

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

Teză de doctor în științe medicale

Conducător științific:



Gavriliuc Mihail,
doctor habilitat în științe medicale,
profesor universitar

Autorul:



Luchianciuc Rodica

CHIȘINĂU, 2025

© Luchianciuc Rodica 2025

CUPRINS

ADNOTARE	5
PEZIOME	6
SUMMARY	7
LISTA FIGURILOR ȘI TABELELOR.....	8
LISTA ABREVIERILOR	9
INTRODUCERE	11
1. CONCEPTE FUNDAMENTALE ALE FENOMENULUI DE CONDIȚIONARE ISCHEMICĂ LA DISTANȚĂ ȘI ACCIDENTUL VASCULAR CEREBRAL ISCHEMIC CARDIOEMBOLIC	19
1.1. Fenomenul de condiționare ischemică: noțiuni generale, tipurile de condiționări ischemice, mecanismele fiziopatogene	19
1.2. Metodele de aplicare ale condiționării ischemice la distanță și impactul lor asupra accidenului vascular cerebral	26
1.3. Accidentul vascular cerebral ischemic cardioembolic: epidemiologia, sursele de embolie, aspecte fiziopatologice, clinico-diagnostice și terapeutice.....	34
1.4. Sinteza capitolului 1.....	49
2. MATERIALE ȘI METODE DE CERCETARE.....	51
2.1. Caracteristici generale ale cercetării.....	51
2.2. Etapizarea studiului.....	51
2.3. Metodologia studiului.....	52
2.4. Metodele de cercetare.....	56
2.5. Sinteza capitolului 2.....	62
3. ANALIZA EFICIENȚEI CLINICE A PROCEDURII DE CONDIȚIONARE ISCHEMICĂ LA DISTANȚĂ LA PACIENȚII CU ACCIDENT VASCULAR CEREBRAL ISCHEMIC CARDIOEMBOLIC	64
3.1. Date generale ale grupului de studiu	64
3.2. Analiza eficienței clinice a procedurii de condiționare ischemică la distanță.....	65
3.3. Sinteza capitolului 3.....	77
4. ANALIZA SIGURANȚEI PROCEDURII DE CONDIȚIONARE ISCHEMICĂ LA DISTANȚĂ ȘI IMPACTUL EI ASUPRA INDICATORILOR VITALI.....	79
4.1. Caracteristica lotului de cercetare.	79
4.2. Analiza impactului procedurii de condiționare ischemică asupra indicatorilor vitali.	82
4.3. Sinteza capitolului 4.....	90

SINTEZA REZULTATELOR OBȚINUTE	92
CONCLUZII GENERALE.....	106
RECOMANDĂRI PRACTICE	107
BIBLIOGRAFIE	108
ANEXA 1. Chestionarele de evaluare a pacienților incluși în studiu	123
ANEXA 2. Scale de evaluare utilizate în studiu	127
ANEXA 3. Acordul informat al pacientului/ apărătorilor.....	136
ANEXA 4. Tabele și figuri statistice suplimentare	137
ANEXA 5. Certificate de inovator	154
ANEXA 6. Acte de implementare a rezultatelor în practică	156
ANEXA 7. Avizul favorabil al Comitetului de Etică.....	157
DECLARAȚIA PRIVIND ASUMAREA RĂSPUNDERII	158
LISTA PUBLICAȚIILOR LA TEMA TEZEI.....	159
CURRICULUM VITAE	161

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 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.

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 мониторингирования 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 применения 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, 107 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 utility 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 Out-patient Department. The obtained results are published in 14 scientific papers.

LISTA FIGURILOR ȘI TABELELOR

Fig. 1.1. Clasificarea condiționării ischemice la distanță în dependență de timpul apariției ischemiei [41]	22
Fig. 1.2. Mecanisme fiziopatologice în condiționarea ischemică [41]	25
Fig. 2.1. Etapele studiului	52
Fig. 2.2. <i>Design</i> -ul studiului	55
Fig. 2.3. Procedura de condiționare ischemică la distanță conform patentului US8911469B2	58
Fig. 2.4. Procedura de condiționare ischemică la distanță modificată de autori	58
Fig. 2.5. Schema originală de efectuare a procedurii de condiționare ischemică la distanță din cercetarea noastră	59
Fig. 2.6. Procedura de condiționare ischemică la distanță modificată	61
Fig. 3.1. Evoluția punctajului scalei NIHSS la pacienții lotului 1 și 2	67
Fig. 3.2. Gradul de severitate a accidentului vascular cerebral în loturile de cercetare la intervalele de timp stabilite.	69
Fig. 3.3. Mortalitatea în loturile de cercetare la intervalele stabilite de timp.	72
Fig. 3.4. Recurența AVC în loturile de cercetare în perioadele de timp stabilite.	73
Fig. 3.5. Evoluția mediilor scalei modificate Rankin în loturile de cercetare la intervalele stabilite de timp	73
Fig. 3.6. Scala modificată Rankin în loturile de cercetare la intervalele stabilite de timp	74
Fig. 3.7. Repartizarea gradului de dizabilitate între loturile de cercetare la intervalele stabilite de timp	75
Fig. 3.8. Repartizarea valorilor medii ale scorului Barthel în loturile de cercetare la intervalele stabilite de timp.	75
Fig. 3.9. Comparația gradului de dependență în loturile de cercetare la intervalele stabilite de timp	76
Fig. 4.1. Reacții adverse relaționate procedurii de condiționare ischemică la distanță la subiecții cercetați	80
Fig. 4.2. Reacțiile adverse relaționate procedurii de condiționare ischemică la distanță în loturile de cercetare	81
Fig. 4.3. Evoluția frecvenței pulsului pe parcursul condiționării	83
Fig. 4.4. Evoluția tensiunii arteriale sistolice pe parcursul condiționării în loturile 1 și 3	84
Fig. 4.5. Evoluția tensiunii arteriale diastolice pe parcursul condiționării în loturile 1 și 3	85
Fig. 4.6. Evoluția saturației cu O ₂ pe parcursul condiționării în loturile 1 și 3	86
Fig. 4.7. Evoluția timpului de dispariție a indicatorilor vitali pe parcursul condiționării în loturile 1 și 3	87
Fig. 4.8. Pacientul din lotul 3 după finisarea condiționării ischemice la distanță la mâna dreaptă	89
Tabelul 1.1. Sursele potențiale ale cardioembolismului cerebral după Societatea Europeană a Cardiologilor	36
Tabelul 1.2. Schimbările clinice și imagistice specifice ictusului ischemic cerebral cardioembolic	37
Tabelul 2.1. Tipurile și obiectivele scalelor folosite în cercetare	57
Tabelul 3.1. Analiza valorilor scalei NIHSS înainte și după procedura de CoID în lotul 1	68
Tabelul 3.2. Analiza diferențelor dintre categoriile de severitate AVC în loturile de cercetare ...	69
Tabelul 3.3. Analiza complicațiilor relaționate ale AVC la pacienții din loturile de cercetare	71

LISTA ABREVIERILOR

ACA- artera cerebrală anterioară
ACE- artera carotidă externă
ACI- artera carotidă internă
ACM- artera cerebrală medie
ACO- anticoagulante orale
ACP- artera cerebrală posterioară
AIT- atac ischemic tranzitor
ANSP- Agenția Națională în Sănătate Publică
AS- atriul stâng
AV- artera vertebrală
AVC- accident vascular cerebral
AVCCE- accident vascular cerebral ischemic cardioembolic
ATP- adenzintrifosfat
BACS- boală aterosclerotică cerebrală stenozantă
BVP- boală vasculară periferică
CE- cardioembolic
CID- coagulare intravasculară diseminată
CIM- calcificare de inel mitral
CMD- cardiomiopatie dilatativă
CMH- cardiomiopatie hipertrofică
CMP- cardiomiopatie
COX 2- ciclooxigenaza 2
CT- computer tomografie
CoID- condiționare ischemică la distanță
EI- endocardita infecțioasă
ETE- ecografia transesofagiană
ETT- ecografia transtoracică
FA- fibrilație atrială
FANV- fibrilație atrială nonvalvulară
FCS- fluxul sanguin cerebral
FRCE- factori de risc pentru cardioembolism
FT- factor tisular
HC- hemocultură
HIF – factor de inhibare
<i>HIFs - hipoxia indicibil transcription factors</i>
HTA- hipertensiune arterială
HVS- hipertrofie de ventricul stâng
IL- interleukina
IM- infarct miocardic
IMI- inimă media index
IMtr- insuficiență mitrală
LES- lupus eritematos sistemic
MC- mixom cardiac
MES- microembolism sistemic

MIN- minut/minute
MoCA- Montreal Cognitive Assessment
NA- neaplicabil
NO- oxidul nitric
PAI- inhibitor al activatorului de plasminogen
PerCoID- percondiționarea ischemică la distanță
PreCoID- precondiționarea ischemică la distanță
PostCoID- postcondiționarea ischemică la distanță
PS- puls
PVM- prolaps de valvă mitrală
Rt-PA- <i>Recombinant tissue plasminogen activator</i>
SAFL-sindrom antifosfolipidic
SA-stenoză aortică
SM-stenoză mitrală
STEMI- ST elevation myocardial infarction
TAD- tensiunea arterială diastolică
TAS- tensiunea arterială sistolică
TC- tabloul clinic
TH- transformare hemoragică
TNF- <i>tumor necrosis factor</i>
TOAST - <i>Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment</i>
USG- ultrasonografia
VCI- vena cavă inferioară
VS- ventriculul stâng
vs- versus

INTRODUCERE

Actualitatea și importanța problemei abordate

Un studiu recent efectuat de către o echipă de medici cercetători din Republica Moldova și publicat în revista "*Cardiovascular Development and Disease*" asupra factorilor de risc specifici populației din Republica Moldova menționează că în anii 2000-2016, a existat o creștere progresivă a incidenței și prevalenței de boli cerebrovasculare raportate la 10.000 populație, astfel incidența a crescut de la 20,4 în 2000 la 26,1 în 2016 și prevalența de la 67,0 la 207,8 tot pentru aceeași perioadă, iar rata mortalității în urma unui accident vascular cerebral rămâne una dintre cele mai ridicate printre țările europene, cu o rată a mortalității de 159,2 la 100.000 de persoane în 2016 [1].

Problema accidentului vascular cerebral ischemic cardioembolic în aspectul neuroprotecției rămâne actuală și importantă, fiind un subiect de studiu în ascensiune. Dacă în 2013, potrivit datelor OMS, accidentele vasculare cerebrale anual provocau decese la 5 milioane de oameni și alte 5 milioane de oameni deveneau invalizi pe tot parcursul vieții, atunci în revista americană a asociației cardiologilor "*Circulation*" incidența accidentului vascular cerebral prezenta 795.000 persoane, dintre care 610.000 cazuri se manifestau pentru prima dată, repetarea accidentelor vasculare cerebrale se constată la 185.000 pacienți [2]. În aceeași revistă peste 10 ani este menționată actualitatea problemei prin creșterea continuă a prevalenței accidentului vascular cerebral în Statele Unite, mai cu seamă la persoanele, care înaintează în vârstă, atât la bărbați, cât și la femei. Iar datele estimative referitoare la AVC arată că până în 2030 încă 3,4 milioane de adulți din SUA cu vârsta ≥ 18 ani, care reprezintă 3,9% din populația adultă, vor avea un accident vascular cerebral, ceea ce reprezintă o creștere de 20,5% a prevalenței față de 2013. Cea mai mare creștere (29%) este estimată a fi la bărbații hispanici albi [2].

Un alt studiu epidemiologic al accidentului vascular cerebral realizat în Japonia, pentru populația Hisayama, conchide că rata de incidență a accidentului vascular cerebral ischemic la această populație a scăzut semnificativ ca urmare a îmbunătățirii managementului hipertensiunii arteriale, dar proporția infarctului cerebral aterotrombotic și a accidentului vascular cerebral embolic în rândul cazurilor totale de accident vascular cerebral ischemic au crescut, probabil datorită prevalenței crescute a factorilor de risc metabolici și a numărului crescut de pacienți cu fibrilație atrială în rândurile populației îmbătrânite [3].

În cadrul Congresului Societății pentru Studiul Neuroprotecției și Neuroplasticității desfășurat în Cluj în 2021, a fost scos în evidență faptul că, în rândul țărilor europene, România a înregistrat cea mai ridicată rată a mortalității asociate accidentului vascular

cerebral, constituind 21,64%. Accidentul vascular cerebral a fost identificat ca fiind a doua cauză principală de deces după bolile cardiovasculare. Prevalența fiind 0,1% pentru grupa de vârstă sub 40 de ani, 1,8% pentru grupa de vârstă 40-55 ani, 4,3% pentru grupa de vârstă 55-70 ani și 13,9% la persoane cu vârsta peste 70 ani [4].

Discuții privind gravitatea consecințelor accidentului vascular cerebral cardioembolic se duc încă de la sfârșitul secolului XX. Și până în prezent problema principală a accidentului vascular cerebral la etapele tardive este faptul că tratament specific ce ar duce la însănătoșire nu s-a descoperit. Tratamentul prin tromboliză și trombarterectomie și-au demonstrat eficacitatea în tratamentul accidentului vascular cerebral acut inclusiv. Problema principală rămâne a fi timpul limitat disponibil pentru a interveni și numărul mic al centrelor de urgențe neurovasculare, dotate cu utilaj medical necesar, echipe de neurologi și neurochirurghi specializați în acest domeniu. Lipsa tratamentului corespunzător pentru accidentul vascular cerebral determină instalarea complicațiilor post AVC și anume: deficite motorii grave, tulburări cognitive, dereglări de vorbire, tulburări vizuale, epilepsii secundare, depresii și alte sechele debilitante ale ictusului [5–7].

În așa mod tratamentele precum tromboliza cu activatorul tisular al plasminogenului ar fi metoda de elecție în tratamentul medicamentos al accidentului vascular cerebral cardioembolic în perioada acută, având avantajele și dezavantajele lor, alăturându-se și metoda chirurgicală prin trombectomie mecanică actuală și eficientă [8–11]. În prezent, accidentul vascular cerebral ischemic, în special cel cardioembolic, și metodele de tratament multimodal sunt subiecte de cercetare actuale în întreaga lume. Datele statistice demonstrează că AVC este a doua cea mai frecventă cauză de deces și totodată scade drastic supraviețuirea în dependență de severitatea accidentului vascular și de dizabilitatea ulterioară produsă. Studiile anterioare au stabilit că accidentul vascular cerebral cardioembolic este asociat cu o mortalitate mai mare comparativ cu accidentele vasculare cerebrale de altă etiologie conform clasificării TOAST [12]. Totuși, prezența trombului cardiac rezidual prognozează un rezultat nefavorabil în accidentul vascular cerebral cardioembolic după terapia de reperfuzie [13]. O subanaliză a studiului ”PASTA” menționează că un scor CHADS2 ridicat înainte de accidentul vascular cerebral ischemic cardioembolic presupune un rezultat funcțional nefavorabil la pacienții cu accident vascular cerebral cardioembolic acut, tratați cu terapie anticoagulantă orală. [14].

Este important de menționat că comunitatea medicală, în special cercetătorii, se află într-o continuă căutare a soluțiilor pentru problemele menționate anterior [15–18]. În acest sens, cercetarea mecanismelor endogene neuroprotective, cum ar fi preconditionarea, percon condiționarea și postcon condiționarea ischemică, a obținut în ultimul timp o importanță

considerabilă [19–21]. Aceste mecanisme induc dezvoltarea unei toleranțe ischemice ulterioare la nivel de celule cerebrale [9, 22–26]. Aceste metode continuă a fi studiate și deja au demonstrat efecte benefice în diverse domenii precum cardiologia, nefrologia, hepatologia, transplantologia, imunologia etc. Astfel, cercetătorii din domeniul neurologiei au început să studieze acest fenomen și în tulburările vasculare cerebrale acute [27–31].

Condiționarea ischemică cerebrală este o stare, ce se caracterizează prin diminuarea sau stoparea afluxului de sânge către țesutul nervos pe o scurtă perioadă de timp, până a se produce necroza ireversibilă a acestuia. Ca rezultat la nivel de neuroni se instalează așa numitul fenomen de toleranță ischemică. Drept urmare are loc declanșarea unei cascade de reacții biochimice ce conduc la depresia ratei metabolice, modularea enzimelor glicolitice, reducerea influxului de ioni canal-dependenți, supresia activității neuronale, expresia proteinelor de șoc termic și a proteinelor “*chaperones*” (proteină a cărei funcție este de a asista la alte proteine în maturarea lor, asigurând o pliere tridimensională adecvată a lor), activarea sistemelor de apărare și antioxidante, adaptarea sistemelor reologice sanguine. Toate acestea într-un final modifică expresia genelor mitocondriale pentru a crește rezistența și adaptarea fiziologică a țesutului cerebral la lipsa de oxigen sau la diferiți factori stresanți, favorizând protecția celulară și funcția regeneratoare [9].

Pentru prima dată fenomenul preconditionării ischemice a fost observat întâmplător, la nivel de cord, de către Murry și al. în 1986, ulterior condiționarea ischemică a fost testată și la nivel de encefal de către Schurr și al. în 1986 și Kitigawa și al. în 1991 [24, 32–34].

În rezultatul multiplelor cercetări ale preconditionării ischemice, s-a evidențiat că ea are o acțiune protectivă cât locală, atât și sistemică. Aceasta a permis stabilirea unui termen nou- condiționarea ischemică la distanță. Acest fenomen a fost descris pentru prima dată în cercetările experimentale de ocluzie a arterei coronare, urmărindu-se, condiționarea unei regiuni a cordului, iar efectul de protecție s-a constatat și în teritoriile adiacente, care nu au fost supuse preconditionării. Astfel au fost inițiate multiple cercetări științifice la animale în diferite domenii ale medicinei [32, 35, 36]

Condiționarea ischemică la distanță este o metodă recunoscută de comitetele de bioetică, ca fiind inofensivă. Conform ultimilor studii, care cercetează fenomenul de condiționare ischemică la distanță în perioada acută a AVC și care sunt conforme principiilor etice care implică subiecții umani (Asociația Medicală Mondială din Helsinki) putem să înaintăm ipoteza precum că procedura de condiționare ischemică la distanță poate fi aplicată în perioada precoce de debut al accidentului vascular cerebral, posibil fiind inofensivă și cu efecte benefice pentru evoluția și recuperare neurologică eficientă și rapidă [37–39].

În diferite studii metoda de aplicare a procedurii de condiționare ischemică la distanță diferă de la autor la autor [34, 40]. Observăm că sunt aplicate diferit numărul de cicluri, durata de ischemie/reperfuzie fiind de asemenea diferită [41]. 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.

Luând în considerație rezultatele mai multor cercetări se poate spune că declanșarea unui accident vascular cerebral se va produce mai dificil la pacienții care au suportat vreo condiționare ischemică fie ea în condiții naturale sau nu [9]. Dar dacă totuși ictusul se va produce, atunci evoluția bolii, deficitul neurologic și procesul de neurorecuperare va decurge printr-o formă mai benignă, iar focarul patologic va avea un volum mai mic, de asemenea aceasta ar fi o metoda de a preveni și recurențele evenimentului vascular cerebral acut [42].

Conform unor surse, accidentul vascular cerebral ischemic cardioembolic ar reprezenta 15-20% din numărul total de cazuri, în timp ce alte surse susțin că frecvența acestui tip de accidente vasculare cerebrale ar fi în jur de 20-30% [43, 44].

Se consideră că anume acest subtip de accident vascular cerebral ischemic în multe cazuri este mai agresiv în evoluția lui clinică, complicațiile au o rată mare de instalare, iar problema cea mai mare este că acesta este rezistent la aplicarea tratamentului trombolitic cu rt-PA. În unele cazuri, tratamentul trombolitic nu poate fi administrat din motiv că pacientul administrează tratament profilactic anticoagulant [6, 45, 46].

Conform datelor Ministerului Sănătății din Republică, AVC afectează anual aproximativ 8.000 de persoane. În anul 2023, au fost efectuate 64 de proceduri de tromboliză intravenoasă în spitalele raionale și 62 de trombextracții la Institutul de Medicină Urgentă și Institutul de Neurologie și Neurochirurgie. În perioada ianuarie-septembrie 2024, au fost înregistrate 226 de trombolize în cele 11 centre primare de AVC.

Accidentul vascular cerebral ischemic în faza acută poate fi tratat prin următoarele metode: tromboliză, trombectomie, endarterectomie și craniotomie decompresivă. Dar în rezultatul unor studii clinice se susține ipoteza precum că la aplicarea trombolizei intravenoase, recanalizarea totală are o frecvență joasă, dacă cheagul de sânge în cadrul ictusului ischemic are origine cardiacă. La această concluzie au ajuns cercetătorii din Germania, Urbach H, Hartman A. și alții, când au efectuat studiul retrospectiv al trombolizei intra-arteriale locale din teritoriul carotidian la 62 pacienți [47]. Studii mai recente pledează pentru faptul că tratamentul cu rt-PA are eficacitate înaltă și în AVCCE, indiferent de rasă și vârstă dacă este aplicat în fereastra terapeutică până la 4,5 ore. O însemnătate mare în eficiența tratamentului trombolitic ar avea tipul embolului (plachetar, fibrinocruoric) și vechimea acestuia, fiind format recent sau

persistând pe peretele interior al cavității cardiace din cauza fibrilației atriale de o perioadă mai îndelungată de timp [48, 49].

Recent în revista Asociației Americane de Cardiologie a fost publicat un articol, în care se constată faptul că la pacienții cu embolie cerebrală cardiogenă acută, un tromb rezidual poate persista în cavitatea cardiacă chiar și după terapia de reperfuzie. Prezența trombului cardiac rezidual este observată la aproximativ o treime dintre pacienții cu accident vascular cerebral cardioembolic care au beneficiat de terapie de reperfuzie și este adesea asociată cu un prognostic clinic nefavorabil [13].

Studiul COMPASS efectuat de Keun-Sik Hong și coautorii, care s-a bazat pe 1233 de pacienți cu accident vascular cerebral ischemic cardioembolic și noncardioembolic a ajuns la concluzia că consecințele unui ictus ischemic cardioembolic sunt mai grave comparativ cu cele noncardioembolice [50]. De asemenea important de menționat, că majoritatea accidentelor vasculare cerebrale cardioembolice au o evoluție gravă comparativ cu cele noncardioembolice, recuperarea este mai anevoioasă, iar complicațiile au o frecvență mai înaltă. Conform bazei de date VISTA (au fost studiați 397 pacienți) s-a constatat următoarele complicații în rezultatul ictusului cardioembolic: 5 %-repetarea AVCCE (10/397), 8%-progresarea ictusului (12/397), iar 5%-transformarea hemoragica (12/397). Mortalitatea s-a înregistrat în 29% (103/397), asociindu-se cu progresarea ictusului sau repetarea acestuia [43].

În rezultatul studierii literaturii de specialitate nu s-au identificat careva studii ample sau trialuri clinice importante, care ar studia condiționarea ischemică în general și cea la distanță, în particular, în cadrul accidentelor vasculare cerebrale cardioembolice. Cercetările pe loturi mici indică rezultate controversate [39, 51–58].

A fost efectuată o analiză sistemică a trialurilor randomizate controlate pentru studierea postcondiționării ischemice în accidentul vascular cerebral acut, care a inclus 12 studii eligibile [34]. Studiile au fost efectuate în patru țări: China, Regatul Unit, Franța și România. Pe de o parte efectul postcondiționării ischemice la distanță (PostCID) asupra bolii cerebrovasculare ischemice a fost confirmat de mai multe studii clinice, dar pe de altă parte din cauza numărului mic de studii clinice și faptul că unele studii clinice au concluzionat că postcondiționarea ischemică la distanță este inefficientă, ultima încă nu poate fi efectuată ca o procedură clinică de rutină. Suplimentar a mai fost efectuată o meta-analiză pentru a studia în continuare efectele și siguranța PostCID, iar în această analiză s-a cuantificat efectul PostCID asupra prognosticului și severității bolii la pacienții cu boală cerebrovasculară ischemică. În final a fost concluzionat că PostCID este o procedură sigură și eficientă la pacienții cu boală cerebrovasculară ischemică, deoarece reduce gradul de deficiențe neurologice și îmbunătățește funcția cognitivă, doar că

meta-analiza nu a arătat reducerea semnificativă a volumului infarctului cerebral și îmbunătățirea prognosticului pe termen lung al pacienților [34].

Analizând revista literaturii putem susține cu certitudine că problema abordată în teză este actuală și posibil va avea un aport suplimentar pentru cercetările ulterioare în domeniul neuroprotecției, inclusiv la îmbunătățirea simptomelor neurologice după instalarea accidentului vascular cerebral, reducerea mortalității și dizabilității.

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 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 măsurați indicatori clinici (scala NIHSS, recurența AVC, mortalitatea, complicațiile) și funcționali (scala mRS și indexul Barthel) 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 (CoID) (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 măsurați indicatori subiectivi de siguranță și tolerabilitate a procedurii (reacții adverse, durere) și modificarea parametrilor vitali (TAS, TAD,

PS, timpul (durata de timp necesară pentru dispariția pulsului și a saturației cu oxigen de pe ecranul pulsoximetrului, după umflarea manșetei tensiometrului)).

Metodele de investigare au fost generale și speciale: (1) a fost elaborat, aprobat și ulterior aplicat un chestionar personalizat pentru toți 138 de pacienți; (2) examenul obiectiv- statutul neurologic; (3) pentru grupele de pacienți cu AVCCE, s-au aplicat următoarele scale de evaluare: NIHSS, scală pentru a determina gravitatea AVC, indexul activităților cotidiene Barthel (BI), pentru a evalua independența funcțională a pacienților în activitățile zilnice, Scala Rankin modificată (mRS – modified Rankin Scale) a fost aplicată pacienților pentru a determina gradul de handicap neurologic sau pentru determinarea gradului de dizabilitate. Pentru stabilirea diagnosticului de AVC ischemic cardioembolic, pacienții au fost examinați prin imagistica cerebrală CT (Computer Tomografie) sau RMN (Rezonanță Magnetică Nucleară), totodată pentru stabilirea surselor de cardioembolism au fost efectuate examinări cardiace: obligator ECG (electrocardiografia), EchoCG (ecografia cardiacă) și/sau ECG monitoringul, de asemenea pacienții au fost examinați și prin ultrasonografia duplex a vaselor intra-extracerebrale. Datele au fost introduse în baza de date a programului Microsoft Excel, cu prelucrarea statistică ulterioară.

Sumarul capitolelor tezei

În compartimentul **Introducere** sunt reflectate actualitatea și importanța problemei cercetate, scopul și obiectivele propuse pentru cercetare. A fost elaborată ipoteza de cercetare care urmează a fi confirmată și/sau infirmată de rezultatele obținute în această cercetare. Sunt prezentate succint metodologia de cercetare și metodele de studiu.

În **Capitolul 1** au fost expuse date cu privire la studiile recente referite la condiționarea ischemică și tipurile acesteia. Au fost prezentate rezultatele ultimilor studii randomizate care au dovedit eficiența procedurii de condiționare ischemică la distanță la pacienții cu infarct de miocard, accident vascular cerebral ischemic, hemoragie intracraniană și care nu au obținut rezultatele scontate. A fost elucidată importanța clinică a aplicării procedurilor de condiționare ischemică și mecanismele fiziopatologice, care se produc și beneficiile procedurii asupra evoluției patologiei neuro-vasculare acute. Totodată s-a observat că un protocol universal de aplicare a procedurii de condiționare ischemică la distanță nu a fost constituit. În diferite studii procedura este aplicată diferit în ceea ce privește numărul de cicluri ischemie-reperfuzie, nivelul presiunii din manșetă, membrul la care se efectuează procedura. De asemenea au fost studiate metodele sigure, optime și eficiente de aplicare a procedurii de condiționare ischemică la distanță prin prisma altor studii, care au cercetat fenomenul de condiționare în cauză. Totodată au fost analizate particularitățile accidentului vascular cerebral ischemic cardioembolic, abordările contemporane și specifice ale pacienților cu AVCCE. Elucidarea metodelor de

prevenție și de tratament optimal. A fost analizată revista literaturii cu privire la aplicarea condiționării ischemice la distanță pacienților cu accident vascular ischemic cardioembolic și impactul acesteia asupra evoluției clinice.

În **Capitolul 2** a fost efectuată descrierea metodologiei și a *design-ului* cercetării. Au fost menționate etapele studiului, metodele de selectare și examinare a pacienților. A fost descrisă procedura de condiționare ischemică la distanță și particularitățile individuale pentru confirmarea ischemiei și reperfuziei în cadrul procedurii. A fost studiat și analizat protocolul clinic al procedurii de condiționare ischemică la distanță implementat în Statele Unite ale Americii în 2010 cu ajustarea procedurii pentru pacienții din studiul nostru. De asemenea, au fost descrise metodele de prelucrare statistică pentru obținerea datelor precum și prelucrarea informațiilor cu elaborarea concluziilor respective.

În **Capitolul 3** a fost efectuată analiza generală a loturilor din studiu. Au fost prezentate rezultatele studiului de validare clinică a procedurii de condiționare ischemică la distanță la pacienții cu accident vascular ischemic cardioembolic. A fost studiată eficiența clinică a procedurii de condiționare ischemică la distanță, ajustată de noi, prin analiza separată a pacienților din lotul 1 comparativ cu cei din lotul 2. Au fost evaluate variabilele de rezultat clinic, utilizând scala NIHSS înainte și după procedură, apoi s-au analizat variabilele de rezultat funcțional, utilizând scala mRS și indexul Barthel la 1, 3 și 6 luni.

În **Capitolul 4** au fost prezentate rezultatele studiului de siguranță și tolerabilitate a procedurii de condiționare ischemice la distanță. În timpul procedurii de condiționare ischemică la distanță au fost cercetate modificările de tensiune arterială, a pulsului și a saturației, pe de o parte, ca să fie obiectivizată ischemia locală, iar pe de altă parte, pentru a evidenția evoluția modificărilor care au fost înregistrate și însemnătatea lor în explicarea mecanismelor benefice asupra organismului uman și în cazurile pacienților cu entități nosologice în parte, care sunt produse de către condiționarea ischemică la distanță. Analiza modificărilor indicatorilor vitali din timpul ciclurilor CoID, a demonstrat că pentru instalarea ischemiei din ciclul doi și trei a fost necesară o anumită perioadă de timp, care a fost notată și apoi a fost efectuată prelucrarea statistică a datelor obținute. Conform rezultatelor obținute în urma prelucrărilor statistice, a fost posibilă elaborarea concluziilor și recomandărilor.

Teza este finalizată prin **Concluzii generale și Recomandări practice**, care au răspuns scopului și obiectivelor cercetării.

1. CONCEPTE FUNDAMENTALE ALE FENOMENULUI DE CONDIȚIONARE ISCHEMICĂ LA DISTANȚĂ ȘI ACCIDENTUL VASCULAR CEREBRAL ISCHEMIC CARDIOEMBOLIC

1.1. Fenomenul de condiționare ischemică: noțiuni generale, tipurile de condiționări ischemice, mecanismele fiziopatogene

Condiționarea ischemică la distanță este o strategie terapeutică ce implică episoade scurte și non-letale de ischemie, reducând temporar fluxul sanguin într-un țesut. 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* [59, 60]. Aceasta declanșează un mecanism complex de apărare, protejând un alt organ sau țesut aflat la distanță de o ischemie severă. Scopul acestui fenomen este de a proteja un organ de importanță vitală, cum ar fi inima, rinichii sau creierul de leziunile ulterioare cauzate de evenimentele de ischemie de proporții mari.

Fenomenul condiționării ischemice a fost descoperit pentru prima dată în mod accidental de Murry și colegii săi în 1986, la nivelul inimii. Ulterior, în același an, Schurr și colaboratorii săi au testat condiționarea ischemică la nivel cerebral, iar în 1991, Kitigawa și echipa sa au continuat cercetările în acest domeniu.[8, 61]. În ultimii ani, cercetătorii din Republica Moldova în frunte cu profesorul Mihail Gavriluic și-au manifestat un interes major pentru acest fenomen [30, 59, 62–67].

Condiționarea ischemică este un proces de adaptare rapidă la factori de stres sau leziuni ischemice în organe parenchimatoase, la nivel de miocard și la nivel de alte organe precum creierul, rinichii, mușchii [36]. Fenomen care se instalează în rezultatul unei ischemii de scurtă durată, are scop reducerea și/sau preîntâmpinarea morții celulare, ulterior cu reducerea gravității disfuncției celulare la o a doua ischemie mai gravă decât prima [9, 22, 68, 69].

A fost stabilit că factorii de stres pot constitui și substanțele chimice, fiind declanșatorii precondiționării ischemice [9]. Prin urmare, fenomenul în care un factor de stres promovează rezistență către un alt factor de stres, care are loc la nivel de creier, se numește ***toleranță ischemică încrucișată*** [8, 9].

Fenomenul de condiționare ischemică la distanță este o provocare și în alte domenii. Astfel acest fenomen a fost studiat și în accidente vasculare hemoragice de către Z. Qin și colaboratorii în 2007, care au demonstrat experimental că aplicarea oxigenului hiperbaric la șobolani cu accident vascular hemoragic, reduce edemul din jurul focarului patologic [67, 70].

