține cont de presiunea care este aplicată membrului condiționat, prin umflarea manșetei tensiometrului. În cele mai multe studii se recomandă o presiune de 200 mmHg $\pm$ 10 mmHg sau umflarea manșetei tensiometrului la presiune cu 50-80 mmHg sau 10-30% mai mare decât TAS de la începutul procedurii sau până la valoarea maximă tolerată de către pacient, dar nu mai mare de 180 mmHg [10].

Din cauza prezenței diferitor recomandări din literatură, în privința umflării manșetei tensiometrului, am decis de a amplasa la degetul I sau II a mâinii care era efectuată condiționarea ischemică la distanță, a unui pulsoximetru care a fost supus măsurărilor metrologice, asigurându-se garanția de exploatare și de veridicitate a datelor. Scopul final era de a obține ischemia membrului condiționat, iar pulsoximetru ne-a permis obiectivizarea prezenței ischemiei prin lipsa pulsului și a saturației din timpul procedurii, de menționat că presiunea la umflarea manșetei tensiometrului a oscilat între 160-220 mmHg.

În timpul procedurii de condiționare ischemică la distanță, s-a observat modificarea indicatorilor vitali după fiecare ciclu de ischemie/reperfuzie. Astfel, după fiecare ischemie a membrului condiționat, în funcție de numărul ciclului, se modificau pulsul, tensiunea arterială și saturația de oxigen. Datele obținute au fost înregistrate în tabelul elaborat de autoarea tezei. De asemenea, s-a constatat că, după prima ischemie, era necesară o presiune mai mare pentru umflarea manșetei, comparativ cu cea precedentă, pentru a obține dispariția pulsului și a saturației. Totodată, s-a observat că era necesară o perioadă de așteptare după primul ciclu de ischemie/reperfuzie pentru ca pulsul și saturația să dispară, chiar dacă manșeta tensiometrului era umflată la valori mai mari comparativ cu presiunea care a provocat ischemia inițială din primul ciclu al procedurii de condiționare ischemică la distanță a membrului.

Pulsul-1, SPO2-1, TAS-1, TAD1, sunt acei parametri vitali, care au fost înregistrați până la inițierea condiționării ischemice. **Timp1** a fost durata de timp măsurat în secunde, pentru a vedea cât de repede dispar indicatorii de la pulsoximetru, până la instalarea primei ischemii.

Pulsul-2, SPO2-2, TAS-2, TAD2, sunt acei parametri vitali, care au fost înregistrați după primul ciclu de ischemie. **Timp 2** a fost durata de timp înregistrată în secunde, până la dispariția indicatorilor de pe pulsoximetru, precedând instalarea ischemiei din ciclu 2 al CoID.

Pulsul-3, SPO2-3, TAS-3 și TAD3 reprezintă parametrii vitali care au fost mășurați după cel de-al doilea ciclu de ischemie. De asemenea, **Timp 3** se referă la intervalul de timp înregistrat până când semnalele de puls și oxigenare au dispărut, în timpul inflației manșetei tensiometrului la presiuni ridicate, până la apariția ischemiei în al treilea ciclu din CoID.

Pulsul 4, SPO2-4, TAS-4, TA4, sunt acei parametri vitali, care au fost înregistrați după al treilea ciclu de ischemie și la finisarea procedurii.

Au fost înregistrate următoarele date cu referire la puls în Lot 1: Media a constituit 73,09 $\pm$ 12,84, cu un minim de 55 și maxim de 112, valoarea $p=0,654$, fără semnificație statistică. Conform figurii 4.3 se observă o tendință de creștere bruscă a pulsului după primul ciclu de ischemie, în special în lotul 1 de studiu. O explicație ar fi că pacienții cu AVC ischemic, recent au suportat ischemie cerebrală și mecanisme patogenetice din cadrul ischemiei cerebrale care a provocat deplețiunea depozitelor energetice, stimularea proceselor bioenergetice pentru menținerea funcțiilor membranelor neuronale, eliberarea de neurotransmițători, au și provocat așa răspuns.

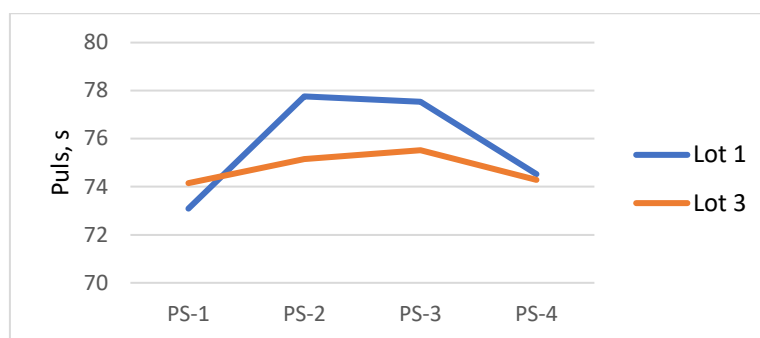


Fig. 4.3. Evoluția pulsului pe parcursul condiționării

La finalul procedurii, pulsul revenea la valorile inițiale, precum se observă în primul lot cu un puls $74,52 \pm 10,324$ și în lotul 3 cu un puls de $74,28 \pm 7,85$. Dar nu prezentau valori mai mici decât până la condiționare Lot 1 $PS1 = 73,09 \pm 12,84$, respectiv Lot 3 $PS1 = 74,15 \pm 9,66$ (Figura 4.3).

Menționez că în timpul procedurii pulsul prezenta o interdependență de TA și manifesta o tendință spre stabilizarea valorilor care sunt incluse în limitele de normă, aceeași manifestare a fost observată și în legătură cu TA sistolică și diastolică. Dacă pulsul a avut o tendință de creștere explicându-se prin creșterea frecvenței cardiace cu scop de a propulsa volum sangvin mai mare, TA sistolică și diastolică au avut tendințe de scădere, producându-se vasodilatarea.