Fenomenul de condiționare ischemică este pe larg studiat în diferite domenii [71], cu toate acestea rămâne teren de cercetare a fenomenului respectiv în domeniul neurologiei. În măduva spinării particularitățile de vascularizare cu prezența zonelor critice, afectarea arterelor radiculare și spinale, conduc la complicații ischemice medulare precum este mielopatia cauzată de procesele distrofice degenerative și dishormonale sexuale [72]. Totuși fenomenul de preconditionare ischemică la distanță a fost studiat la un număr mic de pacienți cu mieloischemie cauzată de spondilopatia cervicală și tratați prin intervenții neurochirurgicale decompresive, însă rezultate pozitive statistic semnificative nu au fost înregistrate [73].

Dovezile indică faptul că CoID merită investigată în continuare pentru elucidarea și gestionarea altor afecțiuni neurologice noi [74, 75]. Abordarea fenomenului de condiționare ischemică în tulburările cefalalgice, mai cu seamă, acea cefalee care implică mecanismele neuro-vasculare inclusiv migrena [76] ar fi, de exemplu, o direcție de cercetare provocatoare.

Astfel pentru determinarea mai multor necunoscute din care constă condiționarea ischemică la distanță, este nevoie de a desfășura cercetări științifice de rigoare.

Se cunosc două faze ale condiționării ischemice: 1. **Faza precoce**, care survine imediat, durează aproximativ 1-2 ore. 2. **Faza tardivă**, se instalează timp de 24 ore și durează 3-4 zile până la 1 săptămână [8, 41, 77]. Expunerea diferitor țesuturi și organe, la perioade scurte de ischemie cu reperfuzie ulterioară duce la declanșarea unei protecții înalte față de o ulterioară ischemie severă, care ar putea fi instalată în decursul unei ore [8]. Preconditionarea ischemică declanșează fenomenul de cerebroprotecție și neuroprotecție la nivelul țesutului cerebral, fără a implica vasele sanguine cerebrale [8, 77]. De menționat că în faza inițială are loc adaptarea metabolică prin supresia schimbului de substanțe și descreșterea concentrației de ATP. Prin urmare are loc activarea canalelor ATP senzitive, de K⁺ dependente, crescând producția de adenzină. În faza tardivă se instalează expresia genică, fiind rezultatul modificărilor imune și histochemice [8, 78].

S-a observat că CoID poate avea efecte protectoare atât local, în zona irigată de vasul ocluzat, cât și sistemic, în teritoriile vasculare adiacente. Mecanismul condiționării ischemice la distanță se realizează prin aplicarea unor scurte perioade de ischemie induse de ocluzia temporară a unui vas, urmate de restabilirea fluxului sanguin (reperfuzia). Această preconditionare ischemică inițială activează diverse căi de semnalizare și mecanisme celulare, care până în prezent nu-s elucidate definitiv. Unul dintre mecanismele majore se consideră că este activarea proteinelor *kinază C* (PKC) și a factorului de transcripție nuclear factor *kappa B* (NF-κB). Acestea din urmă declanșează expresia genelor care protejează celulele împotriva stresului oxidativ și a apoptozei [79].

Efectele condiționării ischemice se răsfrâng cât local, prin reducerea leziunilor ischemice în zona irigată de vasul ocluzat, atât și la distanță în miocard sau creier, acest efect datorându-se adaptării celulare la stresul ischemic, cât și sistemic, condiționarea ischemică având efecte benefice pentru țesuturile parenchimatoase în întregime. Acest fenomen se datorează eliberării de substanțe de protecție cum ar fi adenosina și bradikinina în sânge, care se răspândesc în tot corpul.

Studiile preclinice se conduc de ipoteza, că condiționarea ischemică la distanță poate proteja creierul de leziunile survenite până la reperfuzie. În plus, se afirmă tot mai mult un posibil rol al condiționării ischemice cronice în promovarea recuperării după un accident vascular cerebral ischemic. Recent, două studii ample, randomizate și controlate au susținut conceptul precum că condiționarea ischemică la distanță ar putea îmbunătăți rezultatele funcționale după un accident vascular cerebral ischemic acut și că condiționarea ischemică cronică la distanță ar putea juca un rol în prevenirea recurenței accidentului vascular cerebral [80, 81]. Deși încă puțin studiat, există conceptul care sugerează că condiționarea ischemică la distanță poate fi utilizată pentru a reduce vasospasmul după hemoragia subarahnoidiană sau pentru a îmbunătăți abilitățile cognitive în cazul demenței vasculare. Având în vedere că este o intervenție ieftină, bine tolerată și aplicabilă aproape universal, determină o motivație puternică pentru investigarea beneficiilor potențiale ale condiționării ischemice la distanță la pacienții cu afecțiuni cerebrovasculare [82].

Condiționarea ischemică la distanță poate fi clasificată în următoarele tipuri în funcție de momentul, locația și scopul condiționării. Conform figurii 1.1 diferențiem 3 tipuri de condiționare ischemică în dependență de aplicarea acesteia strict corelată timpului de instalare a accidentului vascular cerebral și anume: până la accidentul vascular cerebral, în timpul accidentului vascular cerebral și după accidentul vascular cerebral, respectiv au fost denumite în felul următor: preconditionarea ischemică la distanță (PreCoID), percondiționarea ischemică la distanță (PerCoID) și postcondiționarea ischemică la distanță (PostCoID) [41, 78, 83]. Deși mecanismele exacte prin care condiționarea ischemică la distanță (CoID) reduce leziunile ischemie/reperfuzie în creier rămân neclare, există deja o ipoteză acceptată în prezent. Aceasta sugerează că ciclurile ischemie/reperfuzie tranzitorii, induse de pre-, per- și postcondiționare ischemică, determină eliberarea factorilor umorali și a autocoidelor locale- oxidul nitric, nitritele și adenzina. Acești factori activează neuronii aferenți și căile umorale. După transmiterea semnalului, CoID contribuie la reducerea daunelor oxidative induse de ciclurile ischemie/reperfuzie și suprimă răspunsurile inflamatorii din creier, care pot persista și până la câteva zile după revascularizare [83, 84].

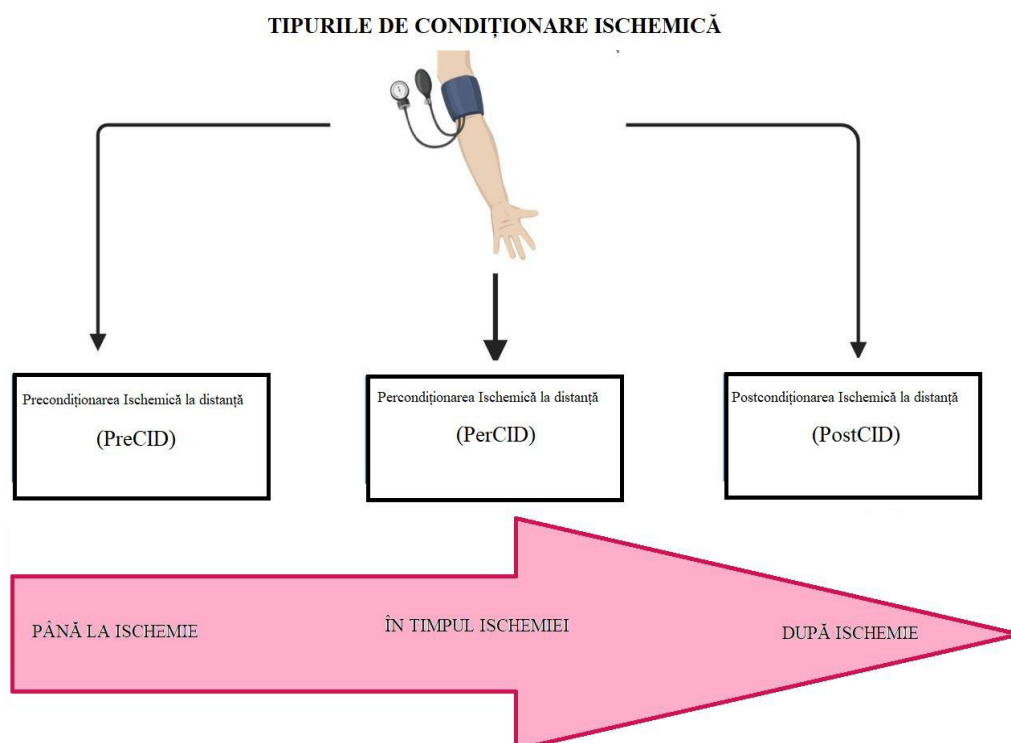


Fig. 1.1. Clasificarea condiționării ischemice la distanță în dependență de timpul apariției ischemiei [41]

Condiționarea ischemică prezintă o nouă direcție de cercetare în domeniul neuroprotecției. Condiționarea ischemică la distanță constă din cicluri de ischemie care alternează cu cele de reperfuzie. Numărul ciclurilor și respectiv timpul ischemie /reperfuzie diferă de la studiu la studiu [83]. Un concept comun în această direcție încă nu a fost găsit.

În prezent, majoritatea studiilor clinice adoptă de la 3 până la 5 cicluri de ischemie a brațului superior cu durată de 5 minute, cu 5 minute de reperfuzie între ischemii. Deși acest protocol rămâne pragmatic trebuie de ținut cont de faptul că protocolul dat este ”împrumutat” de la studiile cardiologice. Nu se cunoaște până în prezent dacă diferențele dintre numărul de cicluri, durata ischemiei, localizarea ischemiei și momentul unei singure CoID au importanță în raport cu eficacitatea impactului asupra evenimentului ischemic de proporții mari. Lipsa de cunoștințe în acest domeniu evidențiază necesitatea unor cercetări suplimentare în continuare, contestând, de asemenea, că beneficiile optime ale CoID repetate nu au fost încă pe de departe determinate definitiv [36, 78].

Condiționarea ischemică cerebrală este o stare, ce se caracterizează prin diminuarea sau stoparea afluxului de sânge spre țesutul nervos pe o scurtă perioadă de timp, astfel încât nu se produce necroza acestuia. În rezultat se instalează așa numitul fenomen de toleranță ischemică [8, 9, 22, 23, 69, 77, 85, 86]. Drept urmare are loc declanșarea unei cascade de reacții biochimice ce conduc la depresia ratei metabolice, modularea enzimelor glicolitice, reducerea influxului de

ioni canal-dependenți, supresia activității neuronale, expresia proteinelor de șoc termic și a proteinelor “*chaperones*”, activarea sistemelor de apărare și de antioxidante, adaptarea sistemelor reologice sanguine. Toate acestea într-un final modifică expresia genelor mitocondriale pentru a crește rezistența și adaptarea fiziologică a țesutului cerebral în lipsa oxigenului sau la diferiți factori stresori, favorizând protecția celulară și funcția regeneratorie [9].

În prezent sunt înaintate posibilele mecanisme fiziopatogene care ar explica efectele benefice ale condiționării ischemice la distanță. Deoarece în timpul ischemiei are loc scăderea volumului de oxigen necesar celulei, se activează mecanismele de sesizare a cantității de O₂ și a mecanismelor de adaptare funcțională celulară pentru o cantitate scăzută de oxigen [87, 88]. Senzorii de oxigen sunt reprezentați de familia oxigenatelor și folosesc dioxigenul ca substrat energetic metabolic. Moleculele de substanțe amintite anterior reacționează prompt la nivelele reduse de oxigen tisular și declanșează activitatea unor factori de transcripție: *hipoxia indicibil transcription factors (HIFs)*. Aceștia din urmă activează un program genetic de transcripție, care controlează așa procese endo-celulare ca: supraviețuirea și apoptoza, tonusul vascular și angiogeneza, reglarea pH-ului și homeostazia fierului, modificările de adaptare pentru metabolismul energetic și cel al glucozei. HIFs au două componente: -componenta α cu funcție regulatorie denumită și HIF1 α , -componenta β cu funcție constructivă denumită și HIF1 β sau ARNt [89, 90].

Când O₂ este destul senzorii lui sunt activi și favorizează captarea efectorilor procesului (HIFs) de către un complex numit *ubiquitin-ligază* și sunt direcționați spre degradarea proteozomului celular. După hidrolizarea HIF (factor de inhibare) în HIF1 α are loc blocarea legării HIF de coactivatorul transcripțional p300. Ambele procese au ca rezultat oprirea transcripției genelor care este indusă, în mod obișnuit, de hipoxie [90].

Când se produce privarea de oxigen moleculele senzorii de O₂ și cele HIF sunt inactivate. În rezultat, HIF1 α este regulat sau activat și heterodimerizează în ARNt (HIF1 β). Ca urmare se induce transcripția genelor, care au drept răspuns adaptarea funcției celulare la condiții de ischemie, hipoxie și inflamație [87, 90].

Mecanismele de percepere a semnalelor produse de către condiționarea ischemică la distanță ar fi presupuse ca fiind cele neuronale și umorale (fig.1.2.). Diverse mecanisme imune ar putea fi, de asemenea, implicate (fig1.2.) [41].

Implicarea sistemului nervos autonom este explicată și prin prisma unor modele de inhibare a condiționării cu hexametoniu - un antagonist al receptorilor nicotinici de acetilcolină și un blocant autonom al ganglionilor nervoși [91]. Mai mult decât atât, a fost descoperit că

disecția nervului femural sau spinal, care inervează cordul de la regiunile medulare Th 9-Th10, elimină efectul preconditionării la distanță [92, 93].

Calea umorală a condiționării ischemice la distanță a fost studiată prin experimente de laborator, care au folosit transferul de gene virale și optogenetice și care ulterior au demonstrat că neuronii motori dorsali ai nervului vag din trunchiul cerebral au fost necesari pentru a se realiza condiționarea ischemică la distanță, acestea fiind responsabile de cardioprotecție, stimularea acestor neuroni imită CoID [94]. Există, de asemenea, dovezi incontestabile pentru implicarea factorilor umorali în mecanismul de condiționare ischemică la distanță prin transferul de factor de creștere, obținut prin dializă de la animal și om după condiționare ischemică, către un cord izolat, în rezultat observându-se inducerea cardioprotecției [95], chiar dacă are loc între specii, astfel inimile denervate transplantate, de asemenea pot fi încă condiționate puternic; ambele descoperiri sugerează rolului factorului umoral. Consensul emergent este că eliberarea factorului umoral este indusă de nervii periferici. Un alt studiu, care a cercetat căile de transmitere a efectelor condiționării ischemice la distanță de la periferie către organele țintă, efectuat la pacienții cu diabet zaharat, oferă dovezi pentru susținerea ipotezei, care presupune transmiterea efectelor CoID de la periferie către organele țintă prin calea neurală și cea umorală. În acest studiu, CoID a fost efectuată pacienților cu neuropatie periferică diabetică și pacienților cu diabet zaharat, dar fără neuropatie. Sângele lor a fost supus centrifugării, iar plasma obținută, a fost transferată ulterior către un cord izolat. S-a constatat că materialul biologic de la pacienții cu neuropatie periferică a oferit mai puțină cardioprotecție, decât acel material biologic de la pacienți, care nu prezentau neuropatie periferică. Aceste constatări au sugerat că nervii periferici sunt necesare pentru eliberarea unui factor umoral. Deși mecanismul prin care semnalul este transferat de la membrul periferic preconditionat spre creier rămâne încă nu pe deplin înțeles, procesul poate fi separat în trei etape conform figurii 1.2: (1) condiționarea la distanță, (2) activarea căilor de conducere și (3) instalarea proceselor biologice cu efecte de neuroprotecție [41].

Totodată condiționarea ischemică la distanță are loc prin inițierea semnalului-răspuns de la organul unde este efectuată procedura de CoID și transmisă către organele țintă. De exemplu ocluzia vaselor prin compresia acestora cu manșeta tensiometrului la nivelul brațului, unde este efectuată procedura, are loc stimularea eliberării de adenozină, bradikinină și calcitonină legate de gena-peptid [96, 97], care are rol de activare a căii neuronale aferente provocând eliberarea de oxid nitric în sânge. În urma stresului provocat are loc activarea mecanismelor încrucișate asociate cu dilatarea vasculară.

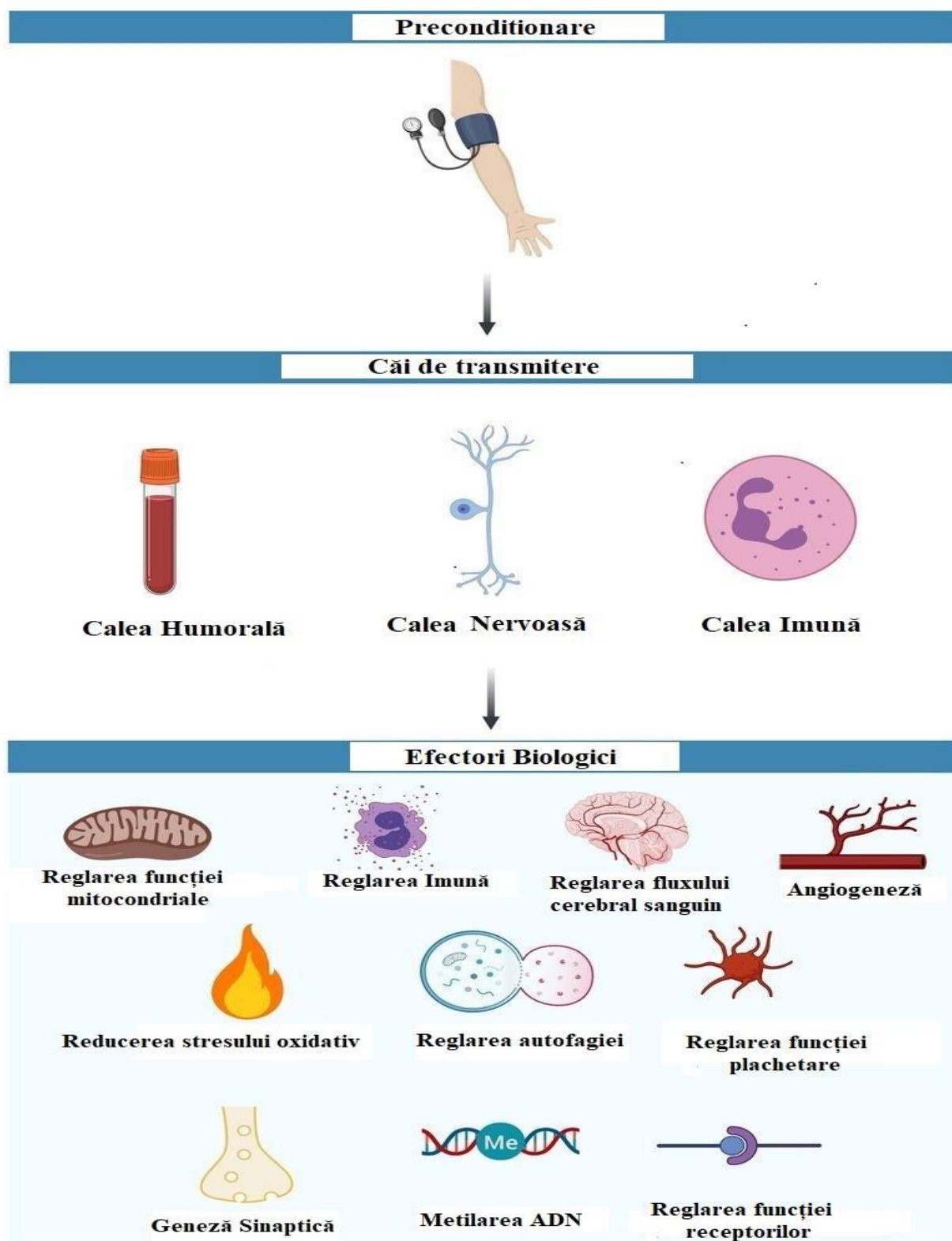


Fig. 1.2. Mecanismele fiziopatologice în condiționarea ischemică [41]

Condiționarea ischemică la distanță are potențial în diferite faze ale patologiilor neurologice acute, subacute și cronice. Mai multe studii clinice au demonstrat un beneficiu prompt al tratamentului asociat cu CoID în infarctul miocardic acut și înainte de intervențiile coronariene percutanate [95, 98].

Condiționarea ischemică poate induce o protecție mai mare fiind efectuată anticipat la pacienți cu risc pentru AVC sau cel puțin este recomandată a fi efectuată cât mai timpuriu. Concomitent au fost declanșate multe studii care studiază fenomenul de condiționare ischemică din diferite aspecte: patologiile posibile pentru aplicare a CoID, numărul de cicluri ischemie/reperfuzie, numărul de proceduri în zi, timpul exprimat în zile, săptămâni, luni [41]. Conform criteriului de timp se recomandă ca CoID să se inițieze cât mai curând posibil, să fie efectuată zilnic, timp de câteva luni, ca rezultat inducându-se un răspuns protector cronic, care protejează de efectele ischemiei acute [78]. Totuși aceste afirmații pragmatice s-au confirmat în mai multe studii experimentale și clinice [99].

Studiile preclinice au furnizat dovezi pentru eficacitatea condiționării ischemice la distanță în accidentul vascular cerebral acut. Actualitatea temei cu referire la fenomenul de condiționare ischemică la distanță este susținută de faptul că la moment sunt în derulare sau recent finisate multiple studii de cercetare în diferite țări ale lumii [83]. Scopul și obiectivele cercetătorilor sunt de a înțelege mecanismele de acțiune ale neuroprotecției din cadrul condiționării ischemice la distanță, inclusiv și eficiența acestora în dependență de tipul patologiei vasculare cerebrale și în ce perioadă a bolii (pre/per/post) a fost aplicată procedura de condiționare ischemică la distanță [99–103].

Totuși, concluziile deseori sunt controversate și depind de mai mulți factori, precum ar fi timpul de aplicare față de debutul patologiei, boala propriu-zisă cercetată, membrul unde a fost aplicată CoID, numărul de cicluri ischemie/reperfuzie ale procedurii de condiționare ischemică, numărul de proceduri aplicate, metodele de cercetare și nu în ultimul rând, de subiecții cercetării (animale/oameni) etc.

1.2. Metodele de aplicare ale condiționării ischemice la distanță și impactul lor asupra accidenului vascular cerebral

Studiul *RICAMIS* [104], din China, desfășurat în perioada anilor 2018-2020, a cuprins 1800 pacienți care au fost supuși procedurilor de PerCoID/PostCoID 5x5 (5 cicluri a câte 5 min. ischemie/reperfuzie cu un tensiometru electronic și care era umflat la presiunea de 200 mmHg), procedura era aplicată la ambele mâini, timp de 10-14 zile. În concluzie pacienții cu accident vascular cerebral ischemic acut moderat, care au beneficiat de tratament medicamentos asociat cu aplicarea procedurii de condiționare ischemică la distanță în comparație cu tratamentul obișnuit, au prezentat o creștere a probabilității de îmbunătățire semnificativă a funcțiilor neurologice la termenul de peste 90 de zile [104].

În 2023 articolul publicat în revista *"CNS Neuroscience and Therapeutic"* cu titlul *"Eficacitatea și siguranța condiționării ischemice la distanță pentru accident vascular cerebral ischemic acut: o meta-analiză cuprinzătoare din studii controlate randomizate"* a scos în evidență următoarele constatări: rezultatele combinate ale 17 studii clinice randomizate controlate, care au inclus un total de 6392 de pacienți, sugerează că condiționarea ischemică cronică poate avea efecte pozitive, implicând reducerea recurenței accidentului vascular cerebral ischemic, de asemenea condiționarea ischemică la distanță (CoID) a fost asociată și cu o reducere semnificativă a recurenței AVC în aspectul obiectivelor finale. Îmbunătățirea prognosticului a fost înregistrat peste 90 de zile. Evaluarea scorului modificat al scalei Rankin (mRS) a arătat îmbunătățiri semnificative la un scor al scalei mRS 0-1 și mRS 0-2. S-a constatat că procedura de condiționare ischemică la distanță nu a modificat esențial scorul NIHSS. În ceea ce privește siguranța condiționării ischemice la distanță, rezultatele au conchis că aceasta nu a crescut nicidecum riscul de evenimente adverse suplimentare, cum ar fi decesul, hemoragiile intracerebrale, pneumoniile sau accidentul cerebral ischemic tranzitoriu. Cu toate acestea, evenimentele adverse locale ale CoID, precum hiperemia, disconfortul în membrul condiționat, durerea locală, au fost inevitabile. În concluzie, aceste constatări susțin utilizarea CoID în managementul pacienților cu AVC ischemic, ceea ce ar putea reduce recurența accidentului vascular cerebral și ar putea îmbunătăți prognosticul de recuperare al pacienților. Procedura a constatat în aplicarea a cinci cicluri de ischemie/reperfuzie cu aplicarea tensiometrului la membrele superioare bilaterale. Autorii sugerează că această intervenție ar putea fi un protocol unic optim pentru CoID în prezent, inclusiv și o terapie eficientă pentru pacienții care nu au profitat de terapia de reperfuzie. Condiționarea ischemică la distanță nu ar provoca alte evenimente adverse, cu excepția evenimentelor adverse relativ benigne legate de procedură [80].

Recent au fost publicate rezultatele studiului *RESIST* [105], care s-a desfășurat în Danemarca, în perioada de timp cuprinsă între anii 2018-2024. Studiul a avut drept scop cercetarea fenomenelor de pericondiționare sau/și postcondiționare ischemică la distanță la 1500 de pacienți cu AVC acut ischemic și hemoragie intracerebrală. Procedura de condiționare ischemică la distanță a constatat în aplicarea ischemiei/reperfuziei cu ajutorul unei manșete gonflabile pe o extremitate superioară (presiunea în manșetă aplicată pacienților din grupul de studiu a fost de 200mm Hg [n = 749] și presiunea manșetei false, 20 mm Hg [n = 751]). Fiecare aplicare a tratamentului a constatat în 5 cicluri de 5 minute de umflare a manșetei, urmate de 5 minute de deflație a manșetei. Tratamentul a fost început în ambulanță și repetat cel puțin o dată în spital și apoi de două ori pe zi timp de 7 zile în rândul unui subgrup de participanți. La finalul studiului, cercetătorii au ajuns la concluzia că condiționarea ischemică la distanță inițiată în

perioada prespitalicească și care a continuat în spital și aplicată pacienților cu accident vascular cerebral acut nu a îmbunătățit semnificativ restabilirea neurologică funcțională după 90 de zile [105], la aceste concluzii au ajuns și fiind susținută și de rata anuală a mortalității pacienților din studiu, inclusiv cu studierea fiziopatologiei fenomenului și anume prin examinarea biomarkerilor de fosforilare a sintetazei oxidului nitric și a micro-ARN-lui [41].

Studiul *SERIC-IVT* clinic multicentric, randomizat, controlat paralel, dublu orb [58] desfășurat în China în perioada anilor 2018-2022, a avut drept scop cercetarea condiționării ischemice la distanță la pacienți cu AVC. Scopul studiului a fost de a investiga eficacitatea și siguranța condiționării ischemice la distanță combinată cu tromboliza intravenoasă (IVT) în tratamentul accidentului vascular cerebral ischemic acut. Au fost examinați 558 de pacienți cu AVC acut, care au fost tratați prin tromboliză, fiind repartizați aleatoriu 1:1 pentru aplicarea condiționării ischemice la distanță sau condiționare ischemică la distanță simulată (în grupul control), împreună cu terapie medicală aplicată standard. Procedura de condiționare ischemică la distanță a constat în umflarea manșetei tensiometrului la valori de 200 mm Hg, aplicându-se 4 cicluri a câte 5 min ischemie/reperfuzie, iar în grupul control manșeta tensiometrului era umflată la valori de 60 mm Hg. Procedura a fost efectuată de două ori pe zi timp de șapte zile consecutive. Rezultatul primar de eficacitate a fost calculat prin proporția de pacienți cu un rezultat funcțional favorabil, cu ajutorul scalei Rankin modificate, acesta fiind ≤ 1 la 90 de zile. Rezultatele de siguranță au inclus mortalitatea și reacțiile adverse în primele 90 de zile. Studiul fiind în desfășurare include un număr de 558 de pacienți cu AVC acut (câte 279 subiecți în fiecare grup). Este necesar de menționat despre schimbările de 13,14% ale scalei Rankin modificate către un rezultat funcțional favorabil la 90 de zile (scara modificată Rankin ≤ 1) cu o semnificație de 5% și o putere de 80%.

Studiul randomizat controlat *REPOST* 2018-2019 [106], desfășurat în Olanda pe 200 pacienți cu AVC ischemic acut, care a constat în evaluarea impactului postcondiționării ischemice la distanță prin aplicarea repetată a procedurii după instalarea ictusului. Procedura a constat în umflarea unei manșete de tensiune arterială pe brațul superior (4 cicluri de 5 minute la 200 mm Hg) și a fost efectuată de două ori pe zi în timpul spitalizării, cu o durată maximă de 4 zile. Pacienții au fost randomizați 1:1 pentru a primi postcondiționarea ischemică la distanță sau o condiționare falsă, în grupul control. Rezultatul primar constat în evaluarea dimensiunii infarctului la 4 zile sau la externare. Rezultatele secundare au inclus scorul modificat al scalei Rankin (mRS) la 12 săptămâni și scala *National Institutes of Health Stroke* (NIHSS) la externare. Studiul a cuprins 88 din cei 180 de pacienți estimați, vârstă medie a fost de 70 de ani cu o proporție de 68% bărbați. Acești pacienți au fost randomizați în două grupuri: postcondiționare

ischemică la distanță (n = 40) și condiționare falsă (n = 48). În grupele de studiu au fost calculate volumele infarctelor, ulterior supuse analizei statistice, rezultatele însă, nu au prezentat diferențe statistice semnificative. Nu s-a găsit nici o schimbare semnificativă în distribuția scorului mRS și NIHSS între grupuri. În concluzie, postcondiționarea ischemică la distanță nu a prezentat beneficii esențiale în ceea ce privește dimensiunea infarctului sau scorurile funcționale la pacienții cu accident vascular cerebral ischemic [106].

Studiul *RESCUE BRAIN* desfășurat în Franța în perioada 2015-2019, a cercetat PerCID, astfel fiind aplicate 4 cicluri de ischemie/reperfuzie a câte 5 min la coapsă, iar presiunea în manșeta tensiometrului era umflată cu 110mmHg mai mult față de TA înregistrată la pacient. Procedura era efectuată la pacienți cu AVC în primele 6 ore de la debutul bolii. Autorii au concluzionat că nu a scăzut în volum infarctul cerebral în primele 24 ore, iar aplicarea procedurii de PerCID doar o singură dată poate fi insuficientă [107].

O meta-analiză preclinică, în ceea ce privește studierea condiționării ischemice la distanță în accidentul vascular cerebral ischemic, a fost efectuată de Torres-Querol și coautorii [108]. Scopul cercetării a constat în determinarea sistematică a eficienței condiționării ischemice la distanță asupra reducerii volumelor de infarct și definirea căilor celulare implicate în modelele preclinice pe animale cu accident vascular cerebral ischemic. O căutare sistematică în trei baze de date a scos în evidență 50 de articole de tip evaluare inter-publicații. Datele au fost analizate folosind modele de efecte aleatorii și rezultatele exprimate ca procent de reducere a dimensiunii infarctului. De asemenea, a fost efectuată o meta-regresie pentru a evalua efectele covariațiilor asupra dimensiunii infarctelor cerebrale. O rată de 95,3% din experimentele analizate a fost efectuată la rozătoare. Treizeci și nouă din cele 64 de experimente efectuate au fost pentru postcondiționarea ischemică la distanță (61%), șaisprezece au examinat percondiționarea ischemică la distanță (25%) și nouă au testat preconditionarea ischemică la distanță (14%). În toate studiile s-a demonstrat că condiționarea ischemică reduce volumul infarctului în comparație cu grupul de control. A existat o varietate semnificativă de la specie la specie. Ciclurile scurte la șoareci reduc semnificativ volumul infarctului, în timp ce la șobolani s-a observat opusul. PreCoID s-a dovedit a fi cea mai eficientă strategie pentru șoareci. Meta-analiza actuală sugerează că CoID este mai eficient în ischemia tranzitorie, utilizând un număr mai mic de cicluri CoID, aplicând o lungime mai mare a ocluziei membrelor și utilizând anestezice barbiturice. Există dovezi preclinice pentru condiționarea ischemică la distanță că este sigură și eficientă. Cu toate acestea, căile celulare exacte și mecanismele de bază nu sunt încă pe deplin determinate, iar înțelegerea lor pe deplin va fi crucială pentru determinarea mecanismului de acțiune care se petrece-n timpul fenomenului de condiționare ischemică la distanță.

Un studiu preclinic [109], a fost realizat cu succes pe modelele de șobolani cu AVC ischemic cu postcondiționare ischemică *în situ* și la distanță. A fost aplicată Zea Longa (metodă utilizată pentru a crea un model de accident vascular cerebral ischemic la șoareci). Această metodă implică utilizarea unui fir subțire pentru a bloca temporar artera carotidă externă, permițând astfel obstrucția arterei cerebrale medii. După o perioadă de ischemie, firul este îndepărtat pentru a permite reperfuzia. Ulterior s-a calculat punctajul modificat al deficitului neurologic la șobolani, scopul fiind pentru a evalua statusul neurologic la animale, în timp ce testul în câmp deschis a fost explorat pentru a estima capacitatea lor athletică autonomă. Metoda de colorare a clorurii de 2,3,5-riphenyltetrazolium a fost utilizată pentru a măsura dimensiunea infarctelor. Colorația *TUNEL* și *Nissl* au fost utilizate pentru a detecta rata de apoptoză a celulelor din penumbra ischemică, cu expresia markerilor biologici precum TGFβ1 (proteină implicată în calea de semnalizare a factorului de creștere transformator beta), Smad 2 și Smad 3, p-Smad 2/3 (proteine esențiale pentru reglarea proceselor biologice, care sunt implicate în dezvoltare, inflamație, fibroză și alte răspunsuri celulare), care au fost extrase din penumbra ischemică și din ser. S-a demonstrat că aplicarea ambelor tipuri de postcondiționare ischemică a avut efecte protectoare cerebrale pentru șobolanii cu accident vascular cerebral ischemic, care au inclus reducerea efectivă a volumului infarctului cerebral, ameliorarea apoptozei și inflamației în penumbra ischemică și au contribuit la promovarea recuperării funcției neurologice. Aceste efecte au inclus termeni de ontologie genetică îmbogățită semnificativ după intervenția de condiționare ischemică la distanță, care au fost corelate cu nivele crescute ale TGFβ1 și nivele scăzute de p-Smad2/3 și smad3 după intervenția de condiționare ischemică la distanță. Astfel calea de semnalizare a TGFβ1-Smad2/3 a fost asociată cu protecția cerebrală a postcondiționării ischemice la distanță [109].

Se consideră că studiile privind preconditionarea ischemică la pacienții cu accident vascular cerebral ischemic adesea exclud persoanele cu cardioembolism cunoscut, cum ar fi fibrilația atrială sau flutter-ul [41]. În cazul acestor pacienți, AVC rezultă adesea din migrarea bruscă a trombului din inimă către arterele cerebrale, o cale care nu este evident influențată de preconditionarea ischemică. Cu toate acestea, impactul preconditionării ischemice asupra prevenirii secundare a AVC cardioembolic este de interes ce rezultă din mai multe motive. În primul rând, studiile efectuate pe modele animale au investigat efectul protector al preconditionării ischemice în situații în care ischemia a fost indusă acut, un scenariu mai asemănător cu cardioembolismul decât cu boala aterosclerotică. Este posibil ca progresia lentă a aterosclerozei și stenoza arterială intracraniană să reducă impactul marginal al preconditionării ischemice în comparație cu pacienții cu AVC cardioembolic. De asemenea, studiile anterioare au

indicat că volumul ischemiei rezultat din cardioembolism este mai mare decât cel datorat unui cheag de dimensiuni similare din circulația carotidiană/intracraniană. Mai mult, fibrilația atrială, cauza frecventă a cardioembolismului, se dezvoltă predominant în perioada de viața ulterioară și în contextul factorilor de risc cardiovasculari, cum ar fi hipertensiunea și diabetul zaharat. Prin urmare, mulți pacienți cu fibrilație atrială pot prezenta disfuncție endotelială, o altă cale potențial influențată de preconditionarea ischemică [41].

Totuși, în rezultatul analizei literaturii de specialitate, studii de cercetare pentru aplicarea condiționării ischemice sub formă de pre/per sau post-condiționare ischemică la distanță în accidentul vascular ischemic cardioembolic nu au fost identificate. Doar două studii au vizat cercetarea condiționării ischemice la distanță în accidentul vascular cerebral ischemic embolic pe modele de animale. Astfel într-un studiu preclinic [110], s-au investigat efectele terapiei de preconditionare ischemică la distanță la șoareci, care au suferit de ocluzie embolică a arterei cerebrale medii. Autorii au tras concluziile relevante, precum că terapia prin aplicarea procedurii PerCoID este una singură, care a îmbunătățit fluxul sanguin cerebral și statutul neurologic. Terapia prin tromboliză cu rtPA administrată la 4 ore de la debut nu a îmbunătățit semnificativ rezultatul neurologic clinic, chiar și în cazul unei trombolize reușite. Iar combinația PerCoID și tromboliza intravenoasă au redus statistic veridic dimensiunea infarctului (25,7% și, respectiv, 23,8%). Terapia combinată a avut efecte pozitive adiționale pentru îmbunătățirea ulterioară a statusului neurologic și reducerea dimensiunii infarctului [110].

În alt studiu experimental preclinic a fost cercetată terapia de preconditionare ischemică la distanță (PerCoID) pentru a evalua prezența sau a absența fenomenului de neuroprotecție la femelele de șoarece după ovariectomie și cu un accident vascular cerebral ischemic embolic indus, deoarece nu a fost testată niciodată la această categorie de animale și care rămân predispuse unui risc mai mare de leziuni cerebrale după menopauză [111]. A fost testată terapia cu aplicarea procedurii de PerCoID la 2 ore după un accident vascular cerebral embolic la șoareci femele, acestea fiind după ovariectomie. Au fost evaluate grupele de cercetare cu și fără tratament intravenos pentru tromboliză. A fost studiat fluxul sanguin cerebral, modificările comportamentale, infarctul, hemoragia, edemul și supraviețuirea. Aplicarea procedurii de PerCoID cu sau fără terapia cu rt-PA intravenoasă, a îmbunătățit fluxul sangvin cerebral și efectele comportamentale precum și a redus semnificativ infarctul, hemoragia și edemul. Iar terapia trombolitică cu rt-PA administrată târziu și fără PerCoID, la 4 ore după accidentul vascular cerebral, nu a îmbunătățit manifestările neurologice și nici nu a redus infarctul, ci a agravat hemoragia și a crescut mortalitatea la șoarecii femele cu ovariectomie. Terapia cu PerCoID a prevenit creșterea mortalității în cazul administrării târzii a terapiei trombolitice.

Pentru prima dată acest studiu demonstrează că terapia prin PerCoID este eficientă la femelele cu ovariectomie [111].

Totuși recent a fost publicat o continuare a studiului *RESIST*, care a cercetat efectele condiționării ischemice la distanță asupra pacienților cu diferite subtipuri ale accidentului vascular cerebral ischemic acut. Subgrupele de pacienți din studiu au fost divizate în AVC cauzat de: -boala arterelor aterosclerotice mari; -boala vaselor mici; -cardioembolice; -de etiologie necunoscută (altele/multiple/rare), în baza diagnosticelor de externare conform clasificatorului ICD-10. Respectarea acceptabilă a tratamentului a fost definită ca aplicarea a cel puțin 80% din ciclurile planificate. Analiza rezultatelor a utilizat întregul interval al scorului modificat Rankin la 90 de zile. Rezultatele au inclus un total de 902 de pacienți în grupul populației țintă, 466 în grupul placebo și 436 în grupul cu per/postcondiționarea ischemică la distanță. În final procedura de condiționare ischemică la distanță nu a îmbunătățit semnificativ rezultatele funcționale la pacienții cu AVC ischemic aterotrombotic, cauzat de ateroscleroza arterelor mari și de cardioembolism sau de etiologii multiple/necunoscute. La pacienții cu AVC cauzat de boala vaselor mici (n=94), care au prezentat și o bună respectare a tratamentului asociat cu CoID au prezentat o îmbunătățire semnificativă a rezultatelor funcționale la 90 de zile. De menționat că la pacienții cu boala vaselor mici, la 4 persoane (8%) din grupul care au primit condiționarea ischemică la distanță, a fost diagnosticată și fibrilația atrială (AF), $p=0,050$, procedura fiind tolerată satisfăcător. La pacienții cu AVC cauzat de boala vaselor mici cerebrale, care au respectat bine tratamentul asociat cu proceduri de condiționări ischemice la distanță, s-a observat o îmbunătățire a rezultatelor funcționale la termenul de 90 zile [112].

Pentru argumentarea însemnătății și eficacității aplicării postcondiționării ischemice la distanță la pacienții cu accident vascular cerebral, trebuie să menționăm un interes deosebit față de cei cu mecanism cardioembolic, deoarece o mare parte din ei nu sunt eligibili pentru tratament trombolitic din motivul terapiei anticoagulante de durată. Astfel trebuie de menționat articolul publicat în revista "*Frontiers in Neurology*". În meta-analiza efectuată cu referire la cercetarea postcondiționării ischemice la distanță în accidentul vascular cerebral au intrat în total 12 studii, 11 dintre care au fost analizate cantitativ. Grupul PostCoID a prezentat o reducere semnificativă a scorurilor NIHSS la pacienții cu accident vascular cerebral ischemic, comparativ cu grupul de control. De asemenea, s-a observat o îmbunătățire a scorurilor MoCA. Rezultatele analizei sistemice din cadrul meta-analizei publicate a arătat că PostCoID este sigură și eficientă, având un efect pozitiv de protecție cerebrală la pacienții cu accident vascular cerebral ischemic. Totuși, sunt necesare studii multicentrice pe eșantioane mari pentru a valida efectul de protecție cerebrală al PostCoID [34].

Totodată a fost analizat impactul postcondiționării ischemice la distanță la pacienții cu accident vascular cerebral ischemic prin prisma indicatorilor de rezultat funcțional. Astfel efectul postcondiționării ischemice la distanță (postCoID) asupra scorurilor NIHSS a fost analizat în șapte studii care au inclus un total de 465 de pacienți. Utilizând un model cu efect fix, meta-analiza a arătat că postCoID a redus semnificativ scorurile NIHSS comparativ cu grupul de control [34].

Efectul preconditionării ischemice la distanță asupra scorurilor Barthel a fost analizat în studii care au inclus trei indicatori de rezultat. Aceste studii au utilizat un model de efecte fixe și au implicat un număr de 110 pacienți. Meta-analiza a arătat că PostCoID nu a avut o îmbunătățire semnificativă pentru scorurile Barthel în comparație cu grupul de control [34].

Cinci studii, care au evaluat scorurile mRs, au fost analizate utilizând un model cu efecte fixe, pe un total de 416 pacienți (206 în grupul experimental și 210 în grupul de control). Un scor mRs < 2 a fost considerat un indicator al unui prognostic favorabil. Meta-analiza a arătat că postcondiționarea ischemică la distanță nu a îmbunătățit semnificativ prognosticul pacienților cu boală cerebrovasculară ischemică în comparație cu grupul de control [34].

În cadrul a șapte studii care au evaluat incidența evenimentelor adverse, acestea au fost analizate folosind un model cu efecte fixe. Evenimentele adverse au fost definite ca fiind de natură vasculară, inclusiv hemoragii cerebrale, infarcte cerebrale și atacuri ischemice tranzitorii. În total, au fost incluși 455 de pacienți, dintre care 227 în grupul experimental și 228 în grupul de control. Meta-analiza a indicat că diferența în incidența evenimentelor adverse între grupul PostCoID și grupurile de control nu a fost semnificativă statistic (RR = 0,81, interval de încredere 95%: 0,61–1,08, P = 0,15). Eterogenitatea studiilor incluse nu a fost semnificativă [34].

În concluzie, menționăm că în urma analizei literaturii de specialitate am identificat diferite studii care au abordat fenomenul de condiționare ischemică la distanță în diferite țări și continente, aplicate la diferiți subiecți cu proveniență de rasă diferită, iar procedura aplicată prezenta elemente specifice de la studiu la studiu. Chiar dacă rezultatele acestor studii au prezentat rezultate contradictorii în ceea ce privește restabilirea neurologică funcțională, totuși toate studiile au menționat că procedura de condiționare ischemică nu a provocat complicații, fiind inofensivă, iar o parte din autori menționează că condiționarea ischemică are efecte benefice, dar încă sunt necesare cercetări suplimentare pentru a identifica și elucida mecanismele prin care își manifestă beneficiul acest fenomen în evoluția bolilor cerebrovasculare.

1.3. Accidentul vascular cerebral ischemic cardioembolic: epidemiologia, sursele de embolie, aspecte fiziopatologice, clinico-diagnostice și terapeutice

În lumea modernă datele demografice actuale menționează că accidentul vascular cerebral acut ocupă locurile 2 și 3 în ceea ce privește mortalitatea și respectiv dizabilitatea.

Problema managementului unui pacient cu AVC ischemic acut tromboembolic și profilaxia de prevenție primară și secundară a lui sunt larg abordate și periodic actualizate în ghidurile recunoscute de lumea medicală din întreg mapamondul [113–122].

Pacienții care suferă de accident vascular cerebral ischemic cardioembolic și au patologii cardiace prezintă o frecvență ridicată a complicațiilor post AVC (60%-70,5%), cum ar fi aritmiile cardiace, ischemia și necroza miocardică, precum și insuficiența cardiacă. Managementul terapeutic al unui pacient cu accident vascular cerebral ischemic cardioembolic sau care prezintă surse cardiace pentru tromboembolie, include mai multe aspecte, care sunt în continuă cercetare.

Accidentul vascular cerebral reprezintă un complex de modificări neurologice la baza căruia se află condiții clinice și patologice, care ar produce hemoragie sau ischemie cerebrală. Totodată experții din domeniu au formulat noțiunea de ictus al sistemului nervos central ca fiind un episod de disfuncție neurologică produsă de un infarct focal cerebral, spinal sau retinian [123]. Accidentele vasculare cerebrale ischemice cardioembolice (AVCCE) constituie un sfert din toate accidentele vasculare cerebrale ischemice. Iar fibrilației atriale non-valvulare îi revine cca 50% din toate cazurile de AVCCE, urmată de infarct miocardic acut, trombul intraventricular, boală cardiacă valvulară și alte cauze. Incidența bolilor cardiace embolice în populație ar putea fi de aproximativ 30 de cazuri la 100.000 de locuitori pe an, iar mortalitatea acestora constituie între 5 și 10 cazuri la 1000 de persoane cu vârsta de 65 de ani sau mai mult. Mortalitatea în spital este ridicată, iar supraviețuirea de 5 ani este doar la unul din cinci pacienți. Rata de recurență a acestui tip de accident vascular cerebral este de aproximativ 12% la 3 luni, fiind mai mare decât cea a accidentului vascular cerebral non-cardioembolic. Severitatea accidentelor vasculare cerebrale cardioembolice și dizabilitatea rezultată sunt mai mari decât în cazul accidentelor vasculare cerebrale non-cardioembolice. Factorii de risc precum vârsta, antecedentele de accident vascular cerebral sau atacul ischemic tranzitor, hipertensiunea arterială, diabetul zaharat și insuficiența cardiacă joacă un rol aparte în AVCCE cauzat de fibrilație atrială nonvalvulară. Acești factori de risc suplimentari ar putea favoriza emboliile viitoare. Incidența accidentului vascular cerebral poate ajunge la peste 20% pe an și prin urmare prevenirea împreună cu tratamentul acestuia sunt de o importanță majoră [124]. În ceea ce

privește abordarea problemei în cauză la nivel autohton, este de menționat că accidentul vascular cerebral reprezintă prima cauză de handicap în Republica Moldova, a doua cauză care conduc la demență, o cauză frecventă de instalare a epilepsiei la vârstnici, precum și a depresiei post AVC, mai cu seamă la persoanele apte de muncă și de sex masculin. [125] În Republica Moldova 63% din pacienții cu AVC sunt apti de muncă, iar AVC rămâne a fi cauza majoră a dizabilității la populația adultă. Regretabil este și faptul că la capitolul decese provocate de AVC de asemenea depășim țările înalt dezvoltate economic. Astfel AVC se manifestă la mai mult de 12.000 oameni pe an, dintre care aproximativ 35% decedază în perioada acută a bolii. Astfel putem afirma cu certitudine, că problema accidentului vascular cerebral are un impact negativ asupra dezvoltării economice cât în țările înalt dezvoltate, atât și în Republica Moldova din cauza creșterii continue a cheltuielilor financiare, care se produc în sistemul de sănătate pentru întreținerea și tratamentul bolnavilor cu accident vascular cerebral în perioada acută și de recuperare a bolii. Totodată au loc cheltuieli financiare enorme pentru întreținerea și tratamentul pacientului cu dizabilități instalate post-AVC, mai cu seamă în rândul persoanelor cu vârstă aptă de muncă. Prevenția și tratamentul specific administrat în fereastra terapeutică este la moment un subiect sensibil și important din domeniu, iar identificarea soluțiilor noi eficiente și puțin costisitoare ar rezolva o mare parte din problema abordată.

Potrivit mai multor surse, AVCCE pot reprezenta între 15-20% din totalul cazurilor de accident vascular cerebral ischemic, în timp ce alți autori estimează frecvența acestora la aproximativ 20-30%. Frecvența este influențată de mai mulți factori și anume, vârsta, localizarea geografică, nivelul de dezvoltare al țării și perioada în care au fost efectuate studiile epidemiologice [126].

Pentru accidentul vascular cerebral cardioembolic o importanță deosebită o are diagnosticul prompt al mecanismului subiacent, care poate îmbunătăți strategiile de prevenire secundară. Această afirmație o susțin studiile recente randomizate, studiile observaționale, rapoartele de caz și ghidurile privind diagnosticul și tratamentul accidentului vascular cerebral cardioembolic [127]. Mai multe patologii pot cauza accidentul vascular cerebral cardioembolic, inclusiv fibrilația atrială, ateromul arcului aortic, foramenul ovale patent, disfuncția ventriculară stângă și altele. Strategiile de prevenire a accidentului vascular cerebral secundar diferă în funcție de diverse mecanisme eterogene. Pe lângă utilizarea anticoagulantelor orale directe la pacienții cu fibrilație atrială, tratamentele chirurgicale, cum ar fi închiderea foramenului ovale patent, au demonstrat reducerea riscului de accident vascular cerebral recurent la o categorie de pacienți. De asemenea, ocluzia apendicelui atrial stâng este o strategie promițătoare pentru pacienții cu fibrilație atrială care sunt candidați pentru terapie anticoagulantă orală pe termen

scurt. Astfel punctul cheie pentru problema accidentului vascular cerebral cardioembolic este o evaluare diagnostică riguroasă, esențială pentru determinarea cauzelor cardioembolismului cerebral [127].

Accidentul vascular cerebral cardioembolic nu are criterii de diagnostic specifice, dar este esențial a identifica sursa embolismului pentru a determina patogenia lui. În acest sens, explorările cardiace se prezintă a fi esențiale în abordarea și diagnosticul pacienților cu ictus ischemic cardioembolic. În trecut, criteriile de diagnostic pentru AVC-urile cardioembolice erau atât stricte, cât și vagi. Până la dezvoltarea neuroimagingului, medicii puteau presupune un AVC ischemic cardioembolic în caz dacă simptomatologia neurologică de focar apărea brusc, cu deficit neurologic maxim prezent chiar în faza de debut. Aceste AVC-uri erau asociate cu embolii sistemice și periferice, infarcte miocardice recente și valvulopatii reumatismale. Deși nu există criterii stricte de diagnostic pentru AVC-ul ischemic cardioembolic, acesta se produce atunci când sunt prezente surse evidente de embolism cardiac. În literatura de specialitate, sunt descrise manifestări clinice specifice și schimbări imagistice caracteristice ale AVC-ului cardioembolic prezentate în sumar în tabelele 1.1. și 1.2.

Conform estimării Societății Europene a Cardiologilor sursele cardiace de embolism [128] pot fi clasificate ca majore și minore sau imprecise descrise în tabelul 1.1.

Tabelul 1.1. Sursele potențiale ale cardioembolismului cerebral după Societatea Europeană a Cardiologilor

Factori de risc majori	Factori de risc minori sau nespecificați
1. Trombi intracardiaci a. Aritmii atriale • Fibrilație atrială valvulară • Fibrilație atrială nonvalvulară • <i>Flutter</i> atrial b. Cardiopatie ischemică • Infarct miocardic acut • Infarct miocardic cronic, în special cu anevrism de ventricul stâng c. Cardiomiopatii nonischemice d. Proteze valvulare 2. Vegetații intracardiace a. Endocardită pe valve native b. Endocardită pe valve protetice c. Endocardită nonvalvulară 3. Tumori intracardiace a. Mixom b. Alte tumori 4. Plăci ateromatoase ale arcului aortic a. Tromboembolism b. Embolism cu cristale de colesterol	a. Precursori potențiali ai trombilor intracardiaci a. Stenoză de valvă mitrală cu contrast echografic spontan și fără fibrilație atrială b. Anevrișm de sept ventricular fără prezența trombilor c. Prolaps de valvă mitrală b. Calcificări intracardiace a. Calcificarea cu stenoizarea valvei aortale b. Calcificarea orificiului valvei mitrale c. Anomalii valvulare a. Filamente de fibrină b. Excrescențe <i>Giant LAMB</i> d. Anomalii și defecte de sept a. Foramen ovale patent b. Anevrișm de sept atrial c. Defect de sept atrial

Sursele de cardioembolism cerebral cu risc major sunt întâlnite mai rar în așa patologii cum ar fi endocarditele, procesele de volum cardiac, ca excepție fiind doar fibrilația atrială, astfel fibrilației atriale i se atribuie cca 50% din totalul AVCCE la persoanele cu vârsta de peste 80 ani. Sursele cu risc minor sunt frecvent întâlnite la pacienți și prezintă un potențial minor sau nesigur de cardioembolismul cerebral [128].

De menționat, că cardioembolismul cerebral este un proces patologic complex, uneori precedat de embolii vechi sau mai proaspete la nivel de alte sisteme și organe; de exemplu infarcte cardiace sau infarcte în splină, rinichi, glande suprarenale etc. Uneori aceste manifestări de suferință sunt asimptomatice. Manifestările organice-structurale frecvent sunt descrise post-mortem la pacienți cu AVC cardioembolic, posibil că și gravitatea acestui tip de accident vascular ischemic este condiționată de o insuficiență poliorganică [126].

Cu toate că prezența unei posibile surse de cardioembolism este evidentă, aceasta nu constituie un motiv suficient pentru a diagnostica un AVCCE. Acest lucru se datorează faptului că bolile cerebrovasculare aterosclerotice și afecțiunile cardiace, care prezintă un risc pentru cardioembolism sunt prezente concomitent [129]. Aceste aspecte subliniază necesitatea stringentă a unei evaluări clinice precise a AVCCE (tabel 1.2) în combinație cu abordarea unui diagnostic bazat pe examenul ecografic al cordului [128–130].

Ecocardiografia transtoracică (ETT) ca primă opțiune și ecocardiografia transesofagiană (ETE) pot ajuta la identificarea cauzei subiacente, chiar dacă până la 30% dintre accidentele vasculare cerebrale ischemice rămân „criptogene”. Ecocardiografia transtoracică și cea transesofagiană ar trebui efectuate în funcție de contextul clinic, luând în considerare CT și RMN ale cordului ca tehnici complementare sau, uneori, ca referință standard de aur. Toate acestea împreună subliniază importanța utilizării unei abordări de imagistică multimodală în diagnosticul și managementul accidentului vascular cerebral cardioembolic. De asemenea, se recomandă combinarea reconstrucției imagistice 3D atunci când este nevoie de o evaluare mai precisă [127, 131].

Tabelul 1.2. Schimbările clinice și imagistice specifice ictusului ischemic cerebral cardioembolic

1. Debutul brusc al simptomatologiei de focar al accidentului vascular cerebral ischemic fără precedare de AIT și instalarea unor manifestări clinice severe; 2. Prezența accidentului vascular cerebral de regulă sever la persoanele în etate (NIHSS ≥ 10, vârsta ≥ 70 ani); 3. Infarctele cerebrale în sistemul arterial anterior sunt cu distribuție diferită în teritoriile arteriale arondate; 4. Multiplicitatea în spațiu (infarcte cerebrale în ambele teritorii ale arterelor cerebrale cât anterior, atât și posterior sau bilateral); 5. Multiplicarea în timp (infarcte la diferite vârste);

6. Alte semne de tromboembolism sistemic (ex. infarct renal, lienal);
7. Distribuția teritorială a infarctului implică cortexul sau regiunea subcorticală, infarctul lenticulostriat vast;
8. Semnul hiperdensității arterei cerebrale medii, fără stenoză severă a arterei carotide interne ipsilaterale;
9. Recanalizarea rapidă a arterelor magistrale ocluzionate constatată la repetarea doplerografiei vaselor brahiocefalice.

Accidentul vascular cerebral criptogen conform clasificării TOAST este un subtip al AVC de etiologie neclară și la care examinările cardiace, vasculare și examinările de laborator nu detectă o cauză sigură. Se menționează 3 circumstanțe, care definesc AVC criptogen: evaluare diagnostică incompletă, evaluarea extensivă negativă și posibil identificarea a două și/sau mai multe cauze plauzibile. Relațiile AVC criptogen și AVC cardioembolic sunt în mare parte precizate și multe aspecte de fiziopatologie, tablou clinic, examinări, prevenție și tratament sunt similare [132].

Un studiu de cohortă, care a analizat două trialuri clinice randomizate, *NAVIGATE ESUS* și *RESPECT ESUS*, a evaluat rata de recurență a AVC-lui, mortalitatea și instalarea fibrilației atriale ulterior AVC-lui [133]. Examinând rezultatele, cercetătorii au constatat că din 520 pacienți examinați, cei mai frecvenți factori de risc au fost: tabagismul în 45%, hipertensiunea arterială în 22%, dislipidemia în 20%, iar prezența FOP (foramen ovale patent) a fost identificată prin examenul ecografic cardiac în 50% [134]. Rezultatele acestui studiu de cohortă au prezentat o rată de recurență relativ scăzută ale accidentelor vasculare cerebrale ischemice și o frecvență scăzută a FA cu debut de *novo*. Majoritatea accidentelor vasculare cerebrale recurente au îndeplinit, de asemenea, criteriile pentru AVC cu sursă embolică nedeterminată, sugerând necesitatea unor studii viitoare pentru a îmbunătăți înțelegerea mecanismului AVC criptogen, care este specific pentru adultul tânăr. De fapt multe studii au constatat că accidentul vascular cerebral ischemic cu sursă embolică nedeterminată, se întâlnește frecvent la adultul tânăr (vârsta ≤ 50 ani), prezentând puțini factori de risc sau chiar lipsa lor pentru AVC [135–137].

Aproximativ 30% dintre accidentele vasculare cerebrale sunt criptogene. În astfel de cazuri, ecocardiografia joacă un rol esențial în diagnostic, tratament și prevenție. Această metodă este larg disponibilă, sigură și accesibilă din punct de vedere financiar [98]. Ecocardiografia transtoracică și cea transesofagiană pot schimba managementul terapeutic, inclusiv inițierea anticoagulantelor, terapia antimicrobiană, închiderea foramenului oval patent (PFO) sau rezecția tumorilor cardiace. Printre cele mai comune surse cardioembolice se numără trombul apendicelui atrial stâng, trombul ventricular stâng, vegetațiile în endocardită, embolizarea paradoxală în PFO, tromboza de proteză și tumorile intracardiace. Totuși, prezența unei surse cardioembolice reprezintă doar un factor de risc pentru AVC-ul ischemic și nu poate fi o cauză unică a

evenimentului. Din cauza necunoașterii cauzelor AVC cu sursă embolică nedeterminată, măsurile secundare de prevenție reprezintă o altă problemă importantă și actuală, abordată de cercetătorii din domeniu [132, 138, 139].

Din păcate, nu s-au identificat studii sau publicații specifice privind aplicarea condiționării ischemice la distanță în accidentele vasculare cerebrale ischemice criptogene în literatura explorată. Totuși, cercetările continuă, iar viitoarele studii ar putea aduce mai multă informație asupra acestei teme.

1.3.1. Impactul surselor majore de cardioembolism cerebral în AVCCE

Fibrilația atrială (FA) este cea mai frecventă aritmie cardiacă care produce embolism cerebral [133]. Prevalența FA este de cca 0,4-1% din populație, crește cu vârsta și în special de la 80 ani. Cauza AVCCE este FA, aceasta constituind după datele diferitor surse 20-25% . Studiile au demonstrat că 80-85% din totalul AVCCE ischemice sunt cauzate de FA și respectiv 20-15% din numărul de AVC hemoragice. Datele respective diferă în dependență de sursele citate [140–142]. Totuși, sursele principale pentru AVCCE le reprezintă FA nonvalvulară (FANV) și FA valvulară, ultima fiind prezentă la pacienții cu patologii valvulare reumatismale, mai cu seamă în stenoza de valvă mitrală sau la pacienți cu reconstrucții de valve sau cu proteze valvulare. De asemenea, FA episodic poate fi izolată, reversibilă, uneori provocată de anumite condiții patologice precum intoxicațiile cu alcool, hipertiroidia, primele zile după chirurgia cardiovasculară, tromboembolismul pulmonar, pericardită acută [143]. Durata FA în aceste cazuri poate să fie de la ore până la zile și devine reversibilă după aplicarea tratamentului antiaritmie. Riscul de cardioembolism cerebral în asemenea situații este mic. Totuși principala sursă pentru embolia cerebrală o prezintă FANV, mai cu seamă la pacienții care nu administrează tratament anticoagulant [17] .

FA primară este o formă de fibrilație atrială care poate fi paroxistică, cu o durată de până la 7 zile, sau persistentă, care durează mai mult de 7 zile de la debut. Există și forma de FA persistentă de durată lungă, care persistă mai mult de 12 luni, precum și forma permanentă a acestei afecțiuni, în care durata nu poate fi determinată. Toate aceste forme de FA apar pe un cord clinic și ecografic normal și afectează persoanele cu vârsta mai mare de 60-65 ani. Clasificarea menționată anterior are o importanță specială în stabilirea tratamentului anticoagulant și profilaxia secundară a AVCCE. Este regretabil de remarcat faptul că aproximativ 40% din cazurile de FA persistentă tind să devină permanente. În plus, mulți pacienți sunt asimptomatici atunci când sunt diagnosticați cu FA permanentă [140, 143]. Aceste

constatări explică rata crescută a accidentului vascular cerebral ischemic cardioembolic, precum și că problema abordată este una deosebit de actuală.

Rata globală a AVC cardioembolic în FA, dar și în alte subtipuri de FA este diferită în dependență de administrarea tratamentului anticoagulant. Astfel pacienții care nu administrează ACO (anticoagulate orale) au o rată globală de 4-5 % pentru a dezvolta AVCCE. Chiar și după tratamentul FA prin metodele de cardioversie electrică sau medicamentoasă, riscul unui AVCCE fără terapia anticoagulantă rămâne a fi crescut [17, 144].

Fibrilația atrială este asociată cu insuficiență cardiacă într-o treime de cazuri. În scorurile de apreciere a riscului cardioembolic (CHADS₂, CHA₂DS₂-VASc) insuficienței cardiace diagnosticate clinic și cardiografic i se atribuie 1 punct, constituind un risc anual de 2,8%. De obicei acești pacienți posedă și alți factori de risc precum HTA, DZ, boală vasculară [120].

A fost efectuat un studiu la pacienții cu insuficiență cardiacă unde ei au fost supuși exercițiului de rezistență restricționată al fluxului sanguin prin plasarea manșetelor pneumatice de 14 cm în jurul porțiunii proximale a coapselor și umflarea lor la 50% din presiunile de ocluzie arterială determinată individual, folosind un turnichet digital; presiunea de ocluzie arterială a fost determinată cu ajutorul unui examen doppler. Cu manșetele umflate, participanții au efectuat 4 seturi de extensii bilaterale ale genunchilor până la punctul de oboseală determinată voluntar, în timp ce un alt grup de studiu a fost supus condiționării ischemice la distanță, care a constat din 4 cicluri de ischemie a brațului superior timp de 5 minute urmată de reperfuzie timp de 5 minute. Cercetătorii au demonstrat că exercițiul de rezistență restricționată al fluxului sanguin, dar nu condiționarea ischemică la distanță, îmbunătățește capacitatea funcțională, calitatea vieții și funcția mitocondrială musculară. Rezultatele acestui studiu au implicații clinice pentru reabilitarea pacienților cu insuficiență cardiacă și oferă noi informații despre miopatia care însoțește insuficiența congestivă cardiacă. Totuși de menționat, că acest studiu atestă că procedura de condiționare ischemică la distanță a fost tolerată satisfăcător [145].

În FA creșterea prevalenței este interdependentă de vârstă. Înviețirea în vârstă cauzează modificări la nivel nodului sinusal: scăderea progresivă a fibrelor nodale, creșterea cantității de țesut fibros în nod, infiltrarea nodului sinusal cu amiloid. Astfel datele din literatură atestă că 1/3 din pacienții cu AVC ischemic acut și cu vârsta peste 75 ani au FA [126].

A fost analizată revista literaturii în ceea ce privește aplicarea condiționării ischemice la distanță la pacienți cu fibrilație atrială. În așa mod a fost identificat un studiu clinic randomizat pe 146 de pacienți, în care s-a observat că preconditionarea ischemică la distanță reduce semnificativ susceptibilitatea și durabilitatea fibrilației atriale. Acest efect poate fi mediat de scăderea întârzierii în conducerea atrială și de reducerea dispersiei perioadelor de refracție atrială

observate la pacienții supuși preconditionării ischemice la distanță. Procedura poate fi utilizată ca o metodă simplă neinvazivă pentru scăderea sarcinii în fibrilația atrială [146].