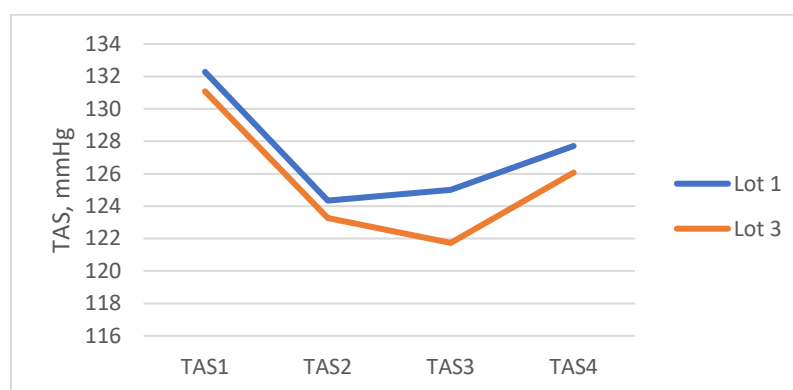


Fig. 4.4. Evoluția tensiunii arteriale sistolice pe parcursul condiționării

În Lotul 1 până la condiționarea ischemică la distanță, media tensiunii arteriale sistolice a pacienților condiționați a fost aproximativ 132 mmHg, iar după finisarea procedurii a scăzut cu cca 5 mmHg, constituind aproximativ 127 mmHg, asemenea date au fost întâlnite și în literatură. [22, 23]. Valorile tensiuni diastolice medii au fost următoarele Lot 1 $TAD1 = 81,52 \pm 10,74$, respectiv $TAD4 = 75,65 \pm 8,53$ și în Lot 3 $TAD1 = 78,69 \pm 10,64$ și $TAD4 = 74,34 \pm 8,06$ (fig.4.5).

Observăm că și media tensiunii arteriale diastolice este în scădere în lotul 1 de la 81 mmHg până la 75, ceea ce ar constitui 6 mmHg, iar în lotul 3 media TA diastolică a coborât cu 4 mmHg. Conform acestor date menționez că TA sistolică și diastolică în lotul 1 și 3 de studiu au fost în scădere. S-a observat faptul că dacă valorile pulsului și a tensiunii arteriale, erau cu abatere ușoară față de valorile normale, după condiționare aveau tendință spre valori normale, ușor scăzute (fig. 4.4, 4.5).

Aceste date obținute, înregistrate și prelucrate, pe de o parte ne demonstrează prezența aplicării condiționării ischemice la distanță în mod corect și eficient. Pe de altă parte ne permite să înaintăm ipoteze de explicare a mecanismelor fiziopatologice, care se produc în timpul condiționării ischemice, prin prisma modificărilor tensiunii și a pulsului care au fost înregistrate pe parcursul procedurii. Și anume prin scăderea TA se dă dovadă că are loc o vasodilatare generalizată pentru a intensifica aprovizionarea cu sânge și substanțe nutritive, regiunea care a fost supusă ischemiei, prima fază fiind mai agresivă (după prima ischemie), ulterior la finalul procedurii atestăm o tendință de normalizare a valorilor indicatorilor vitali, aceștia din urmă deja nu reacționează la factorul ischemic, dând dovadă de prezența unei toleranțe precoce instalate. Posibil are loc și implicarea mecanismelor de adaptare, pentru menținerea homeostazei locale îndelungate și de preîntâmpinare a epuizării energetice. Luând în considerație faptul că pulsul și TA sunt parametri sistemici, prin aceasta se

explică acțiunea condiționării ischemice la distanță, în cazul nostru asupra ischemiei cerebrale [24]. De menționat că și alți cercetători au studiat acțiunea condiționării ischemice la distanță asupra tensiunii arteriale, înaintând ipoteza precum că CoID are efect hipotensiv [25, 26].

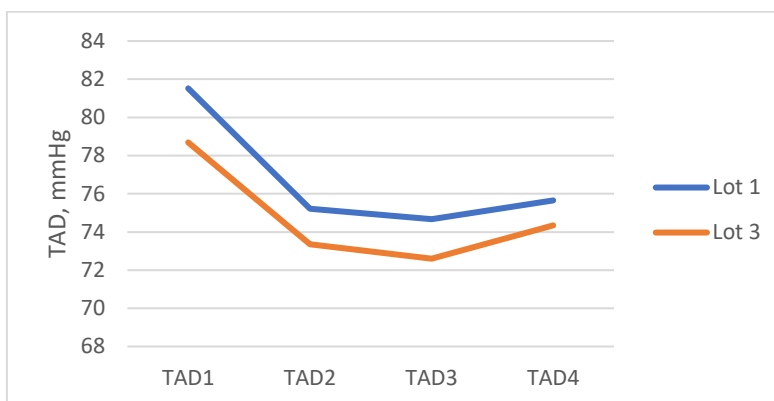


Fig. 4.5. Evoluția tensiunii arteriale diastolice pe parcursul condiționării

Mecanismele de bază ale condiționării ischemice fiind explicate prin reglarea sistemului nervos autonom, inclusiv asupra sistemului nervos simpatic și parasimpatic [27]. Ischemia la distanță poate declanșa eliberarea de factori protectori în sânge, care apoi circulă către organele țintă. Se menționează că CoID poate îmbunătăți funcția endotelială a vaselor sangvine, contribuind la protecția împotriva leziunilor vasculare și modularea răspunsurilor imune - inflamatorii:

Teoretic, CoID ar putea reduce patogeneza hipertensiunii arteriale prin mai multe căi. De exemplu, îmbunătățirea funcției endoteliale poate contribui la menținerea tensiunii arteriale în limite normale. Cu toate acestea, studiile existente au furnizat rezultate controversate. Unele au sugerat o scădere a tensiunii arteriale, în timp ce altele nu au găsit o corelație semnificativă [25, 26].

Deși datele referitoare la puls și tensiunea arterială în studiul nostru nu au prezentat semnificație statistică, parametrii ulteriori, cum ar fi saturația cu O₂ (SPO₂) și durata până la dispariția pulsului și a saturației la debutul ischemiei, au avut o semnificație statistică notabilă.

În Lotul 1 s-a înregistrat următoarele date cu referire la saturația cu O₂ în periferie din cadrul procedurii: SPO₂-1 ($95,63 \pm 1,87$, $p=0,31$); SPO₂-2 ($97 \pm 1,5$, $p=0,1$); SPO₂-3 ($97,04 \pm 1,54$, $p=0,02$); SPO₂-4 ($97,13 \pm 1,32$, $p=0,06$). Respectiv în Lotul 3 s-au înregistrat datele SPO₂-1 ($94,98 \pm 3,97$, $p=0,31$); SPO₂-2 ($97,41 \pm 0,77$, $p=0,1$); SPO₂-3 ($97,83 \pm 0,67$, $p=0,02$); SPO₂-4 ($97,72 \pm 0,5$, $p=0,06$) (fig. 4.6).