A fost demarat un studiu, care a avut ca scop evaluarea efectelor condiționării ischemice cronice la distanță (CoID cronică) asupra încărcăturii de fibrilație atrială la pacienții cu stimulator cardiac implantat (*pacemaker*). Șaizeci și șase de pacienți cu stimulatoare permanente au fost împărțiți aleatoriu în două grupuri: în grupul unde au fost supuși procedurii de CoID cronice și grupul de control, timp de 4 săptămâni de selecție. Tratamentul cu CoID cronică a fost efectuat de două ori pe zi timp de 12 săptămâni. Protocolul de condiționare ischemică la distanță a constatat în aplicarea manșetei tensiometrului la brațul superior, cu inflații/deflații de 4×5 minute, pentru a crea o ischemie intermitentă la nivelul brațului. Șaizeci și unu de pacienți (31 de pacienți în grupul CoID cronică și 30 de pacienți în grupul de control) au finalizat studiul. Condiționarea ischemică la distanță cronică a fost bine tolerat de pacienți după 12 săptămâni de tratament. Încărcătura de fibrilație atrială (AF) în grupul de studiu (cu CoID cronică) a scăzut semnificativ la 4 săptămâni comparativ cu cea de la 0 săptămâni, reducându-se și mai mult la 12 săptămâni comparativ cu cea de la 0 cu înregistrarea rezultatelor semnificative statistic comparativ cu lotul de control. Încărcătura de AF a scăzut semnificativ și după 12 săptămâni de CoID cronică în comparație cu grupul de control ($8,6\% \pm 10,2\%$ față de $17,6\% \pm 19,5\%$, $P = 0,013$). Analiza de varianță cu măsurători repetate a arătat că modificările în încărcătura de AF au fost asociate cu CoID cronică. În plus, s-au observat tendințe de reducere a duratei celei mai lungi înregistrări electrocardiografice pentru fibrilația atrială și a numărului cumulativ de episoade pentru fibrilația atrială cu frecvență ridicată după 12 săptămâni de condiționare ischemică cronică. Acest studiu sugerează că un tratament CoID cronică de 12 săptămâni ar putea reduce încărcătura pentru FA la pacienții cu stimulatoare permanente, susținând utilizarea largă a condiționării ischemice cronice la distanță în viața de zi cu zi a acestor pacienți, ceea ce trebuie de verificat în studii ulterioare [146].

Boala nodului sinusal (BNS sau *Sick Sinus Syndrome*) este o aritmie întâlnită mai des la vârstnici și se manifestă printr-o bradicardie sinusală, mai puțin de 50 bătăi/minut asociată cu bloc sino-atrial mai lung de 3 secunde inclusiv cu episoade de FA sau *flutter* atrial paroxistic [147, 148]. Complicațiile neurologice constau în producerea unor ischemii cerebrale tranzitorii, care se instalează în pauzele sinusale prelungite. Aproximativ 14-18% din pacienți cu BNS, care nu administrează tratament anticoagulant pot dezvolta AVCCE. Mecanismele responsabile pentru formarea trombilor atriali și embolizarea lor sunt asemănătoare cu cele din FA. Acestea constau în disfuncția mecanică a atriului stâng, activarea plachetelor, creșterea coagulabilității sângelui, iar prezența tahicardiei conduce la dislocarea trombusului din cavitatea cardiacă în

circulația sistemică [149]. Tratamentul corect al BNS este implantarea de *pacemaker*. În caz contrar tratamentul de profilaxie secundară este echivalent cu cel din FA, ținându-se cont de scorul CHADVASc [150]. Într-un studiu care a investigat efectele condiționării ischemice la distanță la pacienții cu fibrilație atrială [119], s-a constatat că 3 pacienți din grupul de cercetare prezentau boală de nod sinusal (BNS), iar efecte nedorite la procedură la ei nu a fost înregistrată. Aceste constatări susțin aplicarea procedurii și la pacienții cu BNS.

Valvulopatiile cardiace.

Bolile valvulare, în special cele reumatismale, reprezintă cauze frecvente de AVCCE, riscul maxim este atunci când are loc FA valvulară [116]. Atât stenozele cât și insuficiențele valvulare creează condiții de formare a trombilor fibrinoplachetari sau fibrinoeritrocitari în camerele cordului sau la nivelul valvelor afectate. Toate acestea impun administrarea terapiei cu ACO (anticoagulate orale) timp îndelungat. După datele din literatură, pacienții cu valvulopatii reumatismale în 25% de cazuri au stenoză mitrală (SM) izolată, în 40% - SM asociată cu insuficiență mitrală și în 38% - boală multivalvulară. Mecanismele fiziopatologice în formarea trombilor constau în dilatarea atriului stâng (AS), acesta conduce la stază și favorizează un proces inflamator atrial. Schimbările structurale de pe suprafața valvulară favorizează formarea de trombi fibrinoplachetari, care sunt de mărimi diferite și pot iniția endocardită infecțioasă. Până la dezvoltarea tratamentului cardiochirurgical, riscul de AVCCE la pacienți cu valvulopatii număra mai mult de 20%. Datorită faptului că a scăzut numărul absolut de valvulopatii reumatismale și folosirii tratamentului anticoagulant, AVCCE cauzat de această maladie a scăzut semnificativ [114].

Stenoza mitrală (SM) este frecvent diagnosticată doar după producerea cardioembolismului cerebral. Incidența ei constituind 4-5% din totalitatea emboliilor cerebrale sau sistemice, în o doime de cazuri provoacă embolismele cerebrale [151]. Recurențele de embolism apar în 30-75% de cazuri la pacienții care nu administrează terapia anticoagulantă, cu risc maxim după primele 6 luni de la primul episod [116, 151]. Stenoza mitrală poate fi complicată cu FA, astfel aceasta poate să amplifice riscul destul de dramatic pentru AVCCE. Riscul emboliilor cauzate de valvulopatia mitrală asociată cu FA crește de 4-7 ori [116]. Valvulopatiile reumatismale fără FA, dar care au prezentat episoade de FA, iar pacienții administrează tratament pentru menținerea ritmului sinusal și/sau asociat cu AS mărit (>55mm) prezintă risc ridicat pentru emboliile sistemice [114, 152]. Insuficiența mitrală (IMtr) și stenoza aortică calcificată de asemenea pot fi întâlnite în valvulopatii, totuși acestea prezintă risc scăzut pentru AVCCE, constituind 1-2% pe an în IMtr. Riscul de embolie este foarte mic în IMtr

izolată, deoarece mecanismele de trombogeneză constau în creșterea turbulenței fluxului sanguin din AS și scăderea stazei cu toate că are loc dilatarea atrială [116, 152].

Stenoza aortei (SA) calcificată reprezintă leziunea valvei bicuspidă și are potențial emboligen mic. Mecanismele de formare a trombilor constau în avansarea modificărilor sigmoide ale aortei, iar stenoza calcificată a valvei aortice în asociere cu neregularitățile de pe suprafața valvei conduc la turbulența fluxului sanguin [153]. Aceste modificări activează elementele plachetare și contribuie la depunerea fibrinei, explicând prevalența microtrombilor pe suprafața valvelor. Emboliile din stenoza aortică sunt de proveniență calcaroasă [154]. Embolizarea se produce spontan, nu este frecventă, mai des se întâlnește după intervențiile cardiocirurgicale. Emboliile din SA sunt mici, conținutul este calcaros, localizare cerebrală, dar mai frecvent în arterele retiniene [155]. Clinic se manifestă printr-o scădere tranzitorie a vederii, mai rar suferă arterele coronariene sau renale. Ecocardiografia transtoracică este metoda de elecție pentru stabilirea diagnosticului, la fel ca și în celelalte valvulopatii. Extrem de rar se întâlnește cardioembolia cerebrală în SA, astfel administrarea tratamentului anticoagulant profilactic nu este justificat, deoarece riscurile depășesc beneficiile, nici terapia antiplachetară nu și-a dovedit eficacitatea în studiile clinice consacrate acestei probleme [155].

Protezele valvulare prezintă risc pentru embolii cerebrale sau sistemice. Majoritatea emboliilor sunt cerebrale, sursa fiind tromboza sau endocardita dezvoltată în proteză [156]. Protezele mecanice au un impact emboligen mai mare decât cele biologice, dar totuși selectarea tipului de proteze trebuie să fie efectuată individual fiecărui pacient [157]. Valvele mecanice au o structură din carbon și metal și o suprafață neregulată, toate acestea favorizând trombogeneză. Prezența valvelor mecanice condiționează un flux sanguin anormal, o stagnare și o viteză de flux redusă, astfel circumstanțele de flux fiind diferite explică incidența majoră a tromboembolismului cerebral și/sau sistemic. Protezele valvelor mitrale, tricuspide au efect trombogen mai mare comparativ cu cele ale aortei. Lipsa tratamentului anticoagulant la pacienții cu proteze valvulare crește riscul de tromboembolism până la 8%, iar pe măsură ce pacienții administrează anticoagulante și preparate antiagregante, riscul scade până la 75% [114]. Factorii suplimentari ai trombogenezei în proteza valvelor cardiace sunt: corectitudinea profilaxiei secundare, aderența pacientului la tratamentul anticoagulant, prezența FA și/sau a insuficienței cardiace, numărul de valve protezate, anamnesticul de tromboembolie, prezența trombilor în atrul stâng și dimensiunile acestuia. Endocardita infecțioasă pe valvele protezate este o sursă suplimentară pentru AVCCE. În caz de proteze biologice valvulare riscul de embolie este prezent în primele 6 luni de la protezare. Diagnosticul tuturor modificărilor în parte se stabilește cu ajutorul ecocardiografiei [114, 116].

Condiționarea ischemică la distanță (CoID) a fost studiată în mod extensiv în contextul sănătății cardiace, dar efectele sale potențiale asupra valvulopatiilor cardiace sunt mai puțin documentate. Cu toate acestea, majoritatea studiilor s-au concentrat pe afecțiunile miocardice, nu pe valvulopatii. CoID a arătat eficiența în diverse afecțiuni cerebrovasculare, inclusiv în accidentul vascular cerebral (ischemic și hemoragic), stenoza de arteră carotidă, stenoza de arteră intracraniană, anevrisme, boala vaselor mici și deteriorarea cognitivă vasculară. Deși aceste dovezi nu abordează direct valvulopatiile cardiace, ele evidențiază impactul potențial al CoID asupra sănătății cerebrovasculare. În prezent, aplicații clinice pentru profilaxia sigură în valvulopatii nu există, astfel în cât putem să menționăm, că deși CoID a demonstrat beneficii pentru sănătatea cardiacă, efectele sale directe asupra valvulopatiilor cordului rămân un domeniu de investigație continuă.

Endocardita infecțioasă (EI) se întâlnește predominant la vârstnici, se dezvoltă pe leziunile degenerative ale valvelor sau la nivelul protezelor valvulare, inclusiv pe dispozitive intracardiace, mai puțin la pacienții cu valvulopatie reumatismală. Diagnosticul de EI se stabilește conform criteriilor Duke - ISCVID (*International Society for Cardiovascular Infectious Diseases*) [158]. Complicațiile neurologice sunt cele mai frecvente în EI și cu prognostic nefavorabil, deci incidența e între 20-40% și mortalitatea survenind în peste 55% de cazuri [159]. Complicațiile majore ale EI sunt: AVCCE, AIT, hemoragia intracerebrală, meningita, encefalita, abcesul cerebral, anevrismul micotic. Mecanismul fiziopatologic constă în embolizarea țesutului cerebral cu vegetații septice, dezvoltate pe valvele native sau mecanice. Tratamentul AVCCE cauzat de EI conform diferitelor studii pledează pentru o trombectomie mecanică [160]. Recurențele accidentelor embolice recomandă anticoagularea imediată și intervenția chirurgicală în special la tromboza cu proteză [161].

Mixomul cardiac (MC) este o tumoră cardiacă frecvent întâlnită în circa 30-50% cazuri din tumorile benigne cardiace la adulți. Acesta reprezintă un proces de volum, format din celulele mezenchimale persistente din resturile embrionare, are o suprafață netedă sau viloasă cu localizare în peretele AS (83% cazuri), dar poate fi localizat și în atriul drept, foarte rar în ventricule sau biatrial. Manifestările emboliei cardiace pot fi primele manifestări ale bolii. Majoritatea embolilor au ca sursă de plecare AS și ajung în creier, dar pot ajunge și în arterele retiniene. Localizarea cerebrală este multiplă. Clinic se manifestă prin AIT sau AVC ischemic [162]. Embolii cerebrali sunt formați din fragmente tumorale sau/și trombi cu conținut sanguin de pe suprafața tumorii. Uneori MC poate produce hemoragii intracerebrale sau subarahnoidiene, embolii mixomatoși care migrează spre creier pot influența dezvoltarea unui anevrism vascular, prin acțiunea mecanică asupra vaselor cerebrale. Diagnosticarea MC se face cu ajutorul EchoCG.

Prevenția emboliilor cerebrale prin tratament anticoagulant nu este eficace, deoarece adesea embolii sunt formați din fragmente de mixom. Prevenirea emboliilor sistemice sau cerebrale se poate efectua doar prin rezecția tumorii [126].

Infarctul miocardic acut (IMA) complicat cu tromboză intraventriculară sau intra-atrială reprezintă un risc potențial pentru AVC cardioembolic. Totuși, tratamentele moderne prin angioplastie au diminuat semnificativ riscurile de embolizare. Sursele din literatură de specialitate menționează că AVC în IMA are un prognostic rezervat cu o rată a mortalității de aprox. 60% pentru AVC hemoragic [113]. Majoritatea AVC ischemice din IMA STEMI (*ST elevation myocardial infarction*) se produc în consecința embolizării trombilor formați în zona de necroză miocardică transmurală a VS. Cca 10% din trombii constituiți embolizează, accidentul vascular cerebral în aceste cazuri se produce prin tromboembolie în arterele de calibru mare și are un prognostic rezervat. AVC ischemic în IMA cu STEMI poate să se producă și prin alte mecanisme fiziopatologice: hemodinamic, aterotrombotic sau prin embolizarea din alte surse trombogene, cum ar fi FA care precedă sau se instalează în evoluția IMA [163]. Tromboliza în IMA STEMI frecvent se complică cu hemoragie intracerebrală mai ales la persoanele cu vârsta mai mare de 75 ani, greutate corporală mică și HTA [164]. Majoritatea trombilor se formează în regiunea apicală a cordului, aceștea conduc la dischinezia sau achinezia apicală, ceea ce prezintă factori de risc suplimentari pentru formarea altor trombi, cercul vicios continuă cu disfuncția ventriculară stângă sever exprimată ($FE \leq 35\%$), insuficiență cardiacă congestivă, anevrism ventricular acut. Astfel majoritatea AVC ischemice se produc în primele 10-14 zile de la debutul infarctului și în principiu în primele 3 luni de la IMA.

Rata mică de embolizare în anevrismele cronice ale inimii se explică prin faptul că are loc organizarea și aderarea trombusului de peretele miocardului, contractilitatea redusă a miocardului din zona adiacentă anevrismului și contactul trombului cu sângele fiind relativ mică. Perioadele tardive post IMA se caracterizează prin remodelarea cordului prin dilatarea cavităților cordului și disfuncția ventriculară de intensitate variată. Studiul SAVE (*Survival and Ventricular Enlargement Trial*) efectuat pe 2231 pacienți, urmăriți timp de 4 ani după suportarea IMA, a concluzionat, că FE este în corelație strânsă cu riscul de AVC, cu cât FE a scăzut cu atât riscul de AVC ischemic a crescut, astfel pacienții cu $FE < 28\%$, au avut cel mai mare risc de AVC. Iar terapia anticoagulantă a avut beneficiu în toate grupele cu FE scăzută [165].

Cardiomiopatiile (CMP) sunt considerate factori de risc pentru cardioembolism cerebral, ele fiind divizate în trei tipuri: *dilatativă*, *hipertrofică* și *restrictivă*. De menționat, că CMP dilatativă și restrictivă se asociază frecvent cu prezența trombilor murali. CMD (cardiomiopatia dilatativă) ischemică sau non-ischemică (familială și nonfamilială) se complică cu trombi murali,

ulterior cu embolism cerebral și/sau sistemic. Mecanismele de formare a trombilor murali ventriculari și/sau atriali se explică prin prezența dilatării cavităților cordului și tulburările de contractilitate. Pe măsură ce funcția ventriculară scade, FE fiind mai mică de 40%, are loc formarea trombilor murali, crescând astfel riscul de AVC cardioembolic. La necropsia a 152 de cazuri cu CMD, în 78% cazuri s-au identificat trombi ventriculari sau plăci murale endocardice. De menționat că FA se dezvoltă în 20% cazuri la pacienți cu CMD [166].

Cardiomiopatia hipertrofică (CMH) este o boală genetică cu transmisie autozomal dominantă, se manifestă prin hipertrofia VS primară, în consecință are loc obstrucția dinamică la nivelul cavității cordului cu afectarea ejeției sanguine din ventriculul stâng. Astfel are loc dezorganizarea miocitelor, instalarea fibrozei, anomaliilor de microcirculație la nivel de miocard și diferite modificări la nivelul aparatului valvular. Complicațiile CMH pot fi moartea subită, aritmiile supraventriculare, cea mai frecventă fiind FA, urmată de AVC cardioembolic, dilatarea și insuficiența cardiacă, endocardita infecțioasă [167]. Prevenția cardioembolismului este necesară la asocierea FA, EI, conform recomandării clasice cu ACO. Aplicarea condiționării ischemice la distanță la pacienți cu CMP în literatura de specialitate nu a fost publicată.

1.3.2. Impactul surselor minore de cardioembolism cerebral în AVCCE

Prolapsul de valvă mitrală (PVM) se caracterizează prin afectarea morfologică a aparatului mitral. Prevalența este de 2-21%, cel mai des se întâlnește la fete și femei de vârstă tânără. PVM este depistat la examenul ecocardiografic și este caracterizat prin mișcare posterioară sistolică a uneia sau a ambelor foițe mitrale cu deplasarea în AS, cu deplasarea mai mult de 2 mm față de planul mitral. În ultimii 25 ani s-au raportat multiple observații de AVCCE la pacienți cu PVM, care s-au manifestat prin deficite motorii, AIT, infarcte cerebeloase, amauroza fugax, ocluzii ale arterelor retiniene și la care nu s-au găsit alte surse de embolism [168]. Prolapsul de valvă mitrală poate fi asociat cu proliferarea mixomatoasă, poate induce complicații cardiace precum: 1) insuficiența mitrală ușoară sau moderată, care evolutiv poate să se complice cu insuficiență cardiacă acută; 2) endocardita infecțioasă fiind de 3-8 ori mai frecventă comparativ cu populația generală; 3) ischemia cerebrală sau retiniană, 4) aritmiile nesemnificative sau severe; 5) moartea subită. Profilaxia secundară a AVCCE în PVM rămâne la discreția cardiologului. Unii cardiologi indică tratamente empirice cu antiagregante. În caz de AVCCE este necesar tratamentul anticoagulant 3-6 luni, după care se continuă cu terapia antiplachetară [114, 168–170].

Calcificarea de inel mitral (CIM) reprezintă modificări distrofice-degenerative la nivel de inel fibros al valvei mitrale. Frecvent este asociat cu HTA, DZ, stenoza aortică, insuficiență

renală cronică, hiperparatiroidism secundar. Prima dată a fost identificată și descrisă asocierea dintre CIM și AVC cardioembolic în 1979 de către De Bono și colaboratorii [171]. Datele morfologice din cadrul CIM susțin posibilitatea unui cardioembolism cerebral prin faptul că la nivelul calcificării inelului mitral are loc asocierea cu insuficiența mitrală ușoară sau moderată, stenoza VM, frecvent leziunea calcificată fiind fisurată, ulcerată, cu formare de trombi parchetari; uneori CIM se poate complica și cu endocardită infecțioasă. Prevenția AVC ischemic în contextul CIM se face prin medicație antiagregantă.

Endocardita trombotică nonbacteriană (ETNB, endocardita marantică) este o cauză rară de AVCCE. Se întâlnește la vârstnici cu maladii oncologice avansate, în special cele hematologice, cu predilecție în limfoame, boli cronice decompensate, uremie, sindrom CID [172]. Conform unei cercetări recente într-un studiu de 7 ani (2016-2021) de la clinica Mayo, s-a ajuns la concluzia precum că ETNB se complică cel mai frecvent cu AVCCE (79,2% cazuri evenimente embolice, dintre care 54,2% AVCCE) [173]. Cauza emboliilor sunt vegetațiile formate din plachete și fibrină, depuse pe valvele mitrale. Profilaxia empirică presupune tratamentul antiagregant sau cu heparină, se va ține cont că preparatele anticoagulante pot provoca complicații majore legate de boala de bază.

Anomaliile septului interatrial: sunt considerate drept surse de embolism paradoxal în AVCCE. Printre anomaliile de sept interatrial care prezintă risc pentru AVC sunt: *foramen ovale patent (FOP)*; defectul de sept atrial (DSA), anevrismul de SA. În *FOP*, din cauza prezenței șuntului dreapta-stânga, se instalează diferența de presiune dintre AS și AD. În așa mod după manevra Valsalva, sau tuse puternice pot direcționa sângele din VCI spre AS și circulația sistemică, producând embolismul paradoxal. Astfel trombozele venoase de la membrele inferioare sau pelvis, vegetațiile tricuspidiene, ASA sau trombi de la nivelul FOP pot fi surse pentru cardioembolismul cerebral paradoxal. Dispozitivele cardiace transvenoase pot fi surse de formare a trombilor mobili cu posibilă embolizare în plămâni sau în creier prin intermediul FOP.

Anevrismul de sept atrial este identificat cu ajutorul EchoCG și se caracterizează prin regiune din sept interatrial redundant și mobil, situat în regiunea fosei ovale și care are o excursie de cel puțin 10 mm în timpul ciclului respirator. Formarea anevrismului se datorează fie creșterii presiunii interatriale, fie congenital [129]. *Foramen ovale patent* izolat sau în combinație cu ASA sunt cercetate ca fiind echivalentul AVC criptogen, mai cu seamă la pacienți tineri [174]. După 4 ani de monitorizare a 581 de pacienți, s-a constatat că recurențele AVC la pacienții cu FOP au fost de 4,3%, la pacienți în asocierea FOP și ASA - 15,2%, și 4,2% la pacienți cu AVC criptogen [126].

Din punct de vedere istoric, dificultățile asociate utilizării warfarinei au determinat mulți pacienți cu accident vascular cerebral cardioembolic să primească terapie antiplachetară inefficientă, în loc de administrare de anticoagulante. Cu apariția noilor anticoagulante orale, care nu prezintă un risc semnificativ mai mare de hemoragii severe decât aspirina, abordarea s-a schimbat. Astăzi, este justificat să se anticoaguleze prudent pacienții cu risc crescut de accident vascular cerebral cardioembolic, chiar dacă au careva contraindicații pentru anticoagulante. Progresele recente includ recunoașterea faptului că fibrilația atrială intermitentă poate fi detectată mai bine printr-o monitorizare prelungită a ritmului cardiac și că închiderea percutanată a foramenului oval patent poate reduce riscul de accident vascular cerebral. Totuși, la majoritatea pacienților cu accident vascular cerebral și foramen oval patent, embolia paradoxală este rară. În plus, nivelurile ridicate de homocisteină, asociate deficienței de vitamina B12, cresc riscul de accident vascular cerebral în fibrilația atrială, iar vitaminele B (acidul folic și B12) pot preveni acest lucru prin diminuarea homocisteinei. În ceea ce privește vitamina B12, metilcobalamina ar trebui probabil preferată în loc de cianocobalamină. Sunt discutate multe considerații importante pentru aplicarea judicioasă a terapiilor de prevenire a accidentului vascular cerebral cardioembolic [175].

Actualmente metodele de abordare a unui pacient cu accident vascular cerebral ischemic cardioembolic implică tratamentul trombolitic și a fost subiectul unor studii ample și riguroase. Concluziile relevante menționează că eficacitatea acestui tratament depinde de momentul aplicării, dar nu de factori precum cauza accidentului vascular, vârsta sau sexul pacientului. Este important să se administreze tratamentul trombolitic într-un interval de timp cât mai scurt pentru a maximiza beneficiile [176–178], însă aceste acțiuni de urgență majoră la moment sunt dificil realizabile, chiar și în țările înalt dezvoltate. Multiple studii susțin beneficiul metodei prin trombectomie în cazul unui accident vascular cerebral cardioembolic, mai ales când pacienții administrează și anticoagulante, iar tratamentul prin tromboliză intravenoasă fiind foarte riscant în aceste cazuri [10, 177, 179, 180]. Tratamentul pacienților care sunt sau nu eligibili pentru tromboliză reprezintă o provocare importantă. Există mai multe aspecte-cheie care trebuie abordate: 1. *Tratamentul preventiv și riscurile cardioembolismului*: Pacienții care iau tratament preventiv pentru a reduce riscul de formare a trombilor pot prezenta contraindicații pentru tromboliză. În asemenea situații există mai mulți factori care pot influența recanalizarea vasului și eficiența tratamentului trombolitic la pacientul cu accident vascular cerebral ischemic cardioembolic. 2. *Vechimea și compoziția trombului*, deoarece un tromb mai vechi sau unul cu o compoziție mai densă poate fi mai dificil de descompus prin tratament trombolitic. 3. *Localizarea în patul vascular și mărimea trombului*, deoarece trombi care blochează arterele de

calibru mai mare sau care se află într-o zonă mai dificilă de acces pot necesita mai mult timp pentru a fi descompuși. 4. *Specificul arterei afectate*, pe motiv că unele artere pot fi mai susceptibile pentru formarea de trombi sau pot prezenta particularități care afectează recanalizarea. 5. *Timpul scurt de intervenție*: tromboliza trebuie administrată cât mai rapid posibil pentru a maximiza șansele de recuperare [181]. Toate aceste aspecte, care nu sunt în favoarea tratamentului trombolitic, au servit drept factori promotorii studiului din cercetarea noastră și anume identificarea unor metode terapeutice noi pentru a putea fi aplicate pacienților cu accident vascular cerebral ischemic cardioembolic, momentul cardinal fiind identificarea efectelor adverse ale metodei și determinarea evoluției clinice la pacienții care au fost supuși procedurii, versus pacienților care nu au beneficiat de condiționarea ischemică la distanță.

Precondiționarea și postcondiționarea ischemică la distanță reprezintă o opțiune terapeutică promițătoare în managementul pacienților cu risc crescut pentru AVC cardioembolic, deoarece pot fi aplicate înainte sau după episodul ischemic cerebral. Deși se impune cercetarea ulterioară, este crucial să se afle datele preclinice și în așa mod - înțelegerea metodelor și mecanismelor implicate în condiționarea ischemică la distanță. Această înțelegere va facilita transformarea conceptului condiționării ischemice la distanță dintr-o paradigmă clinică posibilă într-o metodă terapeutică pentru aplicarea în activitatea practică pacienților cu factori de risc pentru accident vascular cerebral ischemic cardioembolic sau pacienților cu accident vascular cerebral cardioembolic deja instalat [182].

1.4. Sinteza capitolului 1

Urmare a studierii revistei literaturii în ceea ce privește condiționarea ischemică și AVC cardioembolic au fost trasate următoarele constatări:

1. Fenomenul de condiționare ischemică la distanță prezintă actualmente un interes major pentru cercetătorii din întreaga lume. Studiarea condiționării ischemice a luat amploare în ultimii ani, fiind aplicată după diferite protocoale de studii și în diferite patologii. Sunt înaintate diverse ipoteze ale mecanismelor de acțiune, dar totuși identificarea lor în totalitate urmează însă a fi efectuată. Beneficiile și efectele asociate sunt net superioare posibilelor contraindicații. Diversitatea studiilor publicate, inclusiv diversitatea metodologiilor de aplicare, oferă direcții și perspective noi de cercetare.
2. Au fost analizate diverse studii clinice randomizate privind impactul condiționării ischemice asupra siguranței, inofensivității și evoluției clinice în cazul accidentului

vascular cerebral. Aceste studii au evaluat indicatori de apreciere a rezultat clinice, inclusiv scalele de evaluare NIHSS, mRS și Barthel Index.

3. Informațiile din literatură susțin și clarifică beneficiile condiționării ischemice la distanță în cazul bolilor cerebrovasculare acute și cronice. Sunt deja tentative de aplicare a procedurii de condiționare ischemică la distanță pacienților cu patologii cardiace, care reprezintă riscuri și pentru tromboembolism cerebral. Cu toate acestea, rămân încă o multitudine de aspecte neclare, în curs de discuție și studiu, cum ar fi: alegerea corectă a membrului pentru aplicarea procedurii de condiționare ischemică la distanță (dacă procedura ar trebui efectuată pe membrul de pe aceeași parte cu leziunea sau pe cel opus); identificarea numărului optim de cicluri ischemie/reperfuzie, inclusiv numărul optim de proceduri de condiționări ischemice la distanță și perioada de timp pentru aplicare, care ar fi efectivă pentru pacienți. Toate acestea necesită practice trebuie argumentate științific, prin cercetare.
4. Analiza și studiul mecanismelor fiziopatologice care apar în timpul accidentului vascular cerebral ischemic cardioembolic și a mecanismelor fiziologice implicate în condiționarea ischemică la distanță permit aplicarea acestei proceduri atât la pacienții cu patologii cardiace, care prezintă surse și risc pentru cardioembolismul cerebral, cât și la pacienții cu AVC cardioembolic, fiind o problemă abordată în diferite studii.
5. Împreună, analiza revistei literaturii și descoperirile cu privire la fenomenul de condiționare ischemică oferă o premisă științifică puternică pentru studiul clinic cu privire la siguranța și eficiența clinică a condiționării ischemice la distanță în accidentul vascular cerebral ischemic acut cardioembolic.

2. MATERIALE ȘI METODE DE CERCETARE

2.1. Caracteristici generale ale cercetării

Teza prezentată este descrierea succintă a unei cercetări de tip caz – control care a avut în calitate de obiective principale, 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. Studiul a inclus 138 de persoane cu accident vascular cerebral ischemic cardioembolic și fără ictus ischemic cardioembolic, dar cu prezența factorilor de risc pentru cardioembolism cerebral, la care a fost studiată procedura de condiționare la distanță.

2.2. Etapizarea studiului

Etapile studiului sunt reprezentate grafic în figura 2.1. De menționat că studiul s-a desfășurat în perioada anilor 2013-2023 în cadrul a două instituții: Institutul de Neurologie și Neurochirurgie „Diomid Gherman” și serviciul de asistență medicală specializată de ambulator al IMSP Policlinica de Stat, conform principiilor Declarației de la Helsinki – *WMA Declaration of Helsinki – Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects*. Protocolul studiului a fost aprobat de Comitetul de Etică a Cercetării al USMF „Nicolae Testemițanu”, procesul verbal Nr 8 din 19.12.2013 (Anexa7). Pacienții incluși în cercetare au fost informați că vor face parte dintr-un studiu ce presupune aplicarea unei proceduri medicale anterior validată la nivel internațional, li s-a prezentat planul detaliat al studiului. Acordul informat de participare în studiu (Anexa 3) a fost semnat de fiecare participant sau în cazul pacienților cu limitarea capacităților funcționale de către rudă și /sau aparținător.

Pentru realizarea scopului propus au fost întreprinse următoarele etape:

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 (Anexa 1). 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 efectuată peste 1 lună, apoi la termenul de 3 și 6 luni au fost efectuate interviuri telefonice.

3. La finalizarea colectării materialului primar a urmat analiza statistică și logistică a rezultatelor obținute.

4. Stabilirea concluziilor și recomandărilor.

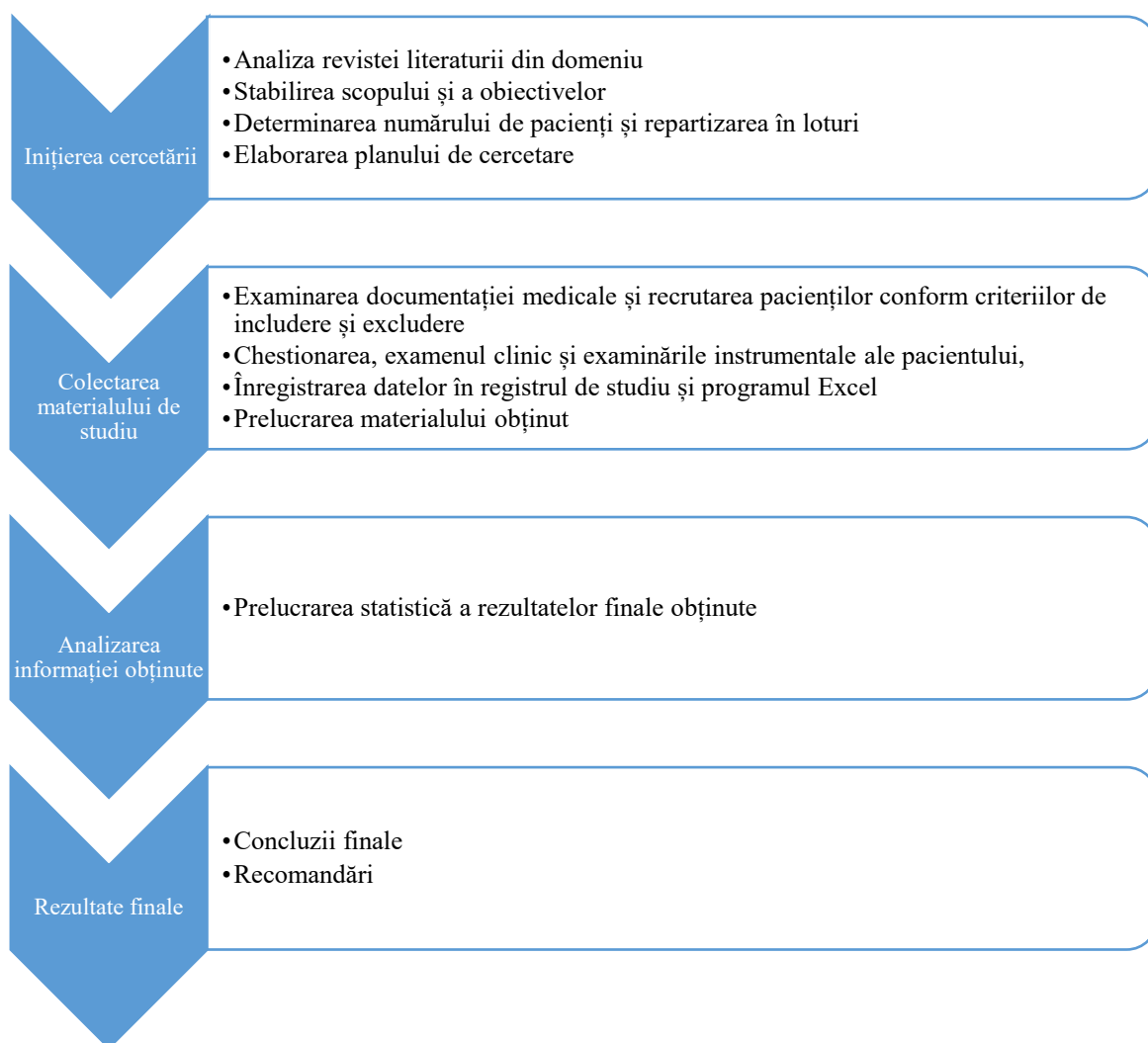


Fig. 2.1. Etapele studiului

2.3. Metodologia studiului

Conform scopului cercetării a fost planificat un studiu descriptiv caz – control pentru validarea clinică a procedurii de condiționare ischemică la distanță. Stabilirea numărului necesar de pacienți s-a efectuat prin următoarea formula:

$$n = \frac{1}{(1-f)} \times \frac{2 \cdot (Z_{\alpha} + Z_{\beta})^2 \cdot P \cdot (1-P)}{(P_o - P_1)^2} \quad (2.1)$$

unde: Po = Proporția pacienților cu AVCCE la care ar putea surveni complicații (transformarea hemoragică, agravarea AVC în dinamică, instalarea altor tromboembolii, decesul) a constituit cca. 43%: conform datelor din bibliografie VISTA Database, Barcelona Stroke Registry, ei

necesitau a fi cercetați în cadrul tratamentului simptomatic (fără tromboliză sau trombectomie), în așa mod $P_0 = 0.43$.

P_1 = Proporția pacienților cu AVCCE care au primit tratament simptomatic și au fost supuși condiționării ischemice la distanță, iar probabilitatea complicațiilor s-a presupus a fi în proporție de 10% de cazuri ($P_1 = 0.10$).

$$P = (P_0 + P_1)/2 = 0.265$$

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

Z_β – valoarea tabelară. Când „ β ” – puterea statistică a comparației este de 10.0%, atunci coeficientul $Z_\beta = 1.28$

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

Introducând datele în formulă am obținut

$$n = \frac{1}{(1 - 0.1)} \times \frac{2(1.96 + 1.28)^2 \times 0.265 \times 0.735}{(0.43 - 0.10)^2} = 45$$

Deci lotul de cercetare trebuia să includă nu mai puțin de 45 pacienți cu AVCCE, la care era necesar să fie aplicată condiționarea ischemică la distanță, iar loturile de control numeric echivalente sau mai mari. Pentru înrolarea subiecților au fost utilizate criteriile de includere și excludere din studiu după cum urmează.

2.3.1. Criteriile de includere în studiu:

- Vârsta mai mare de 18 ani;
- AVC ischemic confirmat prin CT/RMN cerebral;
- Prezența dovezilor clinice și paraclinice pentru etiologia cardioembolică;
- Accident vascular cerebral cardioembolic primar sau/și recurent;
- Accident vascular cerebral cardioembolic suportat în ultimele 72 ore;
- Semnarea acordului informat.

2.3.2. Criteriile 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 la ziua efectuării procedurii;
- Dereglările de microcirculație la membre, care ar prezenta risc pentru provocarea leziunilor la nivel de țesuturi ale membrului, ce urmează a fi condiționat;

- Stenoza de arteră subclavia $\geq 50\%$ sau prezența sindromului de furt subclavicular;
- Insuficiența renală sau hepatică severă;
- Coagulopatiile;
- Hemoragia intracerebrală;
- Tumori, malformațiile arterio-venoase, anevrismele cerebrale;
- Dereglările de cunoștință sub 10 puncte conform Scalei Glasgow;
- Afectarea țesuturilor moi sau a vaselor sau fracturile la extremitatea, unde este necesar de efectuat condiționarea ischemică la distanță;
- AVC ischemic noncardioembolic sau de altă etiologie;
- Intoleranța la procedura de condiționare ischemică la distanță;
- Tulburările cognitive severe sau alte boli psihice;
- Nesemnarea acordului informat.

Subiecții incluși în cercetare au fost divizați 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 efectuată în 2 etape (sub - studii distincte):

1. *Prima etapă (studiu de validare clinică a procedurii)* au fost comparați pacienții cu accident vascular cerebral ischemic cardioembolic, care au fost supuși procedurii de condiționare ischemică conform protocolului aprobat (lot1) versus pacienți cu accident vascular cerebral ischemic cardioembolic, care nu au fost supuși procedurii de CoID (lot 2), pentru a elucida eficiența clinică a procedurii. Pentru a îndeplini obiectivul stabilit au fost măsurați indicatori de rezultat clinic: scala NIHSS la înrolare, după procedura de CoID (la cei care nu au avut această procedură la ziua 3) și la externare. Au fost analizate diferențele statistice între loturile de cercetare la intervale stabilite de timp și analiza seriilor temporale împerecheate – când la aceeași pacienți se compară valorile indicatorilor înainte și după procedură. De asemenea au fost analizați indicatorii de rezultat funcțional cum ar fi scala modificată Rankin și indicele de activitate zilnică Barthel la intervalele stabilite de timp (externare, 1, 3, 6 luni). Evaluarea la 1

lună a fost efectuată prin invitarea pacienților la examinare, iar la luna 3 și 6 prin interviu telefonic. Au fost evaluate rata de deces, recurența și complicațiile specifice accidentului vascular cerebral.

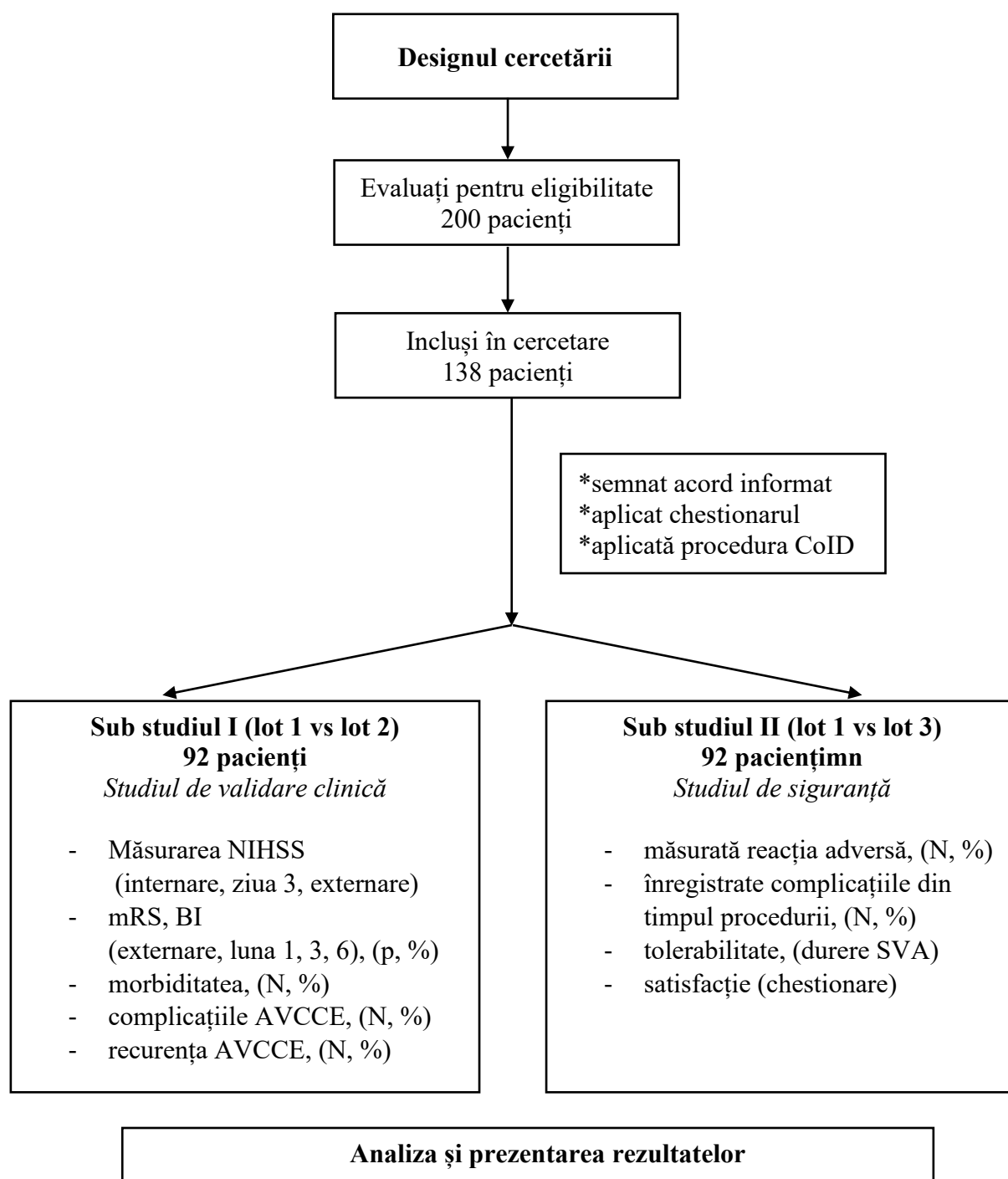


Fig. 2.2. Design-ul studiului

Legenda: *NIHSS* - scala NIHSS; *mRS* - scala Rankin modificată; *BI* - Barthel index; *N* - numărul, *AVCCE* - accident vascular cerebral ischemic cardioembolic; *SVA* – scala vizuală analogă; *p* – probabilitatea.

2. În cadrul celei de a doua etapă (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 (lot 1), versus subiecții fără accident vascular cerebral, dar cu factori de risc pentru cardioembolism care la fel au fost supuși procedurii de CoID. Au fost înregistrați și comparați indicatori de siguranță a procedurii (reacții adverse, complicații) și toleranță (nivelul de durere, gradul de satisfacție a subiectului). Tot în această etapă au fost efectuate analiza suplimentară a evoluției indicilor vitali (TAS, TAD, PS, SPO₂ timpul de dispariție a indicatorilor vitali) pentru a confirma corectitudinea aplicării procedurii de condiționare ischemică la distanță prin protocolul modificat și validat de echipa de cercetare. Reprezentarea grafică a designului de cercetare este prezentată în figura 2.2.

2.4. Metodele de cercetare

Studiul a fost inițiat în anul 2013 la IMSP Institutul de Neurologie și Neurochirurgie „Diomid Gherman”. La adresare în secția de internare pacienții erau supuși inițial examenului clinic neurologic, ulterior se efectua imagistica cerebrală prin CT cerebral pentru confirmarea diagnosticului și localizarea focarului ischemic. La etapa prespitalicească pacientului îi era efectuată ECG, astfel încât bolnavii cu fibrilație atrială erau depistați deja la această etapă. Severitatea accidentului vascular cerebral ischemic era evaluat după scala NIHSS deja în secția de internare. În secție pacientul urma să fie supus examinărilor de laborator și i se efectua ultrasonografia vaselor intra/extra-cerebrale (duplex). Pacienții eligibili pentru studiu erau informați despre studiu și invitați pentru a participa la acesta. La semnarea acordului informat, pacientul era ghidat de doctorand în timpul îndeplinirii chestionarului elaborat pentru studiu (Anexa 1).

Chestionarul a inclus: *codificarea pacientului, datele din pașaport; acuzele; istoricul maladiei; statusul somatic*, unde era identificată prezența factorilor de risc pentru AVC ischemic și pentru patologii cardiace cu risc de trombogeneză crescută și posibilă embolizare ulterioară cerebrală sau/și sistemică; *repartizarea factorilor majori și minori pentru cardioembolism; statusul neurologic și scalele neurologice*, pentru aprecierea gravității accidentului vascular cerebral și a deficitului neurologic, *examinările instrumentale și de laborator* complementare care au susținut diagnosticul de AVCCE; înregistrarea *complicațiilor* accidentului vascular cerebral; determinarea *profilaxiei* bolilor cerebrovasculare; *sistemul arterial cerebral afectat; protocolul de condiționare ischemică la distanță* adaptat tezei date, dar ținându-se cont de protocoalele internaționale, evaluarea pacientului în dinamică.

2.4.1. Metoda de repartizare a subiecților de cercetare în loturi.

Pacienții care se considerau eligibili pentru înrolare în cercetare erau informați despre cercetare și procedura de condiționare ischemică. Pacienților și rudelor li se prezentau informații orale și scrise despre toate riscurile și posibilele reacții adverse ale procedurii, se descriau în detalii protocolul de efectuare a procedurii, precum și despre posibilitatea de a refuza sau a se retrage la orice moment din cercetare fără repercusiuni asupra tratamentului de bază în instituțiile în care se tratau. După semnarea acordului informat și înrolarea pacienților în studiu repartizarea pacienților după loturi de cercetare se efectua manual de către doctorandă, *non randomizat*, fiecărui al doilea pacient cu accident vascular cerebral cardioembolic i se aplica procedura de CoID, deci 1 pacient se repartiza în lotul 1 iar următorul în lotul 2, în așa mod până la completarea loturilor de cercetare. A fost luată în considerație rata de 10% de lipsă a răspunsului sau de retragere din cercetare. Procedura de CoID a fost aplicată pentru toți pacienții din lotul 1 către ziua 3 de la debutul accidentului vascular cerebral conform protocolului aprobat și validat.

2.4.2. Scalele utilizate pentru evaluarea pacienților

Pacienții cu accident vascular cerebral în orice perioadă a bolii necesită monitorizare. Specialiștii din domeniu au contribuit la implementarea scalelor pentru evaluarea progresiei sau regresiei deficitului neurologic, acesta fiind un proces dinamic, care necesită o monitorizare clinică ,medicamentoasă și de recuperare neurologică continuă. Au fost folosite următoarele tipuri de scale, obiectivele cărora sunt prezentate în tabelul 2.1.

Tabelul 2.1. Tipurile și obiectivele scalelor folosite în cercetare

Recunoașterea AVC acut
Diagnosticul diferențial al AVC ischemic de AVC hemoragic
Diagnosticul diferențial al AVC cu alte boli și sindroame cerebrale
Diferențierea etiologiilor AVC ischemic
Aprecierea calitativă a AVC
Răspunsurile măsurate ale terapiei de reabilitare
Modul evoluției post-AVC
Rata calității vieții post AVC

Scala NIHSS (National Institute of Health Stroke Scale): a fost folosită de noi pentru a aprecia o gamă largă de deficite neurologice la pacientul cu AVC acut. Validitatea scalei nu necesită argumentări suplimentare (Tabelul A 2.1).

Indexul Barthel: a fost utilizat în cercetare pentru evaluarea pacienților în ceea ce privește gradul de dependență prin evaluarea performanței în activitățile de viață zilnică. Prin componentele sale se concentrează pe problemele motorii. IB este cel mai important și cel mai

comun instrument de a aprecia dependența pacienților cu AVC. Este acceptat internațional în practica neurologică și în studiile clinice (Tabelul A 2.2).

Scala Rankin modificată: evaluează handicapul și evoluția globală post-AVC. Are validitate bine determinată, având o relație strânsă cu alți indicatori de severitate a AVC, inclusiv cu NIHSS (Tabelul A 2.3).

2.4.3. Protocolul procedurii de Condiționare ischemică la distanță

Procedura de condiționare ischemică la distanță a fost patentată și înregistrată în anul 2010 în Statele Unite ale Americii, conform patentului US8911469B2 (fig. 2.3.) se recomandă de a executa procedura de condiționare ischemică la distanță în felul următor: se măsoară tensiunea arterială (TA) și se identifică cea mai mare TA sistolică.

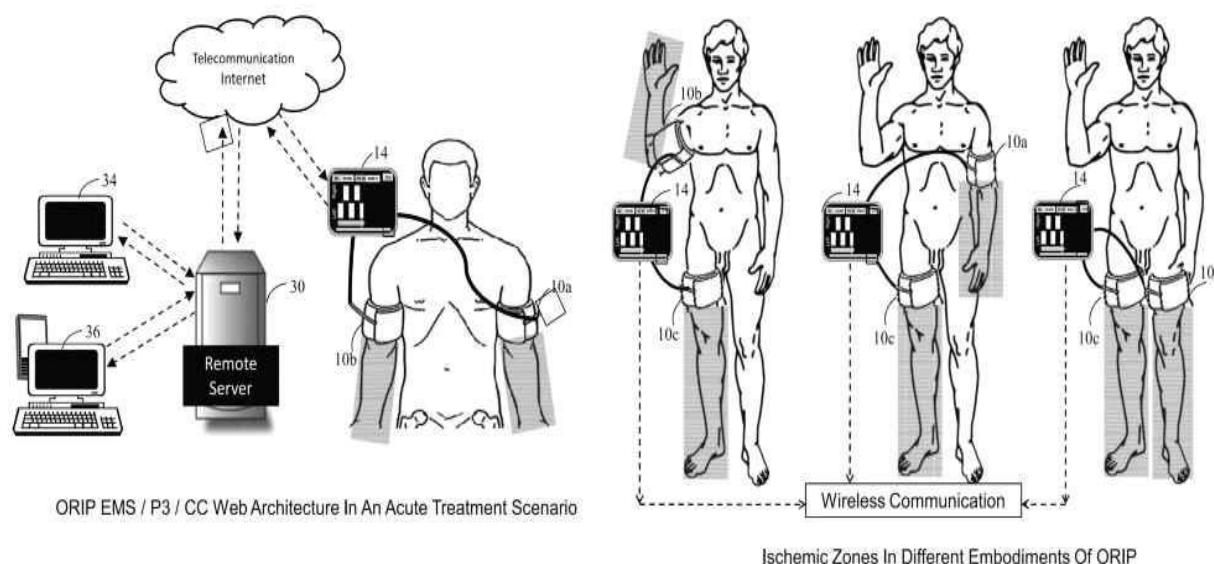


Fig. 2.3. Procedura de condiționare ischemică la distanță conform patentului US8911469B2

Pentru a iniția condiționarea ischemică la distanță, se aplică manșeta tensiometrului la membrul superior sau inferior și se umflă cu 10-30% mai mult decât cea mai mare TA sistolică înregistrată de la ambele mâini, dar nu mai mult decât 200-210 mmHg.

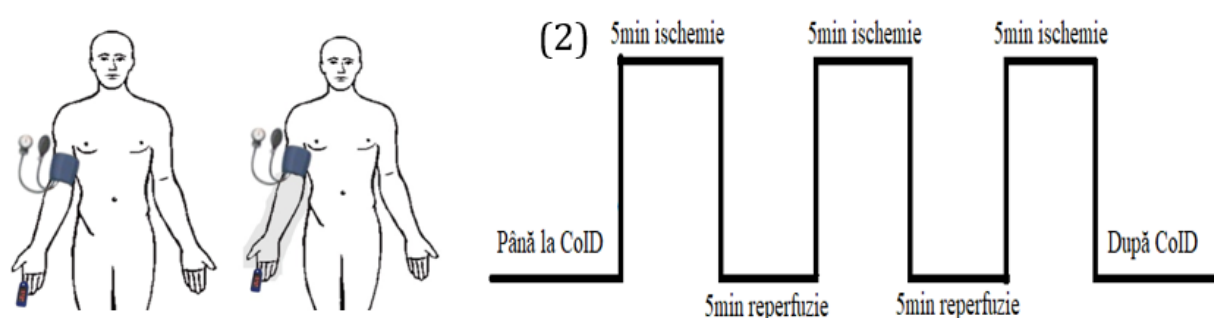


Fig. 2.4. Procedura de condiționare ischemică la distanță modificată de autori

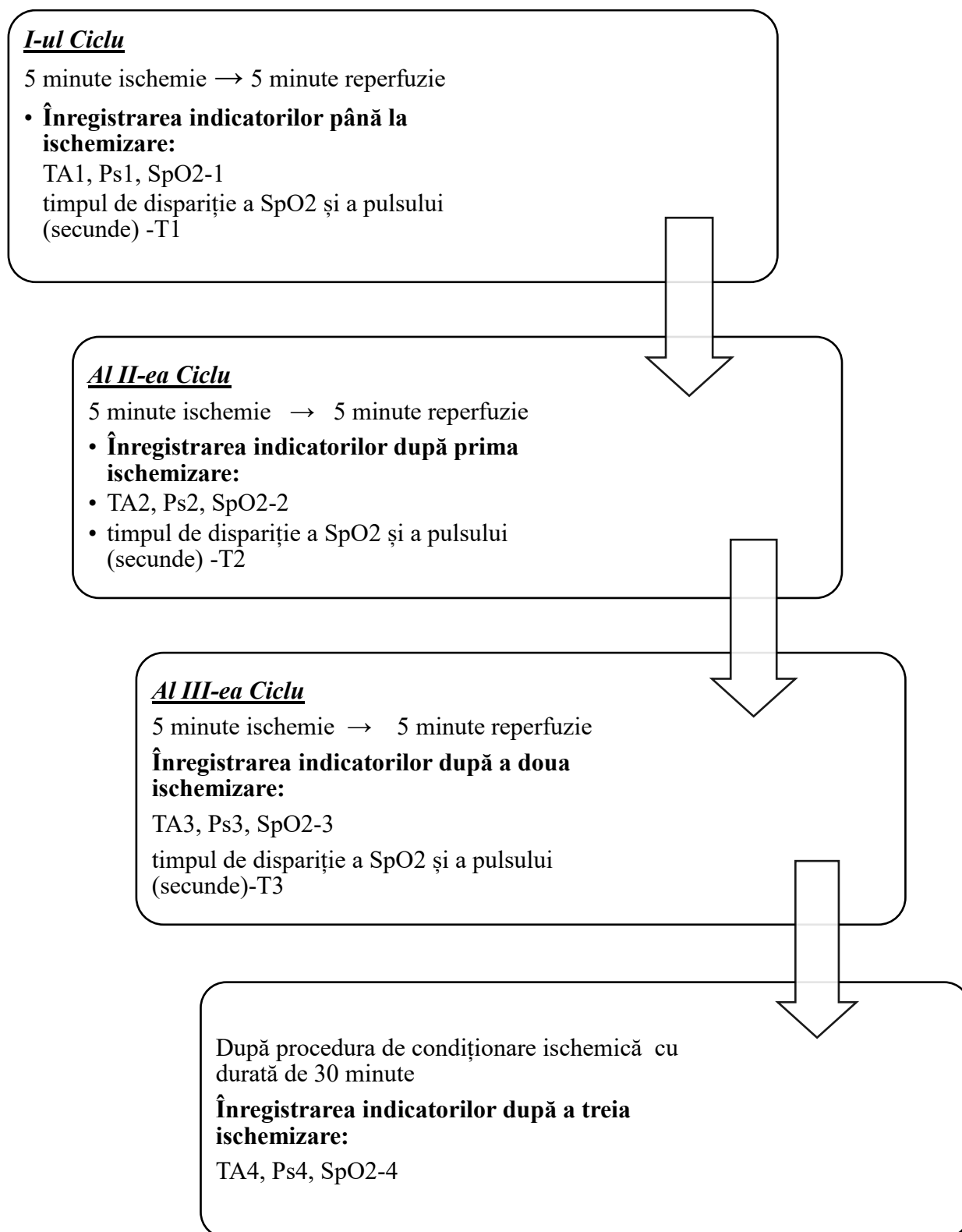


Fig. 2.5. Schema originală de efectuare a procedurii de condiționare ischemică la distanță din cercetarea noastră

În baza acestui model am reevaluat procedura și am perfecționat-o prin aplicarea pulsoximetrului la degetul 1 sau 2 la membrul superior unde era efectuată procedura (fig. 2.4). În studiul nostru, pentru efectuarea condiționării ischemice la distanță a fost folosit un aparat de măsurare a

tensiunii arteriale (tensiometru) cu certificat de autorizație. Manșeta tensiometrului s-a aplicat la nivelul membrului superior fără deficit motor, pentru a preîntâmpina riscul de tromboflebită și a păstra stimulii senzitivi, inclusiv pentru o complianță mai bună cu pacientul în timpul procedurii.

Conform recomandărilor din literatură era necesar de umflat manșeta tonometrului cu 10-30% mai mult decât TA arterială sistolică a pacientului supus procedurii, dar umflarea manșetei trebuie să fie până la 200-210 mmHg, pentru a se produce ischemia în membrul condiționat. În contextul dilemei privind umflarea manșetei tensiometrului, noi am adăugat o măsurare suplimentară pentru a evalua prezența ischemiei și anume pulsoximetria (fig. 2.4).

Procedura noastră de condiționare ischemică la distanță a constat în plasarea unui pulsoximetru la degetul unu sau doi de la mâna unde se efectua procedura. Prin această metodă, s-a obținut o monitorizare mai precisă a indicatorilor vitali, inclusiv pentru tensiunea arterială, puls și saturația cu oxigen. Această măsură întreprinsă a contribuit la siguranța și obiectivizarea evaluării ischemiei (figura 2.6).

Astfel procedura a constat din 3 cicluri de ischemie urmate de reperfuzie cu o durată a câte 5 minute fiecare (figura 2.5). În timpul procedurii pacientul se monitoriza continuu și se înregistra indicatorii pentru tensiune arterială și puls, inclusiv a timpului de dispariție a acestora din timpul de ischemie. După ce loturile de studiu au fost colectate și procedura a fost efectuată, datele înregistrate au fost analizate statistic (tabelul A4.6). Această modificare a fost validată și înregistrată în calitate de certificat de inovator (Anexa 5).

Totodată în timpul procedurii am observat modificări ale pulsului și a saturației cu oxigen în membrul, unde se efectua procedura de condiționare la distanță. De asemenea s-a observat că la prima ischemie la unii pacienți, manșeta tensiometrului necesita umflarea la valori tensionale mici (chiar și mai mici de 180 mmHg), pentru a se produce ischemia membrului, iar la al doilea sau al treilea ciclu de ischemie/reperfuzie, era necesară umflarea manșetei tensiometrului la valori mai mari, comparativ cu umflarea din primul ciclu, chiar și până la 220/230 mmHg pentru a fi instalată ischemia.

Un alt fenomen întâlnit în timpul procedurii de condiționare ischemică la distanță a fost oscilarea perioadelor de timp a dispariției pulsului și a saturației periferice în pofida umflării maxime a manșetei. Dacă la prima ischemie saturația și pulsul dispărea imediat sau în câteva secunde, atunci la al doilea ciclu și la al treilea ciclu pulsul și saturația dispărea peste un timp mai lung. Toate aceste observații au fost înregistrate conform unui protocol de documentare a indicatorilor de procedură, care au fost determinate către pulsoximetru: saturația cu O₂ și pulsul, inclusiv a TA și a timpului de dispariție a pulsului înainte de procedură și în timpul procedurii cu urmărirea modificărilor în dependență de ciclul condiționării ischemice la distanță. Iar valorile

obținute au fost introduse în protocolul de evaluare a pacienților (Anexa 1), ca mai apoi să fie efectuată analiza statistică în baza de date și înregistrarea rezultatelor obținute (tabelul A 4.6).

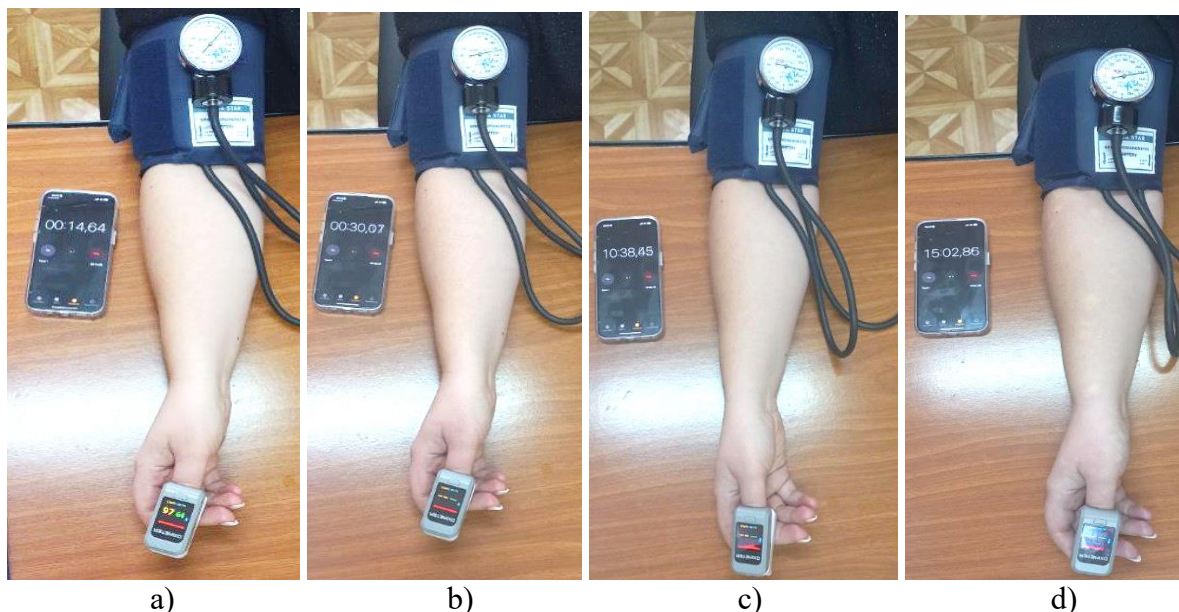


Fig. 2.6. Procedura de condiționare ischemică la distanță modificată

Legenda: Pacientă 39 ani din lotul 3 de studiu cu factori de risc pentru AVC cardioembolic precum prolaps de valvă mitrală gr. III și anevrism de sept interatrial. Tensiunea arterială până la procedură: 110/80 mmHg. Pulsul 60 b/min. Saturația cu O₂ 98 %. **a)** - Secunda 14,64; pulsul 64 b/min, saturația cu O₂ 97 %, presiunea în manșeta tensiometrului 190 mmHg. **b)** - Secunda 30,07; pulsul 0 b/min, saturația cu O₂ 0 %, presiunea în manșeta tensiometrului 205 mmHg. **c)** - Minuta 10, secunda 38,45; pulsul 0 b/min, saturația cu O₂ 0 %, presiunea în manșeta tensiometrului 205 mmHg. **d)** - Minuta 15, secunda 2,86; pulsul 0 b/min, saturația cu O₂ 0 %, presiunea în manșeta tensiometrului 220 mmHg.

În timpul procedurii subiecții erau rugați să aprecieze intensitatea durerii pe scala vizuală, de la 1 la 10 puncte, iar după procedură erau întrebați cât de tolerabilă a fost procedura (foarte tolerabilă, tolerabilă, neutri, deloc tolerabilă, intolerabilă) și satisfacția de la procedură (foarte satisfăcuți, satisfăcuți, neutru, deloc satisfăcuți și nesatisfăcuți). Răspunsurile subiecților erau notate în fișa de documentare alături de observațiile referitor la reacții adverse și complicațiile specifice procedurii, atât locale cât și generale, imediate sau la distanță.

2.4.4. Prelucrarea matematico-statistică a materialului

Procesarea matematico-statistică. Pentru obținerea rezultatelor cât mai exacte și veridice, toate informațiile au fost introduse în Excel. Ulterior informația a fost direcționată pentru prelucrare statistică în programul *Epi Info*, obținând o analiză statistică performantă prin utilizarea unei librării vaste de algoritmi. Pentru prima etapă au fost validate chestionarele și fișele statistice, a fost rulată evaluarea calității datelor introduse în baza de date și verificarea normalității distribuției pentru a decide tipul de analiză statistică care va fi utilizat.