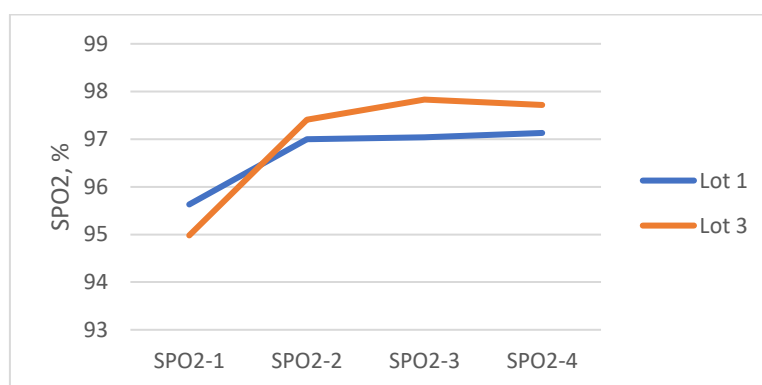


Fig. 4.6. Evoluția saturației cu O₂ pe parcursul condiționării

În Lotul 1 s-a înregistrat următoarele date cu referire la perioada de timp necesar pentru dispariția parametrilor vitali de pe monitorul pulsoximetrului pentru a se instala ischemia propriu zisă în timpul procedurii de CoID: Timp-1 ($11,39 \pm 9,91$, $p < 0,01$); Timp-2 ($28,22 \pm 13,12$, $p < 0,01$); Timp-3 ($41,09 \pm 16,98$, $p = p < 0,01$). Respectiv în Lotul 3 s-au înregistrat datele Timp-1 ($0,28 \pm 0,7$, $p < 0,01$); Timp-2 ($5,39 \pm 2,34$, $p < 0,01$); Timp-3 ($10,65 \pm 4,45$, $p < 0,01$) (fig.4.7).

După procesarea finală a datelor referitoare la indicatorii vitali, remarcăm o diferență semnificativă din punct de vedere statistic în ceea ce privește măsurarea saturației cu O₂ la periferia

membrului supus ischemiei la distanță, precum și timpul înregistrat pentru fiecare episod de ischemie, în contextul valorilor ridicate ale presiunii manșetei tensiometrului. S-a luat în considerare presiunea aplicată în timpul primei ischemii la fiecare.

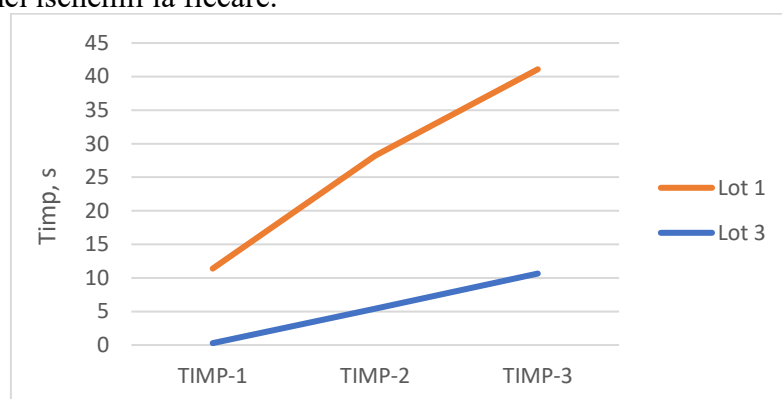


Fig. 4.7. Evoluția timpului de dispariție a indicatorilor vitali pe parcursul condiționării

Aceste observații sunt confirmate de literatura de specialitate și se explică prin faptul că, în timpul CoID, se activează mecanisme endogene umorale, vasculare, neurogene și genetice care îmbunătățesc rezistența și protecția organismului împotriva ischemiilor ulterioare. După prima ischemie, se constată o scădere a tensiunii arteriale și o normalizare a indicatorilor de puls, având un efect vasodilatator generalizat. Rezistența țesuturilor la ischemia din al treilea ciclu al condiționării ischemice la distanță este justificată printr-o perioadă mai lungă de dispariție a oxigenării periferice și a pulsului.

Un alt criteriu pentru confirmarea ischemiei a fost examinarea vizuală a membrului, care în timpul ischemiei devenea ușor cianotic în comparație cu membrul opus. La sfârșitul procedurii, membrul condiționat devenea ușor hiperemiat și edemațiat, indicând activarea vaselor colaterale și creșterea circulației, împreună cu alte mecanisme specifice pentru CoID. Aceste observații au validat corectitudinea aplicării procedurii, care a fost modificată de către autoarea tezei, respectiv pentru a obține eficacitatea dorită de la CoID. Aceste constatări au fost făcute în urma inspecției vizuale a membrului superior înainte și după procedura de condiționare ischemică la distanță la pacienții din studiu.

Nu au fost observate reacții adverse la pacienții care au fost supuși procedurii de CoID. A fost menționată doar prezența unui disconfort dureros, dar acesta nu a fost considerat semnificativ și prin urmare, nu a fost pus în evidență. Mai mult, durerea era resimțită doar în primele 1-3 minute, după care pacienții raportau o senzație de amorțeală și o diminuare a intensității durerii.

În literatură s-au efectuat diferite studii privind numărul de cicluri de ischemie/reperfuzie. Această metodologie era preluată din domeniul cardiologiei. De-a lungul timpului, cercetările științifice au adus în prim-plan problema condiționării ischemice la distanță, propunând diverse abordări metodologice. Acestea includ variabile precum numărul de cicluri de ischemie/reperfuzie, durata fiecărui ciclu și frecvența repetării procedurii. Astfel, s-a dezvoltat o gamă variată de metode pentru a investiga și optimiza această procedură. Pentru a înțelege mai bine numărul de cicluri de ischemie/reperfuzie, ne vom referi la modificările indicatorilor vitali înregistrate după fiecare ciclu. Analizând graficele, observăm că cele mai semnificative modificări au avut loc după prima ischemie, ceea ce a dus la mobilizarea întregului organism, normalizarea pulsului și scăderea tensiunii arteriale. De asemenea, oxigenarea extremității condiționate a înregistrat cele mai mari valori ale indicatorilor vitali după prima ischemie. În ciclurile doi și trei de ischemie/reperfuzie, organismul a avut tendința de a reveni la valorile inițiale, care erau în limitele normei sau cu o ușoară abatere de la acestea, ca și cum nu ar mai fi avut loc ischemii în ciclurile doi și trei. Asemenea concluzii au fost evidențiate într-o meta-analiza preclinică pentru studiul condiționării ischemice la distanță, indicând faptul că acesta este mai eficient în cazul ischemiei tranzitorii, atunci când se utilizează un număr redus de cicluri și se aplică o durată mai lungă a ocluziei [28]. În concluzie se poate sugera că trei cicluri de ischemie/reperfuzie efectuate corect sunt suficiente de a declanșa mecanismele de protecție și de creștere a rezistenței generale a organismului.

III. SINTEZA REZULTATELOR OBTINUTE

Fenomenul de condiționare ischemică reprezintă o nouă direcție de cercetare în bolile cardiovasculare și a început să atragă interesul cercetătorilor din întreaga lume. Studiul mecanismelor endogene de protecție, prevenție și rezistență la ischemii cerebrale este în plină dezvoltare, fapt confirmat de creșterea semnificativă a publicațiilor pe această temă, inclusiv în patologia cerebrovasculară.