Testul Kolmogorov–Smirnov a fost utilizat pentru a testa normalitatea de distribuție a datelor. Datele au fost exprimate prin media aritmetică (M) și deviația standard (DS). Compararea variabilelor categoriale între loturile de studiu a fost efectuată cu ajutorul testului *chi-square*. Testul Mann Whitney-U (pentru distribuția non-normală a datelor) a fost folosit pentru a compara variabilele continue între două loturi de studiu, unde $p < 0,05$ a fost considerat statistic semnificativ.

Standard Deviation (deviația/abaterea-standard, DS) a fost folosită în calitate de măsură a dispersiei valorilor variabilei calculate, ultima fiind considerată valoare mijlocie. Deviația standard reprezintă distanță dintre un punct dat și medie.

Intervalul de încredere (IC), "Confidence interval, CI" a fost acel interval valoric, care a fost determinat cu ajutorul erorii standard (ES) și în care s-a estimat a se afla media absolută.

Testul χ^2 chi pătrat (Pearson test) l-am utilizat pentru a măsura potrivirea datelor categoriale și un model multinomial care a prognozat frecvența relativă a rezultatelor din fiecare categorie posibilă. Numărul de rezultate a fost cu mici abateri pentru valoarea așteptată anterior, ceea ce a determinat că modelul a fost corect.

Testul parametric t independent, echivalent testului Mann-Whitney U, a fost o probă neparametrică foarte puternică. A fost ales pentru studiul nostru deoarece se poate utiliza și la eșantioane mici, și la eșantioane mari. Are nevoie doar de măsurători de tip rang sau când nu se îndeplinesc condițiile de aplicare a testului t independent. În cadrul studiului a fost utilizat și testul t pentru variabile perechi pentru a analiza cum s-a modificat scala NIHSS la pacienții din lotul 1 înainte și după procedura de condiționare ischemică.

Testul ANOVA a fost folosit cu scop de a analiza variabile continue. Tehnicile de comparație multiplă cu ajutorul testului ANOVA, ne-a permis respingerea ipotezei nule, prin respingerea ipotezei de egalitate a mediilor. Testul ANCOVA a permis ajustarea la covariabile care ar putea influența rezultatele obținute. Pentru comparații multiple a fost utilizată ajustarea după Bonferoni.

2.5. Sinteza capitolului 2

Capitolul 2 a fost dedicat descrierii metodologiei studiului. Au fost prezentate datele generale ale cercetării prin prisma examenului clinic, complementar, analiza logică și statistică. Metodologia de cercetare a inclus un studiu caz control pe 138 subiecți, efectuat în 2 etape. Toți subiecții din cercetare au fost repartizați în 3 loturi: lot 1 – pacienți cu accident vascular cerebral ischemic cardioembolic care au fost supuși procedurii de condiționare ischemică la distanță, lot 2 – pacienți cu accident vascular cerebral ischemic cardioembolic care nu au primit procedura de

condiționare ischemică la distanță și lot 3 – subiecți fără accident vascular acut dar cu factori de risc cardioembolic care au beneficiat de procedura de condiționare ischemică la distanță. Cercetarea a fost realizată în două etape (sub - studii). Obiectivul primei etape a fost evaluarea eficienței clinice a procedurii CoID (studiu de validare clinică). Pentru îndeplinirea obiectivului stabilit au fost comparați pacienții din lot 1 versus lot 2 și analizați indicatorii de rezultat clinic (scala NIHSS, rata de mortalitate, complicații ale AVC și recurența AVC) la intervale prestabilite de timp și indicatori de rezultat funcțional (scala mRS și indexul Barthel). Obiectivul etapei 2 a fost analiza siguranței și tolerabilității procedurii. Au fost evaluați indicatori de siguranță (rata de reacții adverse locale și sistemice, rata de complicație relaționate procedurii) și indicatori de tolerabilitate (durerea evaluată pe scala vizuală și gradul de satisfacție a pacientului). Selectarea subiecților pentru procedură a fost non randomizată după algoritm manual: fiecare al doilea pacient inclus în studiu. Procedura de condiționare ischemică la distanță a fost efectuată conform protocolului ajustat, validat de comitetul etic și implementat de doctorandă în baza celui internațional. Toate variabilele de rezultat au fost documentate corespunzător programului stabilit. Indicatorii obținuți au fost analizați în conformitate tipului nostru de studiu.

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

Procedura de condiționare ischemică la distanță a fost studiată la pacienții cu accident vascular cerebral ischemic, atac ischemic tranzitoriu și hemoragie intracerebrală, cu rezultate finale diferite, mai puțin, însă, la cei cu accident vascular cerebral cardioembolic [41]. Cercetarea noastră încearcă să evalueze eficiența clinică a procedurii de condiționare ischemică la distanță la pacienții cu accident vascular cerebral ischemic cardioembolic pentru a determina posibilul beneficiu pentru această categorie de pacienți.

Pentru a realiza acest obiectiv a fost efectuat un sub – studiu de validare clinică a procedurii, de tip caz – control care a inclus 92 subiecți cu și fără accident vascular cerebral cardioembolic (lot 1 vs. lot 2). La unii din pacienți a fost aplicată procedura de condiționare ischemică și au fost comparate rezultatele obținute cu cei la care această procedură nu a fost aplicată. Au fost comparate variabilele clinice de efect imediat (scala NIHSS) și la distanță (mRS, Barthel index) 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, recurență și complicațiile asociate accidentului vascular cerebral în loturile de cercetare.

3.1. Date generale ale grupului de studiu

Caracteristicile generale a subiecților înrolați în studiu sunt prezentate în tabelele 4.1 și 4.2 din Anexa 4.

Au fost înrolați în studiu 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%, disfagia – 37% și cefaleea – 23.2%. Au prezentat hipertensiune arterială 93.5% dintre subiecții din cercetare, fibrilație atrială – 88.4%, dislipidemie – 63% și diabet zaharat – 30.4%. Utilizau profilaxia primară doar 9.4%, secundară – 54.3% iar profilaxie terțiară – 49.3% (tabelul A 4.2). Aceste constatări epidemiologice coincid cu datele din literatură [183–185].

3.2. Analiza eficienței clinice a procedurii de condiționare ischemică la distanță

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

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

Pacienții cu accident vascular cerebral ischemic cardioembolic au fost stratificați în 2 loturi a câte 46 pacienți. Lotul 1 a fost supus procedurii de condiționare ischemică la distanță iar lotul 2 nu a primit această procedură. Vârsta medie a lotului general a fost de 68.92 ± 9.93 ani, dintre care 51.1% bărbați și 48.9% femei. Simptomele clinice cele mai frecvente au fost: deficitul motor – 80.4%, deficitul senzitiv – 79.3%, pareza de mușchi mimici – 76.1%, disfagia – 55.4%, neglektul – 23.9% și sindromul 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 avea caracter persistent. Au prezentat diabet zaharat 27.2% pacienți, dislipidemie – 59.8% pacienți. Accidentul vascular cerebral ischemic cardioembolic a fost în calitate de eveniment primar pentru 70.7% de pacienți. Au întreprins măsuri de profilaxie primară 6.5% din tot lotul de pacienți cu accident vascular cerebral ischemic cardioembolic, profilaxie secundară – 38% și 73.9% au beneficiat de profilaxie terțiară (tabelul A 4.1).

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 au fost mai frecvent fumători (lot 1 vs. lot 2, 28.3% vs. 10.9%, $df=1$, $p = 0.033$). Pacienții din lotul 2 au respectat mai frecvent profilaxia 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 cerebral 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 ne-a permis să concluzionăm faptul că aceste grupe au fost omogene și au putut fi comparate.

Deci, caracteristica generală a grupelor de cercetare a arătat că pacienții din lotul 1 (AVCCE + CoID) care au fost supuși procedurii de condiționare ischemică la distanță au fost mai tineri, mai puțin au beneficiat de studii, fumători, numeric au fost mai mulți, mai rar au administrat profilaxie secundară și mai frecvent au prezentat accident vascular cerebral recurent comparativ cu lotul 2 (AVCCE - CoID), care au fost mai în vârstă, cu studii superioare în rată crescută, cu sindrom vestibular clinic și neurologic mai frecvent, cu diabet zaharat. La ei accidentul vascular cerebral a fost mai frecvent primar, acest lucru posibil determinat de faptul că au respectat mai frecvent profilaxia secundară.

Pacienții din lotul 1 au supuși de procedurii de condiționare ischemică și monitorizare imediată cu ajutorul scalei NIHSS, indicilor de mortalitate, înregistrarea complicațiilor apărute, iar rezultatele monitorizării la distanță au fost apreciate cu ajutorul scalei mRS, indicelui Barthel, de recurență a accidentului vascular cerebral și mortalității la termenele de 1 lună, 3 luni și 6 luni.

Analiza severității accidentului vascular ischemic cardioembolic.

Scala NIHSS a fost aplicată 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 puncte în lotul 1 și 10.50 ± 5.49 puncte 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, valoarea lui p constituind 0,78 (Tabelul A 4.3).

Deși la internare gradul de severitate al accidentului vascular cerebral prezenta o diferență statistic semnificativă ($p=0,49$) între lotul 1 și lotul 2, în lotul 1 de studiu, unde pacienții au fost supuși procedurii de condiționare ischemică la distanță, aceștia aveau un grad de severitate al accidentului vascular cerebral mai accentuat comparativ cu lotul 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, demonstrând reducerea gradului de deficit neurologic al pacienților din ambele grupe. Nu au fost determinate diferențe statistic semnificative între grupe în intervalele de timp stabilite (ziua 3 și externare), iar valoarea lui p a constituit 0,70 la ziua a 3-a și respectiv 0,78 la externare (Tabelul A 4.3).

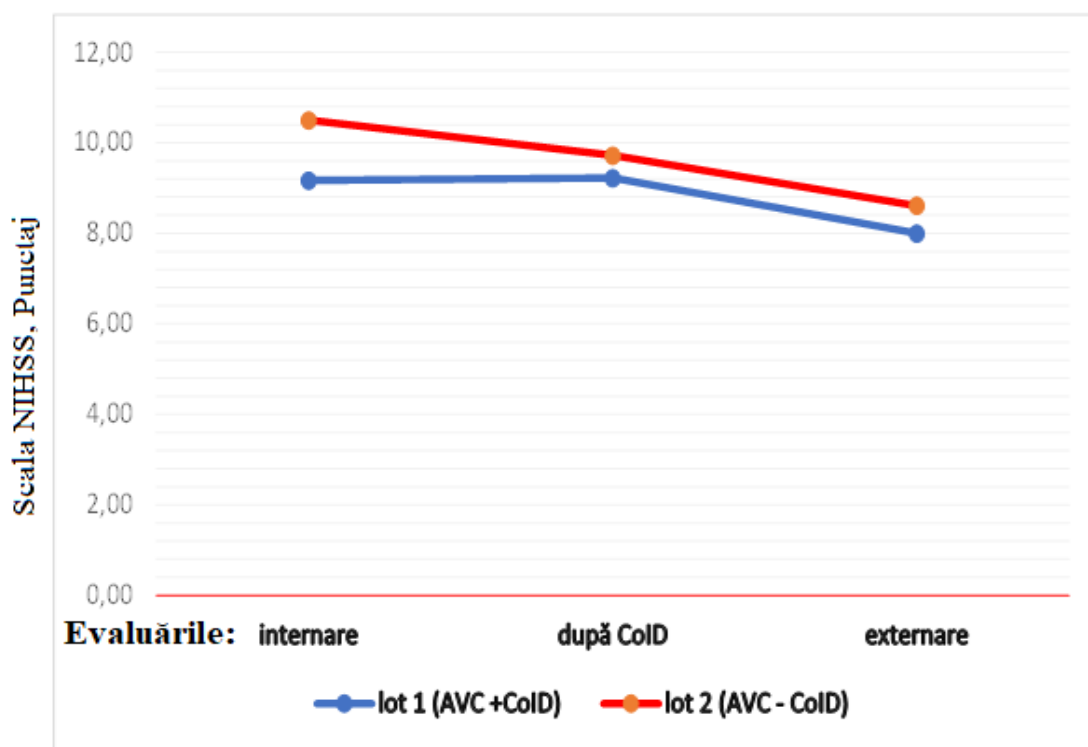


Fig. 3.1. Evoluția punctajului scalei NIHSS la pacienții lotului 1 și 2

Legenda: *NIHSS* - scala NIHSS; *CoID* - condiționarea ischemică la distanță; *AVC+CoID* - pacienții din lotul 1, care au suportat accident vascular cerebral ischemic cardioembolic și care au primit procedura de condiționare ischemică la distanță; *AVC-CoID* - pacienții din lotul 2, care au suportat accident vascular cerebral ischemic cardioembolic și care nu au primit procedura de condiționare ischemică la distanță.

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 valorilor 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 3.1. Analiza valorilor scalei NIHSS înainte și după procedura de CoID în lotul 1.

Perechile		Diferențele între perechi					T	Df	p
		Media Diferenței	Deviația standard	Media erorii standard	95% Intervalul de confidență al diferențelor				
					Limita de jos	Limita de sus			
Perechea 1	NIHSS_1 NIHSS_2	0,293	2,231	0,233	-0,169	0,756	1,262	91	0,210
Perechea 2	NIHSS_1 NIHSS_3	1,152	1,994	0,208	0,739	1,565	5,542	91	0,000
Perechea 3	NIHSS_2 NIHSS_3	0,859	1,509	0,157	0,546	1,171	5,459	91	0,000

După cum se observă din tabel, cea mai mare diferență a fost între scala NIHSS la internare și cea de la externare (MD 1.152 $\pm$ 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.

Conform valorilor scalei NIHSS severitatea accidentului vascular cerebral ischemic a fost împărțită în categorii: AVC minor (0 – 4 p), moderat (5 – 15 p), moderat – sever (16 – 20 p) 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 statistic semnificative între grupe (figura 3.2).

Din această figură se poate observa că ponderea cea mai mare a pacienților din loturile de studiu 1 și 2, în ceea ce privește gravitatea accidentului vascular cerebral cardioembolic, o reprezintă accidentul vascular cerebral ischemic cardioembolic moderat (scala NIHSS 5 – 15 p), în ambele loturi de cercetare.

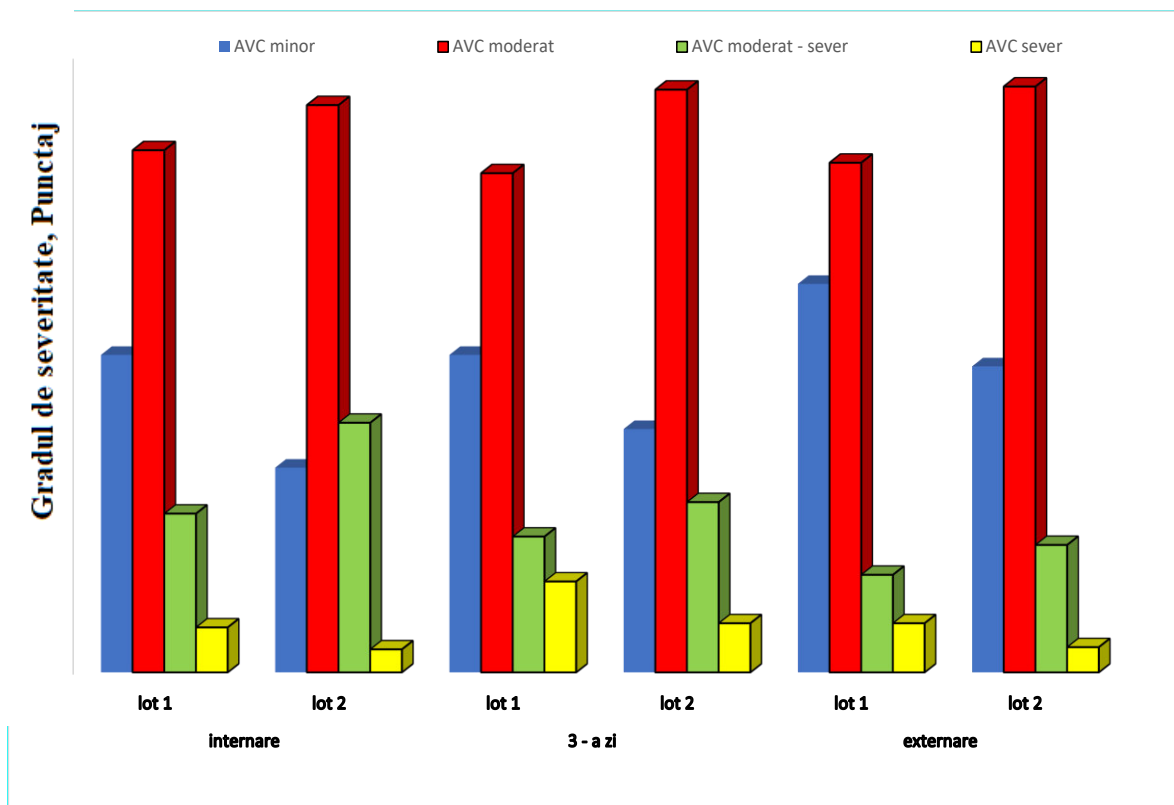


Fig. 3.2. Gradul de severitate a accidentului vascular cerebral în loturile de cercetare la intervalele de timp stabilite.

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

După cum se vede din tabelul 3.2 în lotul 1 este o diferență statistic semnificativă între categoriile de severitate a accidentului vascular cerebral ischemic cardioembolic la internare comparativ valorile de la externare și la ziua 3 (după procedura de condiționare ischemică la distanță), comparativ cu externarea. În lotul 2 a fost observată o diferență statistic semnificativă dintre categoriile de severitate a accidentului vascular cerebral ischemic cardioembolic la internare comparativ cu externarea, dar nu cu ziua 3, deoarece acest lot nu a fost supus procedurii de condiționare ischemică la distanță.

Deci, analiza severității accidentului vascular cerebral atât pentru valorile medii cât și categoriile comparate între lotul 1 și lotul 2 la intervale stabilite de timp (internare, ziua 3, externare) nu prezintă diferențe statistic semnificative între loturi. Analiza evoluției valorilor medii ale scalei NIHSS înainte și după procedura de condiționare ischemică a prezentat diferențe statistic semnificative pentru lotul de cercetare. Astfel, valorile lui p în lotul 1 de studiu, unde a fost prezentă o diferență statistic semnificativă, au fost următoarele: internare vs ziua 3 - 0,334; internare vs externare - 0,034; ziua 3 vs externare - 0,025 (tabelul 3.2). Analiza evoluției categoriilor de severitate ale accidentului vascular cerebral ischemic cardioembolic (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, ($p = 0,00$).

Cu toate acestea, rolul exact al procedurii în această diferențiere nu ne este încă pe deplin clar. Este posibil ca și alți factori să contribuie la valoarea scalei NIHSS la externare, cum ar fi: 1. *Tratamentul medical administrat*: medicamentele și alte intervenții terapeutice pot influența recuperarea pacientului; 2. *Reabilitarea și fizioterapia*: programele de reabilitare pot avea un impact semnificativ asupra recuperării funcționale; *starea generală de sănătate a pacientului*: Comorbiditățile și starea fizică generală pot afecta rezultatele; 3. *Factori psihosociali*: suportul familial și motivația pacientului pot juca un rol important în recuperare; 4. *Variabilitatea individuală*: răspunsul individual la tratament și proceduri poate varia considerabil.

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 folosite de noi în recuperarea pacienților cu AVC ischemic cardioembolic.

Analiza complicațiilor atribuite accidentului vascular cerebral

Complicațiile apărute imediat în faza acută a accidentului vascular cerebral ischemic cardioembolic au fost unul dintre indicatorii de rezultat analizați în loturile de cercetare. Rezultatele acestei analize sunt prezentate în tabelul 3.3.

Analizând complicațiile (tabelul 3.3) 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 se prezentau cu accident vascular cerebral ischemic cardioembolic repetat 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 informații importante pentru a afirma că procedura de condiționare ischemică la distanță este validă clinic și poate fi utilizată în practica clinică la pacienții cu accident vascular cerebral ischemic cardioembolic.

Tabelul 3.3. Analiza complicațiilor relaționate ale AVC la pacienții din loturile 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

În așa mod diferență statistic semnificativă după rata de complicații specifice între pacienții cu accident vascular cerebral ischemic cardioembolic care au beneficiat de procedura de condiționare ischemică la distanță și cei care nu au beneficiat de această procedură, nu a fost

determinată, ceea ce ne sugerează că procedura este validă clinic și poate fi utilizată în managementul acestor pacienți.

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

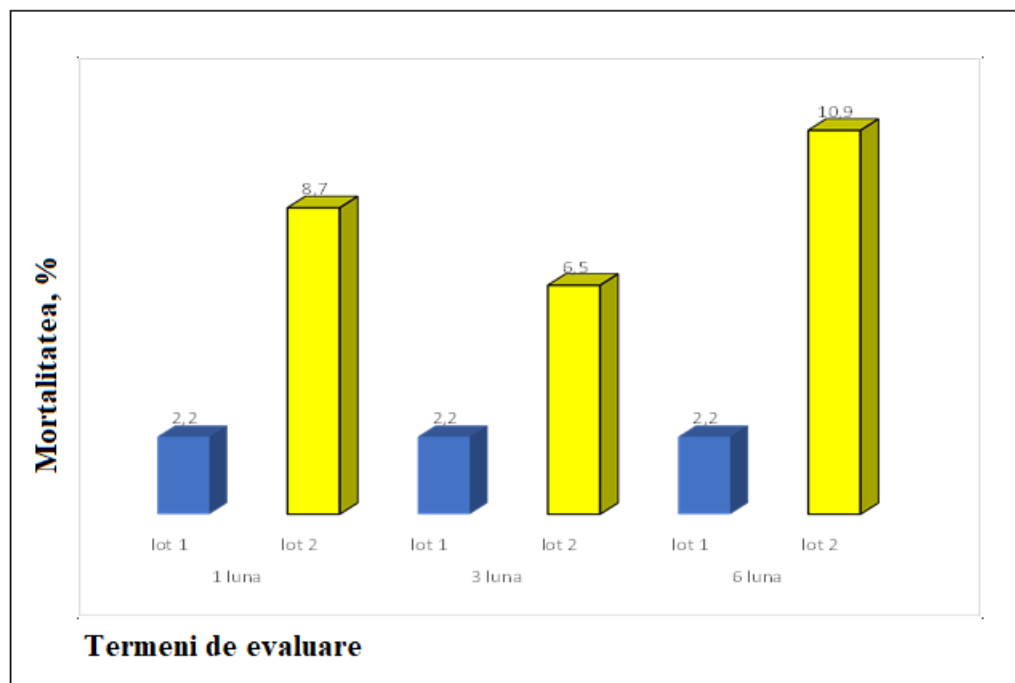


Fig. 3.3. Mortalitatea în loturile de cercetare la intervalele stabilite de timp.

Pacienții au fost evaluați în acest aspect la externare, 1 lună 3 și 6 luni după externare. În intervalele respective 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).

Mortalitatea totală în loturile de cercetare a fost 6.5% (3pacienți) lot 1 vs. 26.1% (12pacienți) lot 2, $df = 1$, $p=0.022$.

Recurența AVC a fost 10.9 % (5pacienți) lot 1 vs. 6.5% (3ppacienți) lot 2, $df=1$, $p=0.774$, fără diferențe statistic semnificative între grupe.

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 (tabelul A 4.2).

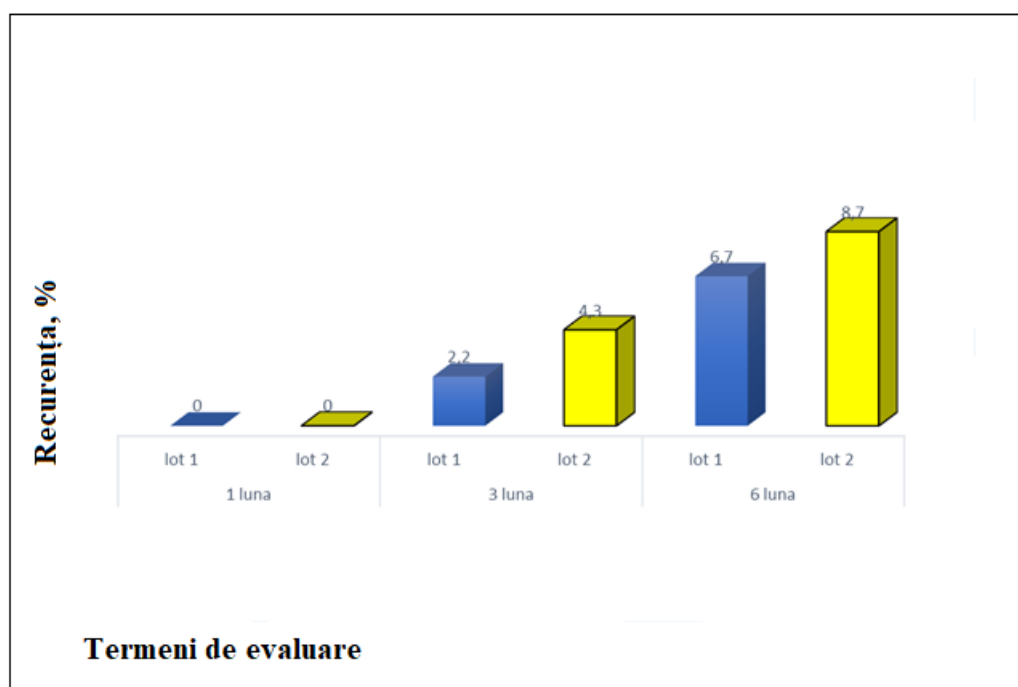


Fig. 3.4. Recurența AVC în loturile de cercetare în perioadele de timp stabilite

Valorile medii prezentate de loturile de cercetare la externare au fost 3.30 ± 1.42 lot 1 vs. lot 2 4.00 ± 1.41 , $p=0.021$, la termenul de o luna gradul de dizabilitate al pacienților din loturile cercetate a constituit 3.41 ± 1.46 lot 1 vs. lot 2, 3.07 ± 1.66 , $p>0.05$, respectiv la termenul de 3 luni gradul de dizabilitate în loturile de studiu a fost 3.24 ± 1.46 lot 1 vs. lot 2, 3.39 ± 1.85 , $p>0.05$ și la termenul de 6 luni a fost 3.29 ± 1.52 lot 1 vs. lot. 2, 3.11 ± 1.98 , $p>0.05$ (fig. 3.5).

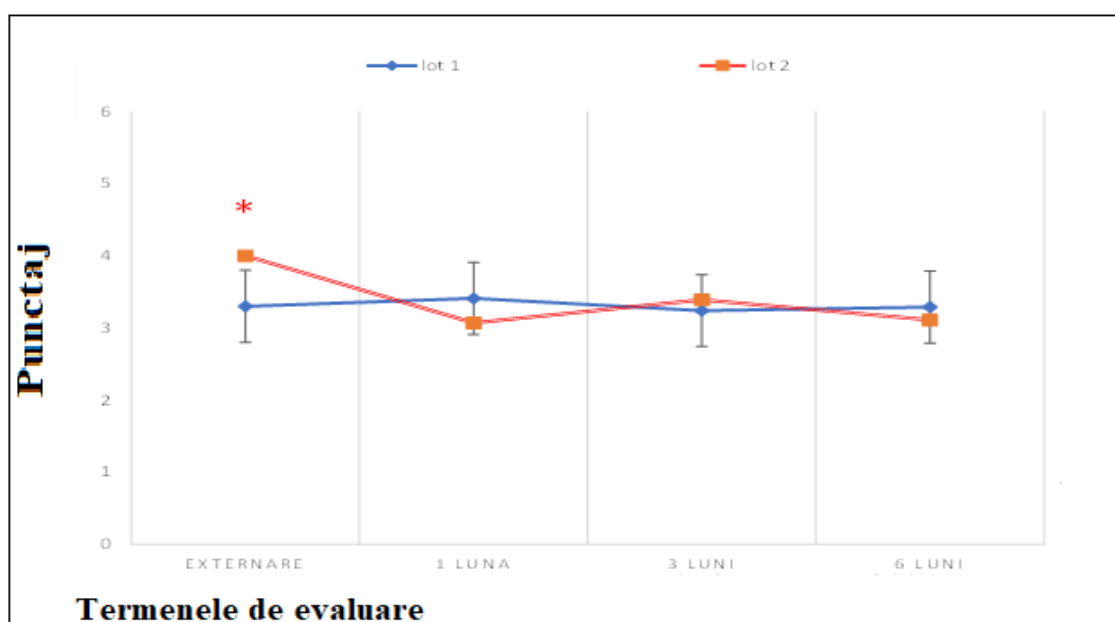


Fig. 3.5. Evoluția mediilor scalei modificate Rankin în loturile de cercetare la intervalele stabilite de timp

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, însă fără diferențe statistic semnificative la externare (fig. 3.6).

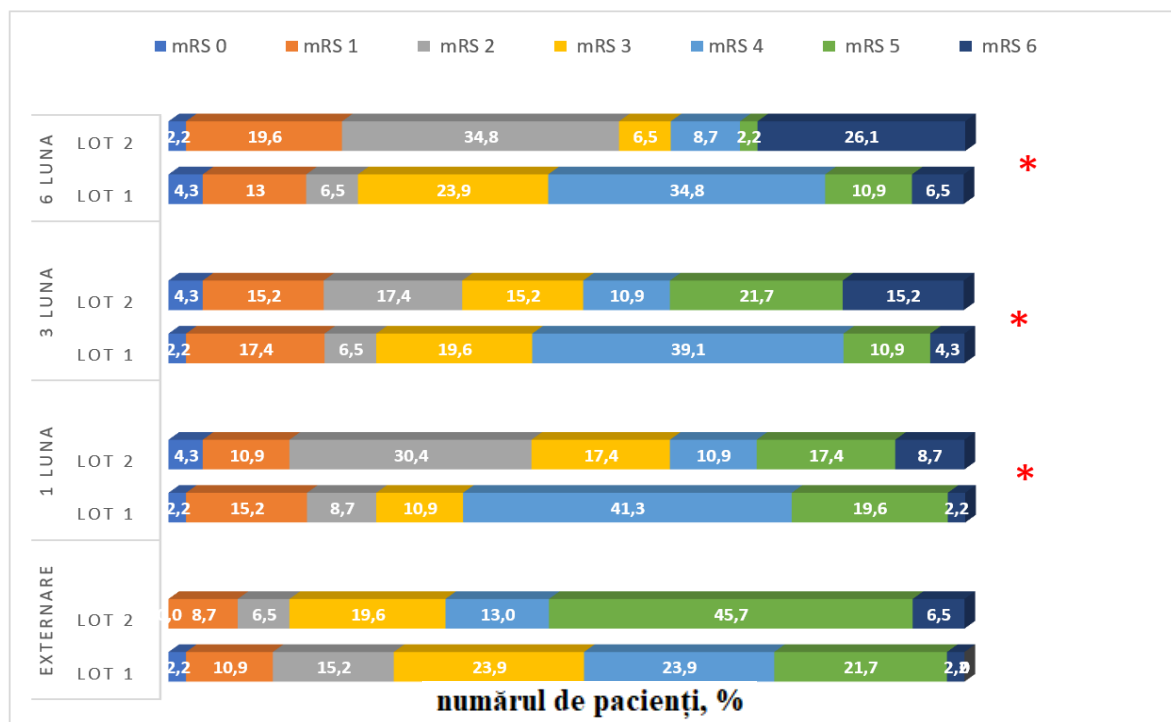


Fig. 3.6. Scala modificată Rankin în loturile de cercetare la intervalele stabilite de timp

Valorile scalei modificate Rankin au fost stratificate după gradul de dizabilitate: ușoară (0, 1, 2 puncte), medie (3,4 puncte) și severă (5 puncte) 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 figură 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 se menține 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 ($p=0,0001$). Nu putem cu certitudine să declarăm că această diferență este determinată de procedura de condiționare ischemică la distanță sau poate în combinație cu alți factori cum ar fi localizarea și severitatea accidentului vascular, complicațiile survenite, recurența evenimentelor cardiovasculare și gradul individual de reabilitare a funcțiilor pierdute.

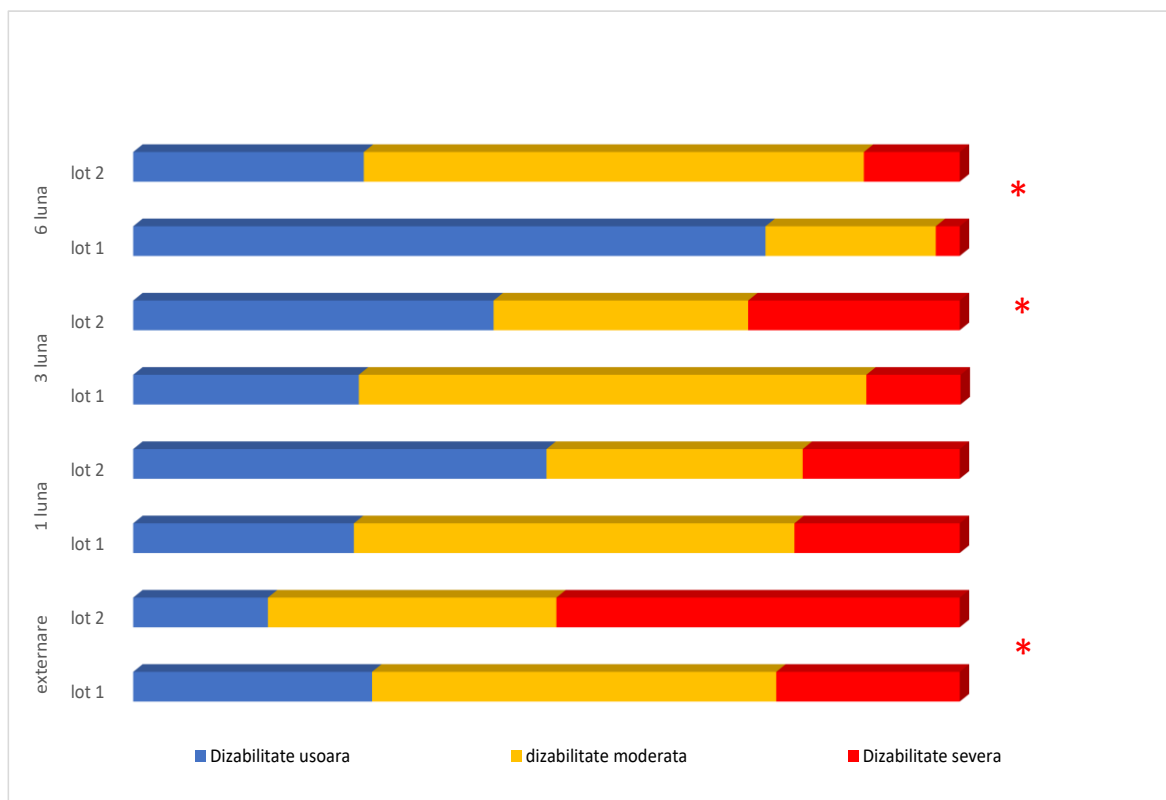


Fig. 3.7. Repartizarea gradului de dizabilitate între loturile de cercetare la intervalele stabilite de timp.

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

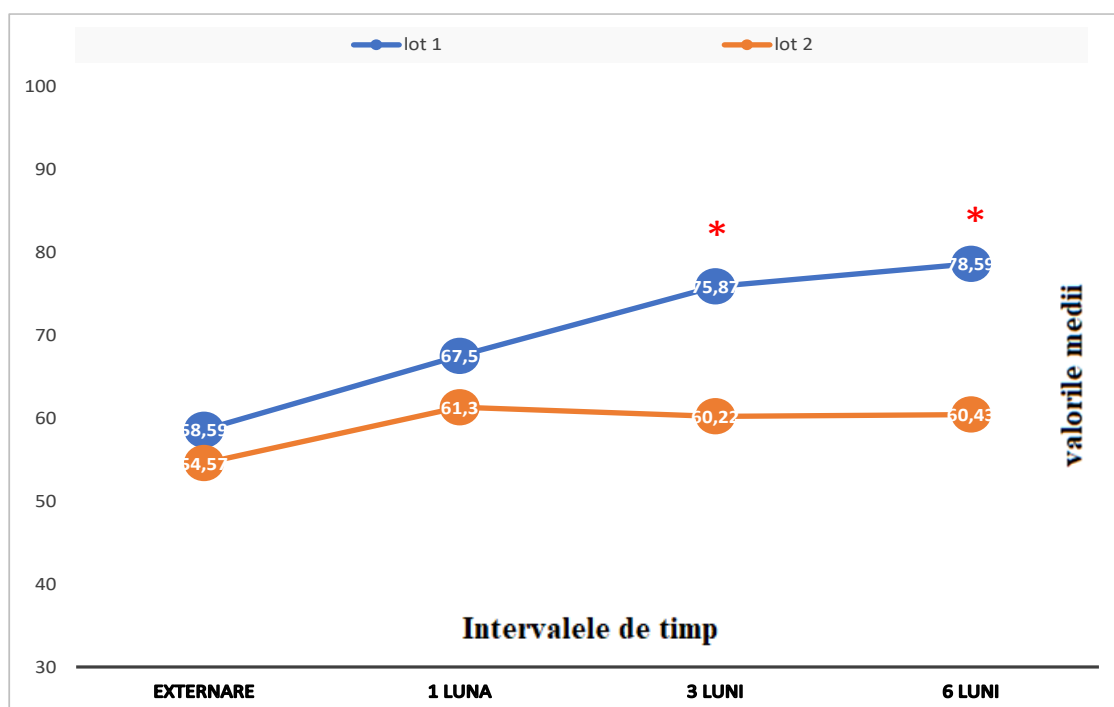


Fig. 3.8. Repartizarea valorilor medii ale scorului Barthel în loturile de cercetare la intervalele stabilite de timp.

Gradul de dependență a fost măsurat cu ajutorul indexului Barthel 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 dependenți de motivația pacientului, familie și îngrijitori, comorbiditățile medicale și psihoemoționale, tratamentele administrate și mediul ambiant (adaptarea individuală pentru nevoile persoanei). Acest indicator nu este unul direct prin care ar putea fi măsurată eficiența clinică a procedurii de condiționare ischemică la distanță, dar oricum reflectă starea pacientului cu dizabilitate pe viitor luându-se în considerație contribuția condiționării ischemice la distanță pentru profilaxia secundară.

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

Conform figurei 3.9 reiese că către termenii lunilor 3 și 6 diferențele dintre indexul Barthel în loturile de cercetare devin statistic semnificative ($p = 0,006$ vs $p = 0,007$).

Conform punctajului acumulat pacienții au fost departajați în categorii: dependență ușoară (61 – 100 puncte), moderată (40 – 60 puncte) și dependență severă (< 40 puncte). Aceste categorii au fost comparate între grupele de cercetare la intervalele stabilite de timp (fig. 3.8, fig. 3.9).

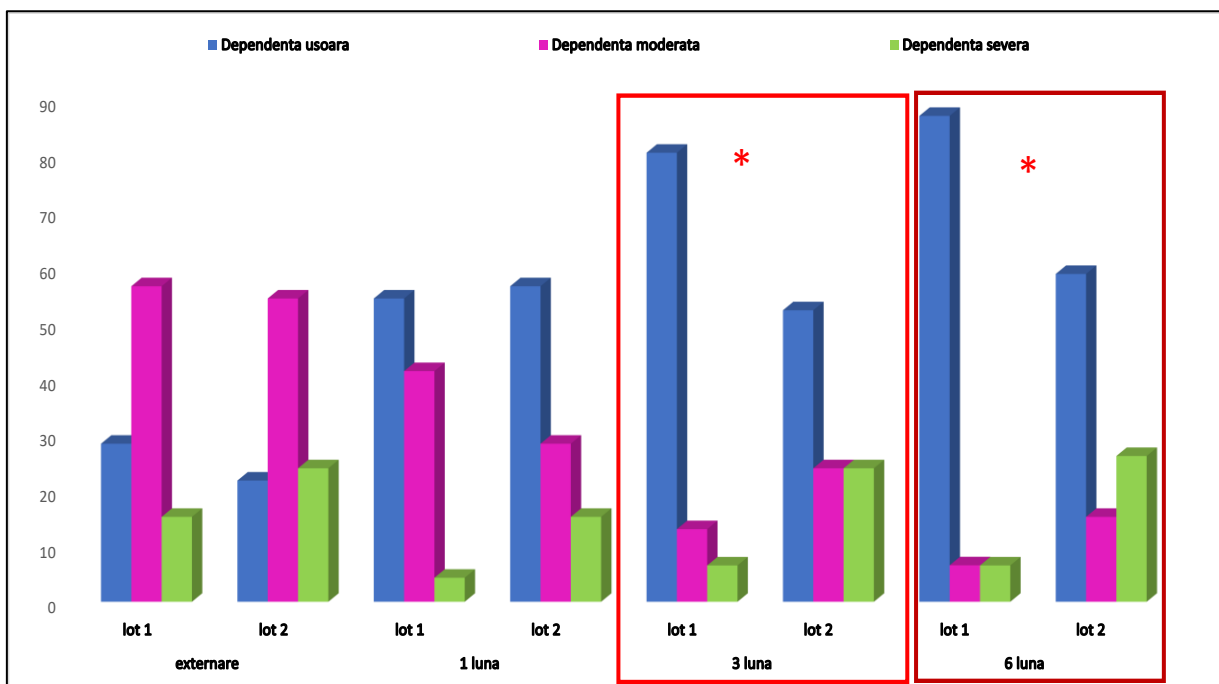


Fig. 3.9. Comparația gradului de dependență în loturile de cercetare la intervalele stabilite de timp.

Deci, analiza eficienței procedurii de condiționare ischemică la pacienții cu accident vascular cerebral ischemic cardioembolic a fost efectuată cu ajutorul indicatorilor de rezultat imediat și a indicatorilor funcționali. Mecanismele patofiziologice induse de procedura de condiționare ischemică la distanță nu sunt complet elucidate și biomarkeri specifici clar delimitați, încă nu există. Marea majoritate a studiilor au utilizat în calitate de indicatori de rezultat modificarea scalei Rankin, care poate fi utilizată în calitate de indicator indirect, fiind influențată și de alți factori. Analiza severității accidentului vascular cerebral între loturile de cercetare nu a prezentat diferențe statistic semnificative la internare, ziua 3 și la 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 cerebral, mortalitatea și recurența 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, având mari perspective de a ameliora evoluția bolii în fiecare caz concret.

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

3.3. Sinteza capitolului 3

În capitolul 3 sunt prezentate rezultatele analizei eficienței clinice a procedurii de condiționare ischemică la distanță la pacienții cu accident vascular cerebral ischemic cardioembolic. Pentru a îndeplini acest obiectiv au fost analizate scala NIHSS la internare, ziua 3 și la externare și scalele de rezultat funcțional (mRS, Barthel) la externare, 1, 3 și 6 luni. Au fost comparate frecvența complicațiilor relaționate accidentului vascular, rata de mortalitate și recurența accidentului vascular cerebral ischemic cardioembolic.

De asemenea au fost efectuate analiza seriilor temporale, atunci când valorile indicatorilor măsurați au fost analizate înainte și după procedura de condiționare ischemică la distanță la pacienții cu accidentul vascular cerebral ischemic cardioembolic.

Analiza rezultatelor studiului nostru arată că nu s-au observat diferențe semnificative în scorurile NIHSS la internare între grupurile de pacienți. De asemenea, nu au existat diferențe semnificative în scorurile mRS sau indicele Barthel. Aceasta sugerează că grupurile sunt au fost omogene și au putut fi comparate.

În plus, analiza evoluției valorilor medii ale scalei NIHSS înainte și după procedura de condiționare ischemică a arătat diferențe semnificative în lotul de cercetare.

Nu s-au observat diferențe semnificative în rata de complicații specifice ale accidentului vascular cerebral cardioembolic între pacienții care au beneficiat de procedura de condiționare ischemică la distanță și cei care nu au beneficiat de ea.

Astfel, procedura poate să fie validată clinic și utilizată la pacienții cu accident vascular cerebral ischemic cardioembolic, conform protocolului elaborat de noi.

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 datele de siguranță și tolerabilitate pacienții au fost chestionați și observați, iar pentru impactul asupra indicatorilor vitali au fost monitorizați.

4.1. Caracteristica lotului de cercetare.

În acest sub - studiu au fost incluși 92 subiecți cu și fără accident vascular cerebral ischemic cardioembolic care au fost supuși de procedurii 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. Din simptomele clinice cel mai frecvent au prezentat cefalee (20.7%) și sindrom vestibular (14.1%). Marea majoritate a simptomelor prezentate în lotul general au fost din contul pacienților din lotul 1 cu accident vascular cerebral.

Factorii de risc cardiovasculari în ordinea frecvenței s-au repartizat în felul următor: 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 (tabel A 4.4).

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: roșeața tegumentelor (33.7%), peteșii (19.6%), paretezii (33.7%) și edem al tegumentelor membrului supus condiționării (17.4%). Posibilele reacții generale relaționate procedurii prezentate de subiecții au fost: cefaleea (17.4%), amețeala (13%) și greața (10.9%) dar relația cauzală directă a fost greu de stabilit. 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 (figura 4.1).

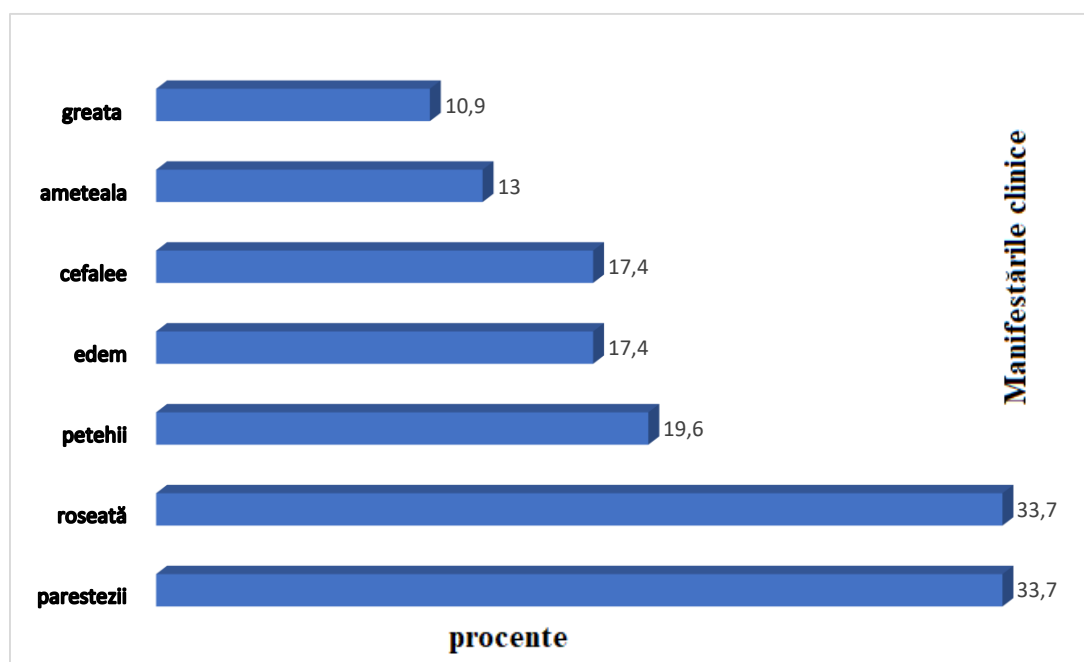


Fig. 4.1. Reacții adverse relaționate procedurii de condiționare ischemică la distanță la subiecții cercetați

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 statistic 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, $df=1$, $p=0.033$), diabetul 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 ($df=1$, $p=0.000$).

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 s-a remarcat prin pacienți mai puțini cu prezența fibrilației atriale persistente, fumători, dar mai frecvent cu diabet zaharat și alte surse de cardioembolism.

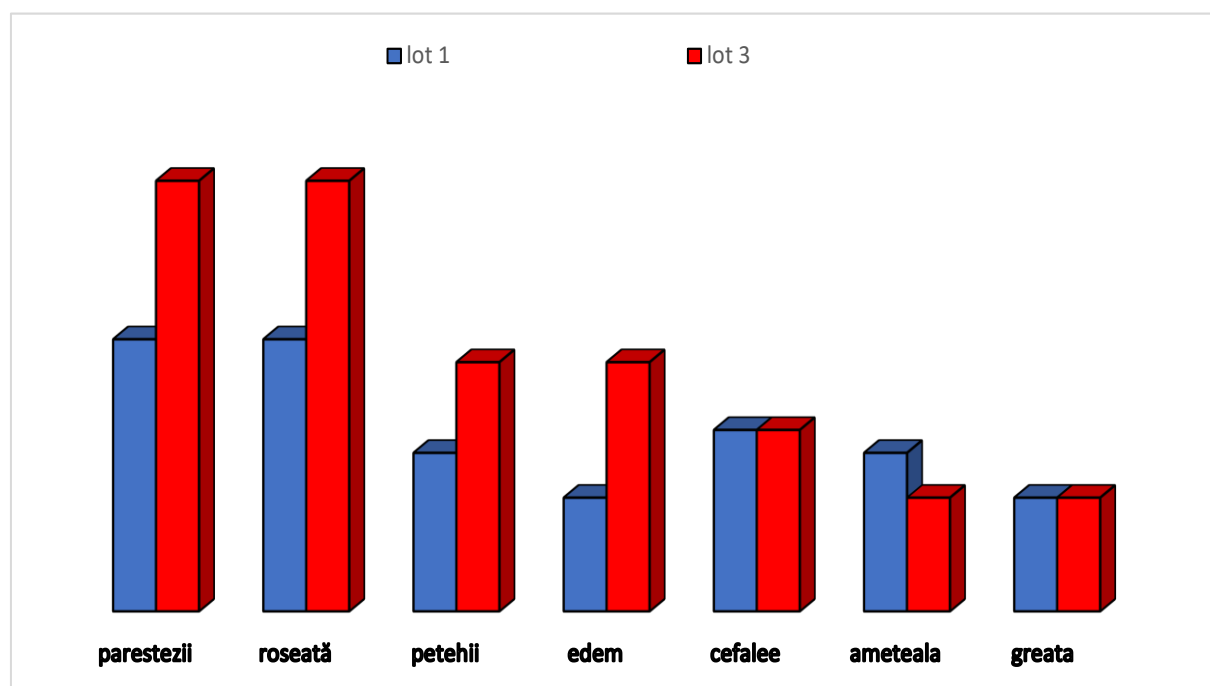


Fig. 4.2. Reacțiile adverse relaționate procedurii de condiționare ischemică la distanță în loturile de cercetare

Analiza gradului de satisfacție și toleranță la procedura de condiționare ischemică, rata de reacții adverse relaționate procedurii și intensitatea durerii structura pacienților nu a prezentat diferențe statistic 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 de subiecții cu factori de risc cardiovasculari, nu prezintă reacții adverse majore și nu determină careva suferință (fig. 4.2).

4.2. 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 [41].

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 în prealabil a fost verificat metrologic, 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 stoparea 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, în membrul unde se aplica procedura de condiționare ischemică la distanță, 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 cu oxigen. Datele obținute au fost înregistrate în tabelul elaborat de către noi și validat de către experți în domeniu. 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 cu oxigen. Totodată, s-a observat că era necesară și o perioadă mai lungă 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 măsurați 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 ±12,84, cu un minim de 55 și maxim de 112 bătăi, valoarea $p=0,654$, fără semnificație statistică veridică. 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 mecanismele patogenetice din cadrul ischemiei cerebrale care au provocat deplețiunea depozitelor energetice, stimularea proceselor bioenergetice pentru menținerea funcțiilor membranelor neuronale, eliberarea de neurotransmițători, au și provocat așa un răspuns. Distribuția datelor pulsului înregistrat în timpul procedurii pentru lotul 1 comparativ cu lotul 3 poate fi vizualizată în graficul *box plot* din figurile anexei 4 (Fig. A 4.1, Fig. A 4.2).

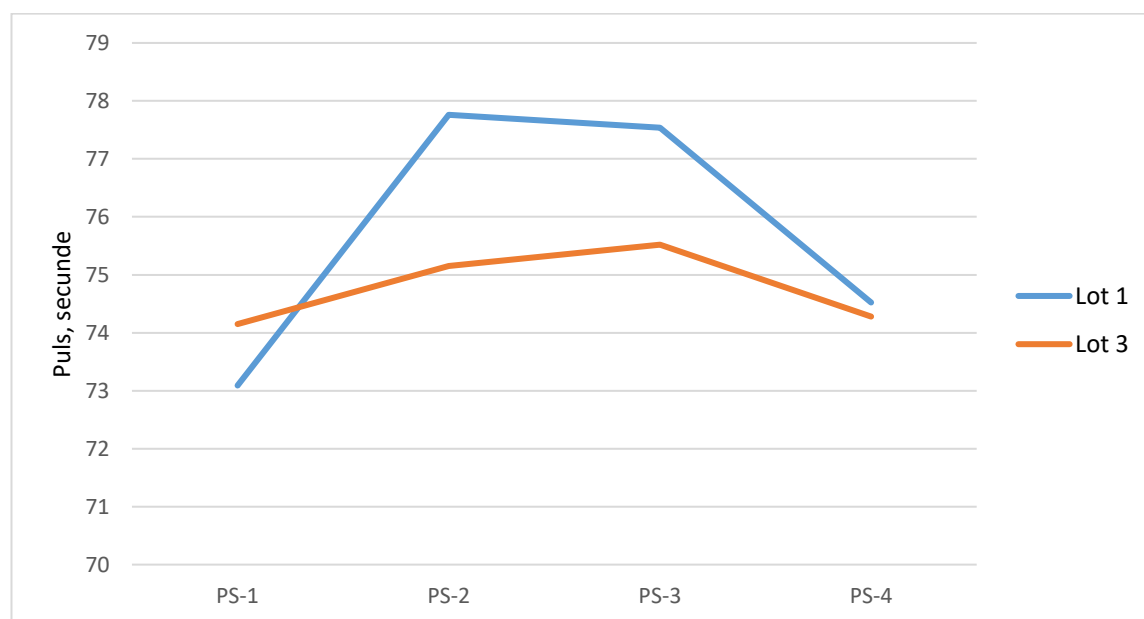


Fig. 4.3. Evoluția frecvenței pulsului pe parcursul condiționării

Legenda: *ps-1*: Pulsul până la procedură CoID, *ps-2*: Pulsul după prima ischemie, *ps-3*: Pulsul după a doua ischemie, *ps-4*: Pulsul după procedură.

Iar la finalul procedurii, frecvența pulsului 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 $74,28 \pm 7,85$. În același timp s-au înregistrat valori mai mici decât cele de 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 o vasodilatare.

În Lotul 1 până la condiționarea ischemică la distanță, media tensiunii arteriale sistolice a pacienților condiționați a fost în jurul a 132 mmHg, iar după finisarea procedurii a scăzut cu cca 5 mmHg, constituind în mediu 127 mmHg, date analogice remarcate au fost și în literatura din domeniu [186, 187]. Valorile tensiuni diastolice medii au fost următoarele: Lot 1 TAD1=81,52±10,74, respectiv TAD4=75,65±8, 53 și în Lot 3 TAD1=78,69±10,64 și TAD4=74,34±8,06 (Tabelul A 4.6). Am observat că și media tensiunii arteriale diastolice a fost în scădere în lotul 1 de la 81mmHg până la 75 mmHg, ceea ce ar constitui 6 mmHg, iar în lotul 3 media TA diastolică a coborât cu 4 mmHg. Conform acestor date este de menționat că TA sistolică și diastolică în lotul 1 și 3 de studiu au fost în scădere. Totodată 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 normalizare, cu indici ușor scăzuți. Distribuția datelor tensiunii arteriale sistolice și diastolice înregistrate în timpul procedurii pentru lotul 1 și lotul 3 poate fi vizualizată în graficele *box plot* din figurile anexei 4, respectiv în figurile A 4.3 și A 4.4 pentru TA sistolică și în figurile A 4.5 și A 4.6 pentru TA diastolică.

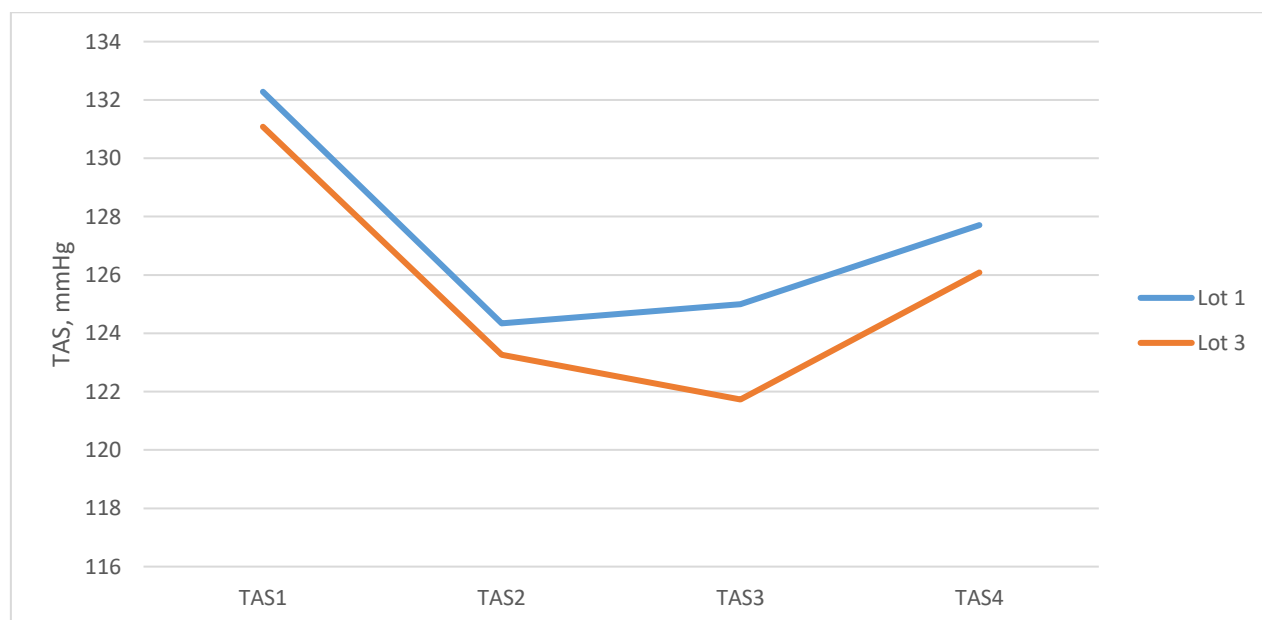


Fig. 4.4. Evoluția tensiunii arteriale sistolice pe parcursul condiționării în loturile 1 și 3

Legenda: *TAS1:* Tensiunea arterială sistolică până la procedură CoID, *TAS2:* Tensiunea arterială sistolică după prima ischemie, *TAS3:* Tensiunea arterială sistolică după a doua ischemie, *TAS4:* Tensiunea arterială sistolică după procedură.

Datele obținute, fiind prelucrate și analizate, pe de o parte ne demonstrează că condiționarea ischemică la distanță a fost aplicată 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 presupunem 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 având o tendință de normalizare a valorilor indicatorilor vitali, aceștia din urmă deja mai puțin reacționând la factorul ischemic, dând dovadă de prezența unei toleranțe precoce deja instalate. Posibil are loc și implicarea mecanismelor de adaptare, cu scop de menținere a homeostazei locale îndelungate și de preîntâmpinare a epuizării energetice. Luând în considerație faptul că pulsul și TA sunt parametri sistemici, avem explicația acțiunii condiționării ischemice la distanță și asupra ischemiei cerebrale, ipoteză expusă și în literatura de specialitate [188].

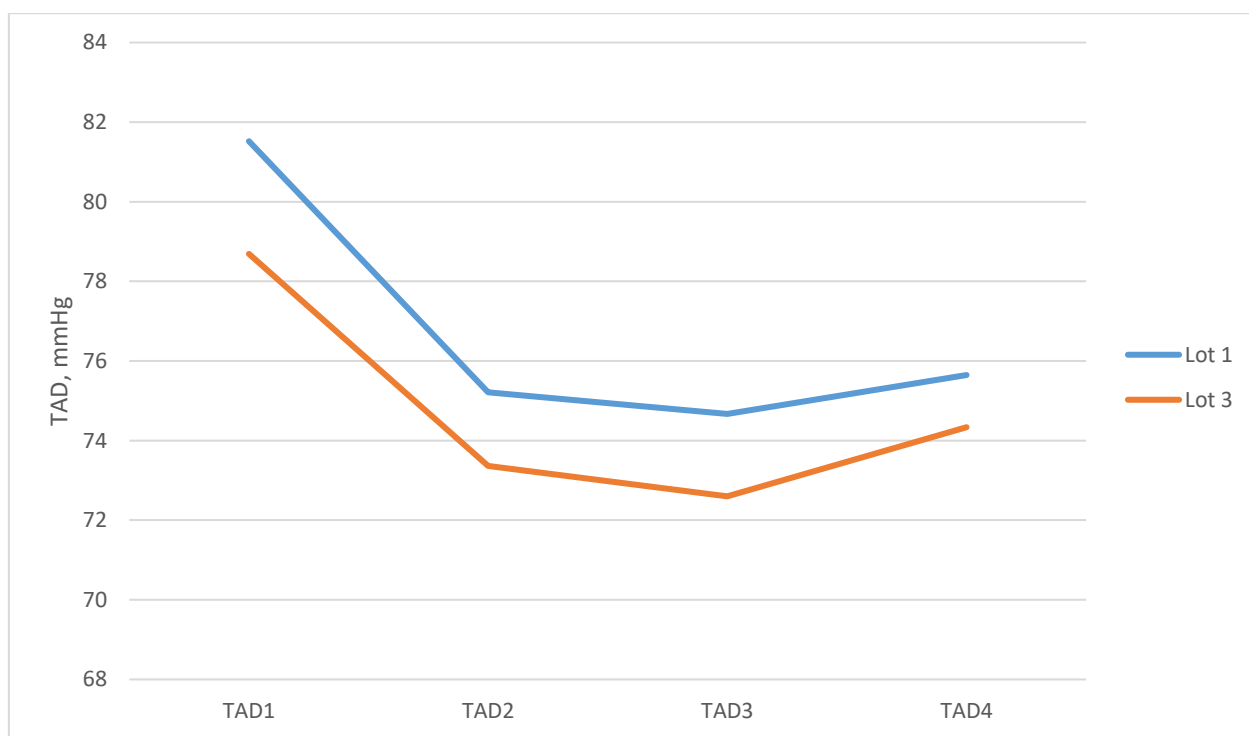


Fig. 4.5. Evoluția tensiunii arteriale diastolice pe parcursul condiționării în loturile 1 și 3

Legenda: *TAD1: Tensiunea arterială diastolică până la procedură CoID, TAD2: Tensiunea arterială diastolică după prima ischemie, TAD3: Tensiunea arterială diastolică după a doua ischemie, TAD4: Tensiunea arterială diastolică după procedură.*

De menționat că și alți cercetători au studiat acțiunea condiționării ischemice la distanță asupra tensiunii arteriale, înaintând ipoteza precum că condiționarea ischemică la distanță are

efect hipotensiv [189, 190]. Mecanismele de bază ale condiționării ischemice sunt explicate prin implicarea autoreglării sistemului nervos vegetativ, inclusiv atât asupra sistemului nervos simpatic cât și asupra celui parasimpatic [191].

Ischemia la distanță poate declanșa eliberarea de factori protectori în sânge, care apoi prin circulația sangvină ajung și la către organele țintă. Putem presupune că condiționarea ischemică la distanță poate îmbunătăți funcția endotelială a vaselor sangvine, contribuind la protecția împotriva leziunilor vasculare și modularea răspunsurilor imune - inflamatorii:

Teoretic, CoID ar putea reduce expresia hipertensiunii arteriale prin mai multe căi. Îmbunătățirea funcției endoteliale poate contribui la menținerea tensiunii arteriale în limite normale. Cu toate acestea, studiile existente furnizează explicații controversate. Unele sugerează o scădere a tensiunii arteriale, în timp ce altele nu au găsit o corelație semnificativă [189, 190].