O problemă majoră apare atunci când tratamentul specific al accidentului vascular cerebral nu poate fi administrat din diverse motive, impunând identificarea unor metode terapeutice noi pentru a minimaliza consecințele ictusului cerebral.

Recent, cercetările privind condiționarea ischemică în patologia cerebrovasculară au demonstrat efecte pozitive în studiile preclinice, prin reducerea volumului infarctului cerebral și o recuperare mai bună cu minimalizarea deficitelor neurologice.

O revizuire sistematică a cercetărilor publicate până în noiembrie 2022 a identificat 48 de studii care utilizează condiționarea ischemică la distanță în accidentul vascular cerebral. Dintre acestea, 14 studii au fost la pacienți cu AVC ischemic acut, 7 la pacienți cu tromboliză intravenoasă sau trombectomie endovasculară, 10 la pacienți cu stenoză aterosclerotică intracraniană, 6 la pacienți cu insuficiență cognitivă vasculară, 3 la pacienți cu boala Moyamoya și 8 la pacienți cu hemoragie subarahnoidiană [29].

Concluziile au stabilit că condiționarea ischemică la distanță este sigură, fezabilă și eficientă în tratamentul accidentului vascular cerebral. Cercetarea pe scară largă este necesară pentru a explora opțiunile și mecanismele optime de tratament ale condiționării ischemice la distanță în viitor, pentru a dezvolta un progres în prevenirea și tratamentul accidentului vascular cerebral.

Aceste date sprijină și încurajează cercetarea noastră, care implică aplicarea condiționării ischemice la distanță la pacienții cu AVC cardioembolic și la subiecții cu factori de risc pentru cardioembolism cerebral [30].

Scopul tezei noastre a fost de a studia condiționarea ischemică la distanță ca metodă terapeutică-preventivă inovatoare, care prezintă beneficii medicale în patologia cerebrovasculară. Am aplicat această procedură pacienților cu accident vascular cerebral ischemic cardioembolic.

Anticoagulantele orale directe au revoluționat prevenirea AVC la pacienții cu fibrilație atrială, însă eficacitatea lor în prevenirea recurenței AVC embolic de sursă necunoscută rămâne incertă. Detectarea fibrilației atriale, esențială pentru profilaxie, se realizează prin metode variate de monitorizare cardiacă. Anticoagulantele orale cu acțiune directă (apixaban, betrixaban, dabigatran) sunt preferate față de warfarină, dar momentul inițierii lor după un AVC ischemic acut este controversat. Reluarea anticoagulării după o hemoragie intracerebrală necesită o evaluare atentă a riscurilor. În cazul AVC cardioembolic acut, inițierea terapiei anticoagulante pentru profilaxie terțiară trebuie adaptată în funcție de riscul de trombembolie și de sângerare, conform scalelor CHADS-2, CHA2DS2-VASc și HASBLED [31–34]. Aceste dileme duc la cercetarea metodelor noi de prevenție secundară și terțiară pentru accidentul vascular cerebral ischemic cardioembolic.

Metoda de condiționare ischemică ar fi o opțiune suplimentară ușor de realizat, cu riscuri minime, fiind inofensivă pentru pacienți. Referindu-ne la articolele publicate pe această temă, procedura de condiționare ischemică la distanță a fost recunoscută și aprobată de comitetele de etică din întreaga lume. Două dintre obiectivele studiului nostru au fost evaluarea siguranței procedurii și a eficacității clinice în cazul accidentului vascular cerebral ischemic cardioembolic. Fenomenul de condiționare ischemică la distanță a fost cercetat pentru prima dată în acest studiu la 46 de pacienți care au suferit un accident vascular cerebral ischemic cardioembolic. De asemenea, s-a studiat metodologia de aplicare pentru a atinge eficiența maximă, prin analizarea modificărilor efectului.

Pentru a evalua eficiența procedurii de condiționare ischemică la distanță, aceasta a fost aplicată la 92 de pacienți. Studiul a analizat și siguranța procedurii, având în vedere aplicarea acesteia la subiecți cu accident vascular cerebral ischemic cardioembolic și la pacienți cu modificări patologice cardiace, care reprezentau surse de risc pentru un accident vascular cerebral cardioembolic.

Comparând datele noastre cu aceste studii, am constatat că numărul bărbaților a fost mai mare decât numărul femeilor în cadrul cercetării noastre. Totuși, în lotul 1 (AVC + CoID), numărul femeilor a fost mai mare decât al bărbaților, în timp ce în loturile de control 2 și 3, raportul a fost inversat. Toleranța procedurii în funcție de sexul pacientului nu a fost un obiectiv al studiului, dar procedura a fost bine tolerată atât de bărbați, cât și de femei.

Nu s-au observat diferențe semnificative statistic între grupuri în ceea ce privește scala NIHSS la internare, scala mRS sau indicele Barthel, indicând faptul că grupurile au fost omogene și comparabile.

Caracteristicile generale ale grupurilor de cercetare arată că pacienții din lotul 1 (AVC + CoID) erau mai tineri, mai puțin educați, mai predispuși la fumat, administrau mai rar profilaxie secundară și aveau accidente vasculare recurente mai frecvent. În contrast, pacienții din lotul 2 erau mai în vârstă, aveau niveluri mai ridicate de educație, prezentau mai frecvent sindrom vestibular și diabet zaharat. De asemenea, accidentul vascular era mai frecvent primar în lotul 2, posibil datorită utilizării mai frecvente a profilaxiei secundare.

Deși mecanismele de acțiune ale condiționării ischemice la distanță la pacienții cu AVC cardioembolic nu sunt complet elucidate, analiza severității accidentului vascular cerebral nu a arătat diferențe semnificative între loturile de studiu la internare, ziua 3 și externare. Totuși, valorile medii ale scalei NIHSS au arătat diferențe semnificative în lotul de cercetare după CoID.

Evoluția categoriilor de severitate AVC (minor, moderat, moderat-sever și sever) a prezentat diferențe semnificative în lotul 1 înainte și după CoID. Meta-analiza a șapte studii a arătat că CoID reduce semnificativ scorurile NIHSS comparativ cu grupul de control.

Analiza complicațiilor în timpul spitalizării nu a relevat diferențe semnificative între loturi. CoID a contribuit la prevenirea complicațiilor AVC ischemic cardioembolic, sugerând validitatea clinică a procedurii.

Deși indexul Barthel măsoară gradul de dependență în activitățile zilnice, acesta poate fi influențat de factori precum caracteristicile pacientului, sprijinul familiei și comorbiditățile. Nu este un indicator direct al eficienței clinice a condiționării ischemice la distanță.

Conform scalei Rankin modificate, pacienții din lotul 1 au avut o dizabilitate moderată la externare și la trei luni, iar la șase luni au prezentat o rată mai mare de dizabilitate ușoară. Diferențele între grupuri nu sunt clar atribuite CoID, ci pot fi influențate de alți factori.

În concluzie, pentru a atinge obiectivele 2 și 3 din capitolul 3, s-au prezentat rezultatele analizei eficienței clinice a procedurii de condiționare ischemică la distanță la pacienții cu accident vascular cerebral ischemic cardioembolic. Au fost analizate scorurile NIHSS la internare, ziua 3 și externare, precum și scalele de rezultat funcțional (mRS, Barthel) la externare, 1, 3 și 6 luni. De asemenea, s-au comparat frecvența complicațiilor, rata de mortalitate și recurența accidentului vascular cerebral ischemic cardioembolic.

Analiza seriilor temporale a arătat că nu au existat diferențe semnificative în scorurile NIHSS la internare între grupuri. Nu au fost observate diferențe semnificative în scorurile mRS sau indicele Barthel, sugerând omogenitatea grupurilor. Totuși, evoluția valorilor medii ale scalei NIHSS înainte și după CoID a arătat diferențe semnificative în lotul de cercetare. Nu au fost observate diferențe semnificative în rata complicațiilor specifice între pacienții care au beneficiat de CoID și cei care nu au beneficiat.

Astfel, CoID poate fi validată clinic și aplicată pacienților cu accident vascular cerebral ischemic cardioembolic. Analiza gradului de satisfacție și toleranță la procedură nu a prezentat diferențe semnificative între loturi, indicând că CoID este sigură și bine tolerată. Implementarea procedurii de CoID se realizează prin monitorizarea indicatorilor vitali, iar modificările SPO2 și durata de instalare a ischemiei au arătat semnificație statistică.

În concluzie, prima ischemie inițiază mecanismele de protecție și crește toleranța la ischemie, iar beneficiile imediate se observă în ciclurile ulterioare de ischemie/reperfuzie.

IV. CONCLUZII GENERALE

1. Analiza literaturii de specialitate a sugerat că fenomenul de condiționare ischemică la distanță este fezabil, implică costuri minime, este inofensiv și poate fi aplicat pacienților cu boală cerebrovasculară acută, inclusiv cu accident vascular cerebral ischemic cardioembolic.
2. Rezultatele studiului de validare clinică au indicat absența diferențelor statistic semnificative în severitatea accidentului vascular între lotul 1 și lotul 2. S-a constatat că în lotul de cercetare, analiza valorilor medii ale scalei NIHSS a relevat diferențe semnificative înainte și după condiționarea ischemică: internare versus ziua 3 ($p = 0,334$), internare versus externare ($p = 0,034$), ziua 3 versus externare ($p = 0,025$). Aceste rezultate evidențiază beneficiile potențiale ale procedurii.
3. Mortalitatea a fost semnificativ mai mică în lotul 1 (6.5%) comparativ cu lotul 2 (26.1%, $p=0.022$), iar recurența AVC nu a prezentat diferențe semnificative între loturi ($p=0.774$). Acest fapt sugerează că procedura este validă clinic și poate fi utilizată în managementul pacienților cu accident vascular cerebral ischemic cardioembolic.
4. Analiza gradului de dependență funcțională a prezentat diferențe statistic semnificative către lunile 3 ($p=0.006$) și 6 ($p=0,007$). Iar analiza gradului de dizabilitate prin prisma scalei Rankin modificată a constatat că pacienții din lotul 1 au prezentat o rată mai mare de dizabilitate ușoară ($p=0,0001$), către luna a 6-a.
5. Studiul de siguranță pentru fenomenul de condiționare ischemică la distanță a demonstrat că acesta este bine tolerat și nu induce complicații pacienților cu accident vascular cerebral ischemic cardioembolic. Evaluarea satisfacției față de procedură a reliefat că 10.9% dintre subiecți au fost nesatisfăcuți, în timp ce 16.3% au considerat procedura greu de tolerat, dar nu au întrerupt-o. Reacțiile adverse locale au inclus hiperemia tegumentelor (33.7%), peteșii (19.6%), paretezii (33.7%) și edem al tegumentelor (17.4%). Posibile reacții adverse au fost cefaleea (17.4%), amețeala (13%) și greața (10.9%), deși relația cauzală este dificil de stabilit. Nivelul mediu al durerii a fost de 3.10 ± 2.04 pe scala vizuală analogică (SVA), cu valori minime de 1 și maxime de 8.
6. Condiționarea ischemică la distanță poate fi benefică pentru subiecții cu patologii cardio-circulatorii, care prezintă risc pentru embolism cerebral, ceea ce deschide noi perspective în cercetare pentru dezvoltarea conceptelor de protecție a țesutului cerebral împotriva ischemiei.

V. RECOMANDĂRI PRACTICE

1. Se recomandă ca pacienții care se prezintă la neurolog în cadrul asistenței medicale specializate de ambulator să fie evaluați pentru identificarea surselor de risc major, minor sau neclar pentru cardioembolism cerebral și/sau sistemic, urmată de implementarea profilaxiei secundare adecvate.
2. Se propune crearea și implementarea programului „Școala pacientului cu risc de accident vascular cerebral cardioembolic” în cadrul asistenței medicale specializate de ambulator. Programul educațional ar trebui personalizat în funcție de nivelul cognitiv al fiecărui pacient, pentru a facilita înțelegerea corectă și aplicarea eficientă a măsurilor de profilaxie primară și secundară.
3. Pentru a optimiza eficiența și monitorizarea procedurii de condiționare ischemică la distanță, este indicat să se includă utilizarea unui pulsoximetru în protocolul standard.
4. În completarea tratamentelor standard prevăzute de ghiduri și protocoale, se sugerează utilizarea procedurii de condiționare ischemică la distanță, asociată cu pulsoximetru, la pacienții cu accident vascular ischemic cardioembolic în faza acută, pentru a favoriza o evoluție favorabilă a bolii.
5. Pentru a preveni dezvoltarea unui AVC cardioembolic sever la subiecții cu afecțiuni cardiace, ce constituie surse de cardioembolism cerebral, se recomandă utilizarea condiționării ischemice la distanță, monitorizată cu ajutorul unui pulsoximetru.
6. În vederea optimizării viitoare a managementului medico-terapeutic al bolilor cerebro-vasculare acute, se recomandă desfășurarea de cercetări suplimentare privind aplicarea condiționării ischemice la distanță, monitorizată prin pulsoximetrie. Rezultatele acestor studii pot constitui o bază solidă pentru investigațiile viitoare în domeniul accidentului vascular cerebral ischemic de tip cardioembolic.

BIBLIOGRAFIE

1. Groppa S, Bernic V, Ciobanu N, Ciocanu M, Cojocaru S, Gaidric C, et al. Accidentul Vascular cerebral: epidemiologie, factori de risc, prevenție.
2. Efremova D, Ciolac D, Zota E, Glavan D, Ciobanu N, Aulitzky W, et al. Dissecting the Spectrum of Stroke Risk Factors in an Apparently Healthy Population: Paving the Roadmap to Primary Stroke Prevention. *J Cardiovasc Dev Dis*. 2023;10.
3. Zhang Z, Wang C, Xia W, Li J, Wang Y, Liu Y. Efficacy and safety of mechanical thrombectomy for cardioembolic stroke: A protocol for systematic review and meta-analysis. *Medicine*. 2021;100.
4. Luchianciuc Rodica GM. Metodologia condiționării ischemice la distanță la pacienții cu cardioembolism cerebral. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei Științe Medicale*. 2024;3:134–8.
5. Mihail GAVRILIUC RGRV. Toleranța Ischemică Cerebrală. Iași; 2024.
6. Ciolac D, Racila R, Duarte C, Vasilieva M, Manea D, Gorincioi N, et al. Clinical and radiological deterioration in a case of Creutzfeldt–Jakob disease following SARS-CoV-2 infection: Hints to accelerated age-dependent neurodegeneration. *Biomedicines*. 2021;9.
7. Nguyen TN, Qureshi MM, Klein P, Yamagami H, Mikulik R, Etminan N, et al. Global impact of the COVID-19 pandemic on subarachnoid haemorrhage hospitalisations, aneurysm treatment and in-hospital mortality: 1-year follow-up. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2022;93.
8. Lu M, Wang Y, Yin X, Li Y, Li H. Cerebral protection by remote ischemic post-conditioning in patients with ischemic stroke: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Frontiers in Neurology*. 2022;13.
9. Pagliaro P, Heusch G, Colantuoni A, Li H, Lu M, Wang Y, et al. OPEN ACCESS EDITED BY Cerebral protection by remote ischemic post-conditioning in patients with ischemic stroke: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials.
10. Baig S, Moyle B, Nair KPS, Redgrave J, Majid A, Ali A. Remote ischaemic conditioning for stroke: Unanswered questions and future directions. *Stroke and Vascular Neurology*. 2021;6.
11. Chen G, Thakkar M, Robinson C, Doré S. Limb remote ischemic conditioning: Mechanisms, anesthetics, and the potential for expanding therapeutic options. *Frontiers in Neurology*. 2018;9 FEB.
12. Kosiuk J, Langenhan K, Stegmann C, Uhe T, Dagres N, Dinov B, et al. Effect of remote ischemic preconditioning on electrophysiological parameters in nonvalvular paroxysmal atrial fibrillation: The RIPPAF Randomized Clinical Trial. *Heart Rhythm*. 2020;17.

13. Wang Y, Reis C, Applegate R, Stier G, Martin R, Zhang JH. Ischemic conditioning-induced endogenous brain protection: Applications pre-, per- or post-stroke. *Experimental Neurology*. 2020.
14. Kitagawa K. Ischemic tolerance in the brain: Endogenous adaptive machinery against ischemic stress. *J Neurosci Res*. 2012;90:1043–54.
15. Mollet I, Marto JP, Mendonça M, Baptista MV, Vieira HLA. Remote but not Distant: a Review on Experimental Models and Clinical Trials in Remote Ischemic Conditioning as Potential Therapy in Ischemic Stroke. *Molecular Neurobiology*. 2022;59:294–325.
16. Saccaro LF, Aimo A, Emdin M, Pico F. Remote Ischemic Conditioning in Ischemic Stroke and Myocardial Infarction: Similarities and Differences. *Frontiers in Neurology*. 2021;12.
17. Ogle ME, Gu X, Espinera AR, Wei L. Inhibition of prolyl hydroxylases by dimethyloxaloylglycine after stroke reduces ischemic brain injury and requires hypoxia inducible factor-1 α . *Neurobiol Dis*. 2012;45.
18. Landman TRJ, Schoon Y, Warlé MC, Meijer FJA, Leeuw FE De, Thijssen DHJ. The effect of repeated remote ischemic postconditioning after an ischemic stroke (REPOST): A randomized controlled trial. *International Journal of Stroke*. 2023;18.
19. Blauenfeldt RA, Hjort N, Valentin JB, Homburg AM, Modrau B, Sandal BF, et al. Remote Ischemic Conditioning for Acute Stroke: The RESIST Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2023;330.
20. Chen HS, Cui Y, Li XQ, Wang XH, Ma YT, Zhao Y, et al. Effect of Remote Ischemic Conditioning vs Usual Care on Neurologic Function in Patients With Acute Moderate Ischemic Stroke: The RICAMIS Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2022;328.
21. Kan X, Yan Z, Wang F, Tao X, Xue T, Chen Z, et al. Efficacy and safety of remote ischemic conditioning for acute ischemic stroke: A comprehensive meta-analysis from randomized controlled trials. *CNS Neurosci Ther*. 2023;29.
22. McKillop A, Redington A, Banks L, Jean-St-Michel E, Wells G, McCrindle B. The Effect of Chronic Remote Ischemic Preconditioning on Blood Pressure in Young, Healthy Adults. *Canadian Journal of Cardiology*. 2013;29.
23. Sprick JD, Rickards CA. Combining remote ischemic preconditioning and aerobic exercise: A novel adaptation of blood flow restriction exercise. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2017;313.
24. Guo ZN, Guo WT, Liu J, Chang J, Ma H, Zhang P, et al. Changes in cerebral autoregulation and blood biomarkers after remote ischemic preconditioning. *Neurology*. 2019;93.
25. Guo W, Ren C, Zhang B, Zhao W, Gao Y, Yu W, et al. Chronic Limb Remote Ischemic Conditioning may have an Antihypertensive Effect in Patients with Hypertension. *Aging and Disease*. 2021;12.

26. NCT04915313. The Antihypertensive Effect of Remote Ischemic Conditioning (RIC-HTN). <https://clinicaltrials.gov/show/NCT04915313>. 2021.
27. Horiuchi M, Thijssen DHJ. Ischemic preconditioning prevents impact of prolonged sitting on glucose tolerance and markers of cardiovascular health but not cerebrovascular responses. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2020;319.
28. Torres-Querol C, Quintana-Luque M, Arque G, Purroy F. Preclinical evidence of remote ischemic conditioning in ischemic stroke, a metanalysis update. *Sci Rep*. 2021;11.
29. Jiang B, Wang X, Ma J, Fayyaz A, Wang L, Qin P, et al. Remote ischemic conditioning after stroke: Research progress in clinical study. *CNS Neuroscience and Therapeutics*. 2024;30.
30. Zhao W, Hausenloy DJ, Hess DC, Yellon DM, Ji X. Remote Ischemic Conditioning: Challenges and Opportunities. *Stroke*. 2023;54.
31. Yaghi S, Trivedi T, Henninger N, Giles J, Liu A, Nagy M, et al. Anticoagulation Timing in Cardioembolic Stroke and Recurrent Event Risk. *Ann Neurol*. 2020;88.
32. Alrohim A, Jickling G, Buck B, Butcher KS. Timing of anticoagulation after acute ischemic stroke in patients with atrial fibrillation. *Canadian Journal of Neurological Sciences*. 2022. <https://doi.org/10.1017/cjn.2022.268>.
33. Kimura T, Tucker A, Nakagaki A, Sugimura T, Fukuda S, Katsuno M, et al. Anticoagulation Protocol for Secondary Prevention of Acute Ischemic Stroke Associated with Nonvalvular Atrial Fibrillation. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. 2021;30.
34. Lip GYH, Skjøth F, Rasmussen LH, Larsen TB. Oral anticoagulation, aspirin, or no therapy in patients with nonvalvular af with 0 or 1 stroke risk factor based on the CHA2DS2-VASc score. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65.

LISTA PUBLICAȚIILOR LA TEMA TEZEI

1. În reviste din străinătate recunoscute

1.1.1 LUCHIANCIUC, R. Effects of modified remote ischemic postconditioning procedure on cardioembolic stroke. International Journal of Stroke. Abu Dhabi, UAE, 2024, 19(2S), p.494. ISSN 1747-4930/EISSN 1747-4949.

1.1.2. LUCHIANCIUC, R. The effectiveness of remote ischemic preconditioning in patient with intracranial atherosclerotic disease. În: Congresul "Perspectives of the Balkan medicine in the post COVID-19 era", ediția 37, 7-9 iunie 2023. București, România, 2023, pp 37-37. ISSN 1584-9244.

1.1.3. GHERMAN, D., LISNIC, V., VAȘCHEVICI, R. Ischemic medular disturbances in osteoporotic spondylopathy induced by sexual hormones deficiency. In: Romanian Journal of Neurology. București, România, 2011, 1(10), pp. 5-11. ISSN 1843-8148/ISSNe 2069-6094.

1.1.4. ГЕРМАН, Д., ВАШКЕВИЧ, Р. В. Роль нейрососудистого фактора в патогенезе цервикогенной головной боли. В: Международный неврологический журнал, Донецк, Украина, 2010, 4(34), с. 90–95. ISSN 2224-0713.

În reviste din Registrul Național al revistelor de profil, cu indicarea categoriei

- categoria B

1.2.1. LUCHIANCIUC, R., GAVRILIUC, M. Metodologia condiționării ischemice la distanță la pacienții cu cardioembolism cerebral. În: Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale. Chișinău, 2024, 3(80), pp. 61-64. ISSN 1857-0011.

1.2.2. MANOLE, E., ȘALARI, N. ODAINIC, O., LUCHIANCIUC, R. Ictusul criptogenic. Revista literaturii. În: Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale. Chișinău, 2015, 1(46), pp. 134-138. Doi.org/10.52692/1857-0011.2024.3-80.24.

1.2.3. VAȘCHEVICI, R. GHERMAN, D. Paroxisme vasculare în insuficiența vertebro-bazilară vertebrogenă. În: Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale. Chișinău, 2011, 1(29), pp. 152-156. ISSN 1857-0011.

- categoria C

1.2.4. GHERMAN, D., LUCHIANCIUC, R., ARION, M., DACIN, I. Dereglările ischemice cerebrale în patologia asociată a arterelor magistrale cervicale. În: Anale științifice ale USMF „Nicolae Testemițanu. Chișinău, 2012, 3(13), pp. 327-332. ISSN 1857-1719.

1.2.5. GAVRILIUC, M., LUCHIANCIUC, R. Fenomenul de condiționare ischemică la distanță în accidente vasculare ischemice și hemoragice. Revista literaturii. În: Anale științifice ale USMF „Nicolae Testemițanu”. Chișinău, 2013, 3(14), pp. 483-488. ISSN 1857-1719.

2. Teze în culegeri științifice

2.1 în lucrările conferințelor științifice internaționale (peste hotare)

2.1.1. LUCHIANCIUC, R., BĂBĂLĂU, A-M. The effects of remote ischaemic preconditioning in early stages of cardioembolic stroke. 9-th World Stroke Congress 2014. În: Volum de rezumate. Istanbul, Turcia, 2014, p. 556.

2.1.2. GAVRILIUC, M., VAȘCHEVICI, R., Toleranța ischemică cerebrală. Școala de Toamnă în Neuroștiințe Moderne. Ediția a III-a. În: Volum de rezumate. Iași, România, 2024, p. 32. ISSN 2971-8635/ISSN-L 2971-8635.

În lucrările conferințelor științifice naționale

2.2.1. LUCHIANCIUC, R., GAVRILIUC, M. Condiționarea ischemică la distanță la pacienții cu accident vascular cerebral cardioembolic. În: Conferință științifică anuală. Cercetarea în biomedicină și sănătate: calitate, excelență și performanță, 17 octombrie 2024. Chișinău: CEP Medicina, 2024, p. 439. ISSN 2345-1467.

3. Brevete de invenție și alte obiecte de proprietate intelectuală (OPI)

Certificate de inovator

LUCHIANCIUC, R., GAVRILIUC, M. Percondiționarea ischemică la distanță la pacienți cu accident vascular ischemic cardioembolic. Certificat de inovator Nr. 6120 din 22.08.2023.

LUCHIANCIUC, R., GAVRILIUC, M. Algoritm de evaluare a pacientului cu accident vascular cerebral ischemic cardioembolic. Certificat de inovator Nr. 6123 din 01.09.2023.

ADNOTARE

Luchianciuc Rodica. „ Cercetarea fenomenului de condiționare ischemică la distanță în accidentul vascular cerebral ischemic cardioembolic”. Teză de doctor în științe medicale. Chișinău, 2025.

Structura tezei: introducere, 4 capitole, concluzii și recomandări, bibliografie din 210 titluri, 7 anexe, 107 pagini de text de bază, 25 figuri, 6 tabele. Rezultatele obținute sunt publicate în 14 lucrări științifice.

Cuvinte-cheie: accidentul vascular cerebral cardioembolic, condiționarea ischemică la distanță, surse pentru cardioembolism cerebral.

Scopul studiului: studierea condiționării ischemice la distanță la pacienții cu accident vascular cerebral ischemic cardioembolic pentru evaluarea eficienței clinice și a siguranței procedurii.

Obiectivele tezei: (1) Studierea impactului clinic al fenomenului de condiționare ischemică la distanță la pacienții cu accident vascular cerebral ischemic la debut. (2) Analiza utilității clinice a procedurii de condiționare ischemică la distanță la pacienții cu accident vascular cerebral de etiologie cardioembolică. (3) Determinarea siguranței procedurii de condiționare ischemică la distanță și aplicabilității ei în practica clinică. (4) Argumentarea necesității utilizării condiționării ischemice la pacienții cu factori de risc pentru accident vascular cerebral ischemic cardioembolic.

Noutatea și originalitatea științifică: prima dată, s-a studiat efectul condiționării ischemice la distanță în cazul pacienților cu accidente vasculare cerebrale ischemice cardioembolice și la pacienții cu factori de risc pentru cardioembolism cerebral, precum și în premieră s-a evaluat eficiența și siguranța acestei proceduri.

Problema științifică: cercetarea efectuată vă prezintă soluții și argumente în favoarea dezvoltării conceptului de neuroprotecție prin fenomenul de condiționare ischemică.

Semnificația teoretică și valoarea aplicativă: rezultatele vor oferi o bază teoretică pentru continuarea cercetărilor științifice în vederea elucidării tratamentelor noi, orientate spre vindecarea și reducerea dizabilităților cauzate de accidentele vasculare cerebrale ischemice cardioembolice. Valoarea practică constă în optimizarea managementului medical-terapeutic pentru pacienții care suferă de accident vascular cerebral cardioembolic.

Implementarea rezultatelor științifice: rezultatele cercetărilor au fost implementate în activitatea clinică practică (procedură operațională de abordare a pacientului cu AVC acut, protocolul instituțional pentru accidentul vascular cerebral) cabinetul medicului neurolog din secția consultativ diagnostică a IMSP Policlinica de Stat. Rezultatele obținute sunt publicate în 14 lucrări științifice.

РЕЗЮМЕ

Лукиянчук Родика. «Исследование феномена дистанционного ишемического кондиционирования у пациентов с кардиоэмболическим ишемическим инсультом».

Диссертация кандидата медицинских наук. Кишинев, 2025.

Структура работы: введение, 4 главы, выводы и рекомендации, библиография из 210 названий, 7 приложений, 107 страниц основного текста, 25 рисунков, 6 таблиц. Полученные результаты опубликованы в 14 научных статьях.

Ключевые слова: кардиоэмболический ишемический инсульт (КЭИ), дистанционное ишемическое кондиционирование (ДИК), кардиоэмболические источники, ишемический инсульт головного мозга.

Цель исследования: изучение дистанционного ишемического кондиционирования у пациентов с ишемическим кардиоэмболическим инсультом для оценки клинической эффективности и безопасности процедуры.

Задачи исследования: (1) Изучение феномена и процедуры дистанционного ишемического кондиционирования у пациентов с инсультом головного мозга. (2) Анализ клинической полезности процедуры дистанционного ишемического кондиционирования у пациентов с инсультом кардиоэмболической этиологии. (3) Определение безопасности процедуры дистанционного ишемического кондиционирования и возможности ее применения в клинической практике. (4) Разработка рекомендаций по внедрению процедуры и комплексного мониторингования пациентов с факторами риска для ишемического кардиоэмболического инсульта.

Новизна и оригинальность исследования: впервые положено начало изучения эффекта дистанционного ишемического кондиционирования при ишемических кардиоэмболических инсультах и у пациентов с факторами риска церебрального кардиоэмболизма, для того чтобы оценить эффективность и безопасность этой процедуры и определить оптимальные методы её применения для достижения благоприятных результатов.

Научная проблема: данная работа представила новые научные данные для изучения феномена нейропротекции.

Теоретическое значение и практическое значение работы: Результаты предоставят теоретическую основу для продолжения научных исследований с целью разработки новых методов лечения, направленных на выздоровление и снижение инвалидности, вызванной ишемическими кардиоэмболическими инсультами. Практическая ценность заключается в оптимизации медицинского наблюдения за пациентами, страдающими кардиоэмболическим инсультом.

Внедрение научных результатов: Результаты исследований были внедрены в клиническую практику (операционная процедура приминения для пациента с острым инсультом, институциональный протокол для инсульта) в неврологическом кабинете консультативно-диагностического отделения Государственной Поликлиники. Полученные результаты опубликованы в 14 научных работах.

SUMMARY

Luchianciuc Rodica. "Research of the phenomenon of remote ischemic conditioning in cardioembolic ischemic stroke" Thesis of doctor of medical sciences. Chisinau, 2025.

Thesis Structure: Introduction, 4 chapters, conclusions and recommendations, bibliography with 210 titles, 7 appendices, 108 pages of main text, 25 figures, 6 tables. The results obtained are published in 14 scientific papers.

Keywords: cardioembolic stroke, remote ischemic conditioning, sources of cerebral cardioembolism.

Aim of the study: to study remote ischemic conditioning in patients with cardioembolic ischemic stroke to evaluate the clinical efficacy and safety of the procedure.

Objectives: (1) To study the phenomenon and procedure of remote ischemic conditioning in stroke patients. (2) Analyze the clinical efficacy of remote ischemic conditioning in patients with cardioembolic stroke. (3) Determining the safety of the remote ischemic conditioning procedure and its applicability in clinical practice. (4) Arguing the need for the use of ischemic conditioning in patients with risk factors for cardioembolic ischemic stroke.

Novelty and scientific originality: For the first time, the effect of remote ischemic conditioning in cases of cardioembolic ischemic strokes and in patients with risk factors for cerebral cardioembolism was studied to evaluate the efficacy and safety of this procedure and to identify optimal application methods for achieving desired results.

Scientific problem solved in the respective field: This work will present new scientific data for further studies directed towards neuroprotection research.

The theoretical significance of the study: The results will provide a theoretical basis for continuing scientific research aimed at elucidating new treatments focused on recovery and reducing disabilities caused by cardioembolic ischemic strokes.

Applicative value of the study consists of optimizing the medical-therapeutic management of patients suffering from cardioembolic stroke.

Implementation of scientific results: the research results have been implemented in clinical practice (operational procedure for approaching patients with acute stroke, institutional protocol for stroke) in the neurologist's office of the consultative diagnostic department at State Polyclinic. The obtained results are published in 14 scientific papers.

LUCHIANCIUC RODICA

**CERCETAREA FENOMENULUI DE CONDIȚIONARE
ISCHEMICĂ LA DISTANȚĂ ÎN ACCIDENTUL VASCULAR
CEREBRAL ISCHEMIC CARDIOEMBOLIC**

321.05 – NEUROLOGIE CLINICĂ

Rezumatul tezei de doctor în științe medicale

Aprobat spre tipar:
Hârtie offset. Tipar RISO.
Coli de tipar: 2,0

Formatul hârtiei 60x84 1/16
Tiraj 30 ex.
Comanda nr. 16

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”,
Bd. Ștefan cel Mare și Sfânt, 165, MD-2004 Chisinau,
Centrul Editorial USMF
Bd. Ștefan cel Mare și Sfânt, 165
Tel. 022-205-153.