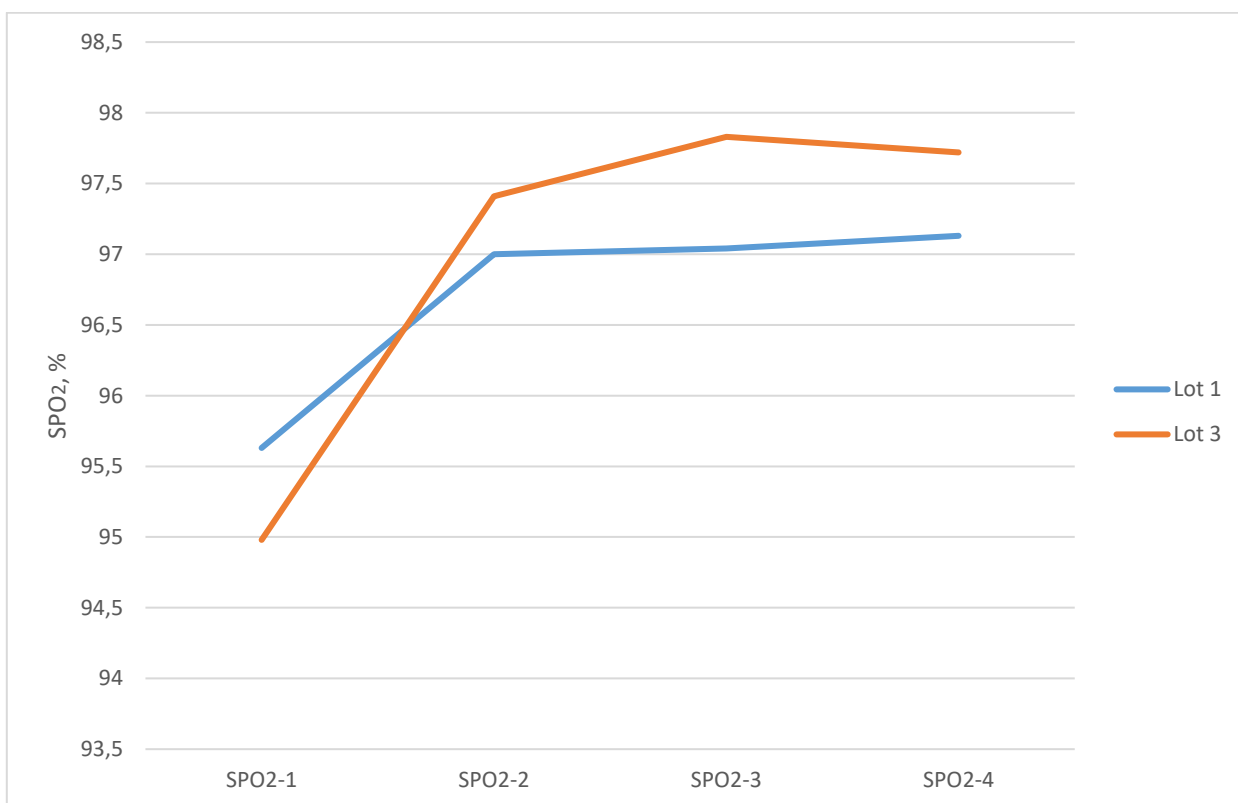


Fig. 4.6. Evoluția saturației cu O₂ pe parcursul condiționării în loturile 1 și 3

Legenda: *SPO2-1: Saturația cu O₂ în membrul supus procedurii până la CoID, SPO2-2: Saturația cu O₂ în membrul supus procedurii după prima ischemie, SPO2-3: Saturația cu O₂ în membrul supus procedurii după a doua ischemie, SPO2-4: Saturația cu O₂ în membrul supus procedurii după procedură.*

Deși indicii referitori la puls și tensiunea arterială în studiul nostru nu au prezentat date cu semnificație statistică, parametrii ulteriori, cum ar fi saturația cu O₂ (SPO₂) și durata până la

disparația pulsului și a saturației la debutul ischemiei, au avut o semnificație statistică notabilă (tabelul A 4.6).

În **Lotul 1** s-au înregistrat următoarele date cu referire la **saturația cu O₂** în țesuturile ischemiate 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 ($97,72 \pm 0,5$, $p=0,06$) (figura 4.6).

În **Lotul 1** s-a înregistrat următoarele date cu referire la perioada de **timp necesar pentru dispariția parametrilor de puls și de saturație cu O₂** în țesuturile din periferie de pe monitorul pulsoximetrului, pentru a se instala ischemia propriu zisă în timpul procedurii de condiționare ischemică la distanță: Timp-1 ($11,39 \pm 9,91$ sec., $p < 0,01$); Timp-2 ($28,22 \pm 13,12$ sec., $p < 0,01$); Timp-3 ($41,09 \pm 16,98$ sec., $p = p < 0,01$). 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 ($10,65 \pm 4,45$, $p < 0,01$).

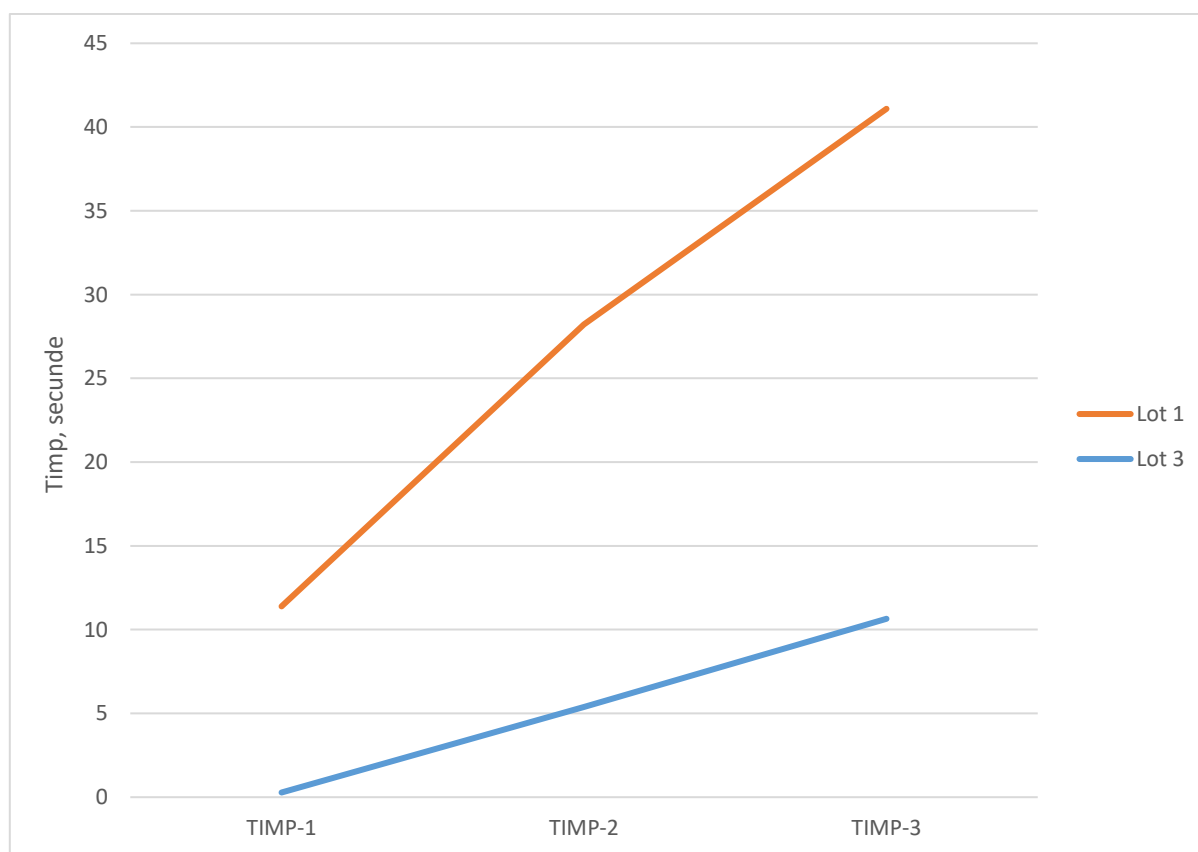


Fig. 4.7. Evoluția timpului de dispariție a indicatorilor vitali pe parcursul condiționării în loturile 1 și 3

Legenda: **TIMP-1:** Perioada necesară pentru dispariția pulsului și a saturației cu O₂ în țesuturile periferice la prima ischemie indusă. **TIMP-2:** Perioada necesară pentru dispariția pulsului și a saturației cu O₂ în țesuturile periferice la a doua ischemie indusă. **TIMP-3:** Perioada necesară pentru dispariția pulsului și a saturației cu O₂ în țesuturile periferice la a treia ischemie indusă.

După procesarea finală a datelor referitoare la indicatorii de puls, de tensiune arterială sistolică și diastolică, de saturație cu oxigen, 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 măsurătoare (conform figurii 2.5, în prima imagine se observă că măsurarea inițială indică o valoare tensională de 160 mmHg, iar în ciclurile ulterioare, pentru a induce ischemia membrului, presiunea tensiometrului a fost crescută la 180 mmHg).

Aceste observații ale noastre sunt în unison cu datele din literatura de specialitate și se explică prin faptul că, în timpul condiționării ischemice la distanță, se activează mecanismele endogene umorale, vasculare, neurogene și genetice care ameliorează 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 marcată printr-o perioadă mai lungă de dispariție a oxigenării periferice și a pulsului.

Un alt indice de observație a ischemiei induse a fost examinarea vizuală a membrului, care în timpul procedurii de condiționare ischemică la distanță devenea ușor cianotic în comparație cu membrul opus (figura 2.5). La sfârșitul procedurii, membrul condiționat devenea ușor hiperemiat și edemațiat, indicând activarea vaselor colaterale și creșterea circulației sanguine, împreună cu alte mecanisme specifice pentru condiționarea ischemică la distanță.

Aceste observații au validat încă o dată în plus corectitudinea aplicării procedurii, care a fost modificată de către noi cu scopul de a obține efectul estimat de la condiționarea ischemică la distanță. În figura 4.8 este prezentată poza unui pacient din lotul 3 de studiu și în care se ilustrează modificările de culoare observate în timpul procedurii și care persistau și după finisarea acesteia. Toate cele expuse mai sus, nu au avut oarecare impact negativ asupra pacienților supuși procedurii de condiționare ischemică la distanță, în varianta modificată de către noi.



Fig. 4.8. Pacientul din lotul 3 după finisarea condiționării ischemice la distanță la mâna dreaptă.

Legenda: Pacientul V.I. în vârstă de 81 de ani cu diagnosticul de fibrilație atrială cronică tahisistolică.

Nu au fost observate reacții adverse la pacienții care au fost supuși procedurii de condiționare ischemică la distanță. A fost menționată doar prezența unui disconfort dureros, după SVA a prezentat 3, 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 de la 3 puncte la 0-1 puncte.

În literatura de specialitate au fost raportate diferite studii privind numărul de cicluri de ischemie/reperfuzie. Această metodologie inițială a fost 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 înregistrați după fiecare ciclu. Luând în considerație datele

obținute, observăm că cele mai semnificative modificări au avut loc după prima ischemie, ceea ce credem că a dus la mobilizarea întregului organism, iar după a doua ischemie, mai cu seamă după a treilea ciclu de ischemie, datele indicatorilor vitali aveau tendință de normalizare a pulsului și cu o scădere a tensiunii arteriale. De asemenea, oxigenarea extremității condiționate a înregistrat cele mai mari valori ale indicatorilor pulsului și a saturației cu oxigen în periferie 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. Aceste observații sunt prezentate în mod grafic în figurile din anexa 4 (figurile A 4.1, A 4.2, A 4.3, A 4.4, A 4.5, A 4.6, A 4.7, A 4.8) și valorile absolute prezentate în tabelul A 4.6. Concluzii asemănătoare au fost evidențiate într-o meta-analiză preclinică în cadrul unui studiu de condiționare ischemică la distanță [108]. Tot în această lucrare se menționează că condiționarea ischemică este mai eficientă, atunci când se utilizează un număr redus de cicluri și se aplică o durată mai lungă a ocluziei [108]. În concluzie considerăm că trei cicluri de ischemie reperfuzie efectuate corect ar fi suficiente de a declanșa mecanismele de protecție și de creștere a rezistenței generale a organismului, în diverse organe și sisteme, inclusiv sistemul nervos central și posibil cel periferic.

4.3. Sinteza capitolului 4

În acest sub-studiu, au fost efectuate cercetări pe loturile de pacienți omogene în ceea ce privește vârsta și repartizarea pe sexe, cu diferențe în funcție de nivelul de educație și simptomele clinice prezentate. În ceea ce privește factorii de risc cardiovasculari, lotul 3 a manifestat mai puțină cazuri cu fibrilație atrială persistentă și fumat, dar a prezentat o frecvență mai mare de cazuri cu diabet zaharat și alte surse de cardioembolism.

Analiza gradului de satisfacție și toleranță la procedura de condiționare ischemică, precum și a ratei de reacții adverse legate de procedură și intensitatea durerii nu a arătat diferențe semnificative între loturile de cercetare. Aceasta fapt sugerează că procedura de condiționare ischemică la distanță implementată de noi este sigură și bine tolerată, cât de pacienții cu accident vascular cerebral ischemic cardioembolic, precum și de subiecții cu factori de risc cardiovasculari, fără a prezenta reacții adverse majore sau manifestări de suferință suplimentară.

Am propus modificarea procedurii de condiționare ischemică la distanță prin monitorizarea indicatorilor de puls și saturație cu oxigen cu ajutorul unui pulsoximetru obișnuit.

Deși nu s-au înregistrat semnificații statistice relevante în urma analizei datelor referitoare la puls și tensiunea arterială sistolică și diastolică, s-a constatat o semnificație

statistică veridică după procesarea datelor legate de saturație și durata de instalare a ischemiei în diferite cicluri de condiționare ischemică, în acest sens aparținându-ne în cercetările publicate din domeniu [66, 192].

Modificarea SPO₂-oxigenarea extremității condiționate, chiar după prima ischemie a înregistrat o creștere geometrică (progresie exponențială), în toate cazurile din studiu, cât în lotul 1, atât și în lotul 3.

Mecanismele condiționării ischemice la distanță raportate la schimbările indicatorilor vitali au fost însoțite și de manifestările statusului local al membrului prin instalarea hiperemiei și edemului, drept consecință a ischemiei, deoarece aceasta din urmă provoacă mecanisme de activare a factorilor pro inflamatori.

Datele prelucrate și ulterior obținute ne permit să concluzionăm că prima ischemie este inițiatorul mecanismelor de protecție și de creștere a toleranței la ischemie, iar în celelalte 2 cicluri ischemie/reperfuzie deja se observă beneficiile imediate ale primului ciclu de ischemie reperfuzie. În concluzie considerăm că 3 cicluri de ischemie/reperfuzie sunt suficiente pentru a iniția mecanismele protective și ajutătoare din cadrul accidentului vascular cerebral ischemic cardioembolic. Procedura de condiționare ischemică la distanță, suplimentată prin aplicarea pulsoximetrului la membrul care urma să fie supus condiționării ischemice la distanță, este obiectiv controlată, atingând astfel efectele scontate, inclusiv și posibilele beneficii în cazul unui accident vascular cerebral ischemic cardioembolic. La evaluarea în dinamică după o lună la pacienții din lotul 1 și lotul 2 nu s-au înregistrat accidente vasculare ischemice cardioembolice repetate și o oarecare agravare a deficitului neurologic, starea pacienților rămânând stabilă.

Pacienții care au urmat procedura de condiționare ischemică nu au prezentat nicio complicație medicală imediat după efectuarea acesteia, ceea ce ne permite să afirmăm că procedura este inofensivă și poate aduce doar beneficii în evoluția bolii. Aceste observații ne permit să concluzionăm că procedura de condiționare ischemică la distanță, suplimentată cu un pulsoximetru, poate fi aplicată atât pacienților cu AVC ischemic cardioembolic, cât și subiecților cu factori de risc predispuși pentru cardioembolism cerebral.

SINTEZA REZULTATELOR OBȚINUTE

Fenomenul de condiționare ischemică reprezintă o nouă direcție de cercetare în bolile cardiovasculare și a început să prezinte interes pentru mai mulți cercetători din întreaga lume. În prezent studiul mecanismelor endogene de protecție, prevenție și rezistență față de eventualele ischemii cerebrale este în dezvoltare, acest fapt fiind confirmat printr-o creștere semnificativă a publicațiilor, care abordează studiul fenomenului de condiționare ischemică în diferite domenii medicale, inclusiv și în patologia cerebrovasculară. Până în prezent o problemă majoră medicală rămâne a fi lipsa opțiunilor terapeutice, când tratamentul specific al accidentului vascular cerebral nu poate fi realizat din mai multe motive. Aceste circumstanțe impun necesitatea identificării metodelor terapeutice noi de minimalizare a consecințelor ictusului cerebral. Astfel, identificarea unor terapii alternative, cum ar fi intervențiile endovasculare inovative sau alte strategii farmacologice moderne, pot fi cruciale pentru a preîntâmpina complicațiile și dizabilitățile asociate ictusului cardioembolic. În ultimele decenii sunt desfășurate studii privind importanța fenomenului de condiționare ischemică în patologia cerebrovasculară, care în majoritatea cercetărilor preclinice au demonstrat efecte pozitive prin reducerea volumului infarctului cerebral și o recuperare mai bună cu deficite neurologice minime [103, 193]. Studii recente au concluzionat că aplicarea procedurii de condiționare ischemică la distanță pacienților, care imediat au fost supuși și tratamentului trombolitic au prezentat rezultate statistic semnificative prin salvarea penumbrei ischemice, ceea ce a fost confirmat prin examenul de rezonanță magnetică cerebrală [30, 54]. Aceste rezultate încurajatoare au contribuit la studierea mai intensă a fenomenului de condiționare ischemică la distanță în patologia cerebrovasculară, iar numărul publicațiilor, care includ cuvintele cheie precum condiționarea ischemică, practic s-a dublat în ultimii 6 ani. Toate aceste date ne fac să constatăm că tema abordată este actuală și prezintă un interes de cercetare de talie mondială.

O revizuire sistematică a publicațiilor din domeniu, care vizează condiționarea ischemică la distanță în accidentul vascular cerebral remarcă apariția în continuu a publicațiilor în cele mai autoritare baze de date (*PUBMED*, *WEB OF SCIENCE*, *EMBASE* și *ClinicalTrials.gov*) [52]. Am identificat patruzeci și opt de studii care îndeplinesc criterii și obiective asemănătoare cu cercetarea noastră. Dintre aceste studii, 14 au fost la pacienți cu accident vascular cerebral ischemic acut cu timp de debut cuprins între 6 ore și 14 zile, șapte au fost la pacienți cu tromboliză intravenoasă sau trombectomie endovasculară, 10 au fost realizate la pacienți cu stenoză aterosclerotică intracraniană, șase la pacienți cu insuficiență cognitivă vasculară, trei la pacienți cu boala Moyamoya și opt la pacienții cu hemoragie subarahnoidiană. Din cele 48 de

studii, 42 au fost finalizate și șase sunt în curs de desfășurare. În așa mod am stabilit că condiționarea ischemică la distanță este sigură, fezabilă și eficientă în tratamentul accidentului vascular cerebral. O cercetare pe scară largă este stringent necesară pentru a explora opțiunile și mecanismele optime de aplicare a condiționării ischemice la distanță cu scop de a determina un progres științific argumentat în prevenirea și tratamentul accidentului vascular cerebral [52]. Aceste date sprijină și susțin cercetarea noastră, care este realizată pentru aplicarea condiționării ischemice la distanță la pacienții cu accident vascular cerebral ischemic cardioembolic și la subiecții cu factori de risc ce pot duce la cardioembolism cerebral. În final, pe baza celor expuse, se schițează mai multe direcții promițătoare de cercetare. Acestea includ investigarea condiționării ischemice cronice la distanță, inițierea timpurie de aplicare a condiționării ischemice la distanță în populația țintă, îmbunătățirea conformității, o mai bună înțelegere a dozării și identificarea biomarkerilor specifici. Toate aceste aspecte ar trebui să fie în continuare elucidate pentru ca procedura de condiționare ischemică la distanță să poată fi aplicată în practica clinică, spre beneficiul pacientului [51].

Scopul tezei noastre a fost de a studia condiționarea ischemică la distanță în calitate de metodă terapeutică-preventivă inovațională, care prezintă beneficii medicale în patologia cerebrovasculară. Ne-am propus ca să o aplicăm pacienților cu accident cerebral vascular ischemic cardioembolic, care la rândul său este o problemă actuală prin faptul că constituie cca 20-30% din toate accidentele vasculare cerebrale ischemice. În urma "revoluției" aduse de anticoagulantele orale directe în prevenirea accidentului vascular cerebral la pacienții cu fibrilație atrială, rămâne încă destul de incertă eficacitatea lor în prevenirea recurenței accidentului vascular cerebral embolic de sursă necunoscută. Pentru detectarea FA, managementul căreia este crucial în prevenirea recidivei accidentului vascular cerebral, se utilizează diverse metode de monitorizare cardiacă. Deși anticoagulantele orale cu acțiune directă (apixaban, betrixaban, debigatran) sunt astăzi preferate în locul warfarinei pentru prevenirea accidentului vascular cerebral legat de FA, momentul inițierii administrării lor după un accident vascular cerebral ischemic acut este subiect de dezbateri aprinse. Reluarea anticoagulării după o hemoragie intracerebrală la pacienții cu FA necesită o evaluare atentă a riscurilor. O altă problemă a AVC cardioembolic acut este și timpul de inițiere a terapiei anticoagulante în profilaxia terțiară, luând în considerație riscul pentru tromboembolie conform scalelor folosite pentru documentarea lui (CHADS-2, CHA2DS2-VASc) și sângerare (HASBLED). Ghidurile bazate pe studii clinice mari au recomandat limitarea drastică a heparinoidelor în primele zile de instalare a accidentului vascular ischemic. Paradoxal, dar recomandări de inițiere a terapiei anticoagulante precoce sunt expuse de unii cercetători în

perioada de după 4-14 zile , dacă pacientul este stabil neurologic și are un potențial de beneficiu în urma lor [194–197]. În ceea ce privește ablația prin cateter a zonei cardiace, care cauzează aritmia, aceasta poate reduce incidența evenimentelor cardiovasculare, dar efectul său asupra prevenirii accidentului vascular cerebral rămâne încă neclar, mai ales la pacienții cu insuficiență cardiacă. Cardiopatia atrială este o cauză emergentă a accidentului vascular cerebral embolic de sursă necunoscută, semnalând tulburări structurale și funcționale ale atriumului care pot preceda apariția FA. Cercetările viitoare ar trebui să se concentreze pe rafinarea modelelor de predicție a riscului de accident vascular cerebral, optimizarea detectării FA, înțelegerea rolurilor ablației zonelor aritmogene din cord și anticoagulării în prevenirea accidentului vascular cerebral și nominalizarea cardiopatiei atriale drept țintă terapeutică majoră, ceea ce ar putea reduce semnificativ povara asociată accidentului vascular cerebral. Aceste subiecte controversate impun căutarea metodelor noi de prevenție cât secundară, atât și terțiară pentru accidentul vascular cerebral ischemic cardioembolic, iar metoda de condiționare ischemică în așa mod se conturează a fi o opțiune suplimentară ușor de realizat cu riscuri de utilizare minimale, fiind inofensivă pentru pacienți. Astfel, unul din obiectivele studiului nostru a fost de a evalua gradul de inofensivitate a procedurii la pacienții cu accident vascular cerebral ischemic cardioembolic și la pacienții cu prezența factorilor de risc pentru cardioembolism cerebral. Analizând gradul de satisfacție și toleranță la procedura de condiționare ischemică la pacienții din studiu, am ajuns la concluzia că rata reacțiilor adverse asociate și intensitatea durerii nu au arătat diferențe semnificative între grupurile de studiu. Acest moment sugerează că procedura de condiționare ischemică la distanță este sigură, bine tolerată de pacienții cu accident vascular cerebral ischemic cardioembolic și de cei cu factori de risc cardiovasculari, fără a provoca careva reacții adverse majore sau disconfort semnificativ.

Referindu-ne la articolele publicate pe această temă, unde autorii susțin afirmațiile menționate anterior, este important de menționat că procedura de condiționare ischemică la distanță a fost recunoscută și aprobată de comitetele de etică din toată lumea. Două dintre obiectivele studiului nostru au fost evaluarea siguranței procedurii și a eficacității clinice în cazul accidentului vascular cerebral ischemic cardioembolic. În premieră fenomenul de condiționare ischemică la distanță a fost cercetat de noi la 46 de pacienți, care deja au suferit un accident vascular cerebral ischemic cardioembolic. De asemenea am studiat metodologia de aplicare în aspectul obținerii eficienței maxime, modificând întrucâtva tehnicile de măsurare a indicatorilor. Cei 46 de pacienți, care prezentau risc de cardioembolism cerebral, au fost supuși precondiționării ischemice la distanță pentru a identifica toleranța procedurii. Am pornit de la postulatele din revista literaturii, care au prezentat beneficiile condiționării ischemice la distanță

asupra țesutului cerebral. Răspunsul condiționării cerebrale este complex și implică modificări fiziologice în țesutul țintă. În creier, mecanismele studiate contracarează susceptibilitatea neuronală la leziuni ischemice [52]. Adaptările care au loc în rețeaua neurovasculară a creierului, semnalizarea sinaptică și componentele subcelulare neuronale contribuie la dezvoltarea toleranței ischemice după condiționare. Totuși, daunele aduse rețelei neurovasculare de către ischemia acută pot expune creierul unui risc crescut de leziuni inflamatorii. Aceasta se datorează, în parte, nivelurilor mai scăzute de enzime antioxidante și de citocrom C (care poate duce la creșterea deversării superoxidului din lanțul de transport mitocondrial) și nivelurilor mai ridicate de acizi grași polinesaturați în membranele celulelor din componența creierului. Condiționarea ischemică crește conținutul speciilor reactive de oxigen, care pot avea efecte benefice prin eliminarea astrocitelor care susțin bariera hematoencefalică, stimularea formării microvaselor din perioada pre-ischemică și dilatarea vaselor în perioada post-ischemică. De asemenea, condiționarea poate reduce aderența leucocitelor prin reglarea funcției moleculei de aderență intercelulară 1, contribuind astfel la menținerea activității endoteliale și promovarea fluxului sanguin către țesutul cerebral [198, 199]. Cercetarea noastră s-a înscris în rândul metodologiilor protective-terapeutice sigure și eficiente. Deși obiectivul de a demonstra inofensivitatea acestei proceduri a fost atins, nu am găsit un mod indubitabil de prezentare a rezultatelor. Considerăm că este important să continuăm explorarea și dezvoltarea metodelor pentru a îmbunătăți această procedură medicală.

Pentru a evalua eficiența procedurii de condiționare ischemică la distanță în cadrul studiului propus, aceasta din urmă a fost aplicată la 92 de pacienți. În acest fel, a fost analizată și siguranța procedurii de preconditionare ischemică la distanță, având în vedere aplicarea ei 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.

În studiu au fost incluși 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). Conform unui studiu publicat în revista „*Frontiers in Neurology*” în 2019, care a cercetat corelația gravității ictusului și sexului pacientului, chiar dacă numărul femeilor din studiu a fost mai mic decât cel al bărbaților (bărbați/femei: 54,8%/45.2%), cercetătorii au ajuns la concluzia că recuperarea post-AVC este mai dificilă în cazul sexului feminin. Studiind și mecanismele posibile de implicare, autorii au observat că femeile au un nivel mai ridicat de NT-proBNP (N-terminal pro b-type natriuretic peptide- marker al insuficienței cardiace) [200]. În alt studiu

japonez publicat în revista „*Journal of Epidemiology*” din 2019, autorii au ajuns la concluzia că accidentul vascular cerebral ischemic cardioembolic este mai frecvent întâlnit la femei [201].

Comparând datele noastre cu studiile menționate anterior, putem concluziona că în cadrul cercetării noastre, numărul bărbaților a fost mai mare decât numărul femeilor. Totuși, dacă analizăm raportul bărbați/femei pe loturi separate, observăm că în lotul 1 prevalează numărul femeilor față de numărul bărbaților, în timp ce în loturile de control 2 și 3 atestăm un raport inversat. Aceste constatări pot oferi o perspectivă interesantă asupra diferențelor de gen în contextul specific al studiului efectuat. Toleranța procedurii în funcție de sexul pacientului cu accident vascular cerebral cardioembolic nu a fost un obiectiv stipulat al studiului. Totuși, este cert că procedura a fost bine tolerată atât de bărbați, cât și de femei.

Este important de subliniat că nu s-au observat diferențe semnificative statistice între grupuri în ceea ce privește scala NIHSS la internare, scala mRS sau indicele Barthel, ceea ce indică faptul că grupurile au fost omogene și comparabile.

Caracteristicile generale ale grupurilor de cercetare arată că pacienții din lotul 1 (AVC + CoID), care au fost supuși procedurii de condiționare ischemică la distanță, erau mai tineri, studii educaționale mai mici, mai predispuși la fumat, administrau mai rar profilaxia secundară și aveau mai frecvent accidente vasculare cerebrale recurente. 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 cerebral primar era mai frecvent în lotul 2, posibil datorită utilizării mai consecvente a profilaxiei secundare.

Aceste constatări ridică întrebări despre corelația dintre nivelul educațional al pacienților și gradul lor de conștientizare privind profilaxia pentru un eventual AVC ischemic cardioembolic. În acest sens, însă, fenomenul de condiționare propriu-zisă rămâne același. Este o întrebare interesantă care merită investigată în continuare pentru a obține perspective de acțiuni profilactice în aspectul general și particular al problemei.

Revizuiind literatura de specialitate, observăm că și alți cercetători au studiat această problemă. Astfel un grup de cercetători din Indonezia a analizat caracteristicile pacienților cu accident vascular cerebral ischemic cardioembolic în funcție de sex, vârstă, nivel educațional și statut economic. Studiul a relevat următoarele aspecte importante: 1) **Genul**: 53,4% dintre pacienți au fost femei. 2) **Grupa de vârstă**: majoritatea pacienților afectați aveau între 45 și 65 de ani. 3) **Nivelul educațional**: 76,6% dintre pacienți aveau un nivel educațional scăzut. 4) **Statutul economic**: 77,6% dintre pacienți aveau un statut economic scăzut.

Un alt studiu multicentric prospectiv de cohortă a fost realizat de către un grup de cercetători și publicat în revista „*Frontiers Sănătate Publică*” [202]. S-a efectuat o cercetare

comparativă a accidentului vascular cerebral la două tipuri de populație: cu statut social precar (Guyana Franceză) și non-precara (populația din orașul Dijon). Au fost evaluați 652 de pacienți. În Guyana Franceză pacienții au fost mai tineri cu cca 7 ani, cu un nivel educațional scăzut și cu statut social precar, constituind 67,7% în comparație cu 39,2%, proveniți din Dijon, ultimii prezentând o severitate comparativă mai pronunțată a ictusului. Această constatare nu a putut fi explicată de către cercetători. De asemenea pacienților din Dijon li s-a administrat tratament trombolitic acut în 45% cazuri în comparație cu cei din Guyana Franceză, care au fost tratați cu rt-PA doar în 22% cazuri [202]. În baza acestor date putem să concluzionăm că pacienții cu un nivel scăzut al educației pot suferi un ictus mai frecvent, totodată și lipsa cunoștințelor despre AVC și importanța timpului pentru acțiunea cu tratament specific, contribuie la o rată mai mică a pacienților care beneficiază de tromboliză.

Statutul social și nivelul educațional de asemenea influențează factorii de risc, gravitatea accidentului vascular cerebral și reabilitarea neurologică. Or, nivelul de educație la fel ar fi o formă de condiționare sistemică de ordin social, inclusiv cu efect și asupra sistemului nervos central. Un alt studiu de cohortă multiplă, a demonstrat că nivelul educațional prin prisma a patru markeri biologici, cu predilecție metilarea ADN-ului (DNAm) a fost propus în calitate de indice al îmbătrânirii biologice, care conservă memoria stresului endogen și exogen în timpul vieții. Foarte interesant că în concluzie studiul arată că educația scăzută este un predictor independent al îmbătrânirii biologice mai rapide [203].

Aceste constatări pot oferi argumente importante pentru gestionarea și prevenirea AVC-ului ischemic cardioembolic.

Deși mecanismele de acțiune ale condiționării ischemice la distanță la pacienții cu accident vascular cerebral ischemic cardioembolic din studiul nostru nu au fost completamente elucidate și înțelese, analiza severității accidentului vascular cerebral nu a demonstrat diferențe statistice semnificative între lotul 1 și lotul 2 la internare, ziua 3 și la externare. Totuși, evoluția valorilor medii ale scalei NIHSS înainte și după condiționarea ischemică a arătat diferențe semnificative în lotul 1 de cercetare. De asemenea, evoluția categoriilor de severitate a accidentului vascular cerebral ischemic cardioembolic (minor, moderat, moderat-sever și sever) a prezentat diferențe semnificative în lotul 1 înainte și după condiționarea ischemică la distanță.

În ceea ce privește severitatea accidentului vascular cerebral, analiza valorilor medii și a categoriilor (minor, moderat, moderat-sever și sever) între cele două loturi la intervalele de timp stabilite (internare, ziua 3 și externare) nu a evidențiat diferențe statistice semnificative. Cu toate acestea, analiza evoluției valorilor medii ale scorului NIHSS înainte și după procedura de condiționare ischemică a arătat diferențe statistice semnificative în lotul 1 de cercetare.

Dacă facem trimitere la literatura de specialitate, putem evidenția șapte studii care au inclus scoruri NIHSS, care au fost analizate, folosind un model cu efecte fixe pentru un total de 465 de pacienți, dintre care 234 în grupul de studiu și 231 în grupul de control. Meta-analiza a arătat că procedura de condiționare ischemică la distanță a redus semnificativ scorurile NIHSS comparativ cu grupul de control, iar eterogenitatea studiilor incluse nu s-a dovedit a fi semnificativă [34].

De menționat că pacienții noștri din lotul 1 de studiu au primit terapie de prevenție ale accidentelor vasculare cerebrale ischemice cardioembolice cu referire la anticoagulante, conform ghidurilor. De asemenea ei au fost supuși și procedurii de condiționare ischemică la distanță. S-a ținut cont și de condițiile specifice pentru inițierea tratamentului anticoagulant în dependență de sursele majore ale cardioembolismului cerebral și anume: tromboza venoasă cerebrală sau disecția arterei cerebrale. Situații asemănătoare au loc și la pacienții cu trombi flotanți în AS sau VS, trombi cu protruzie în arcul aortic sau în endocardita infecțioasă [160, 204]. De menționat că în loturile noastre de studiu 1 și 2, asemenea cazuri deosebite nu au fost constatate.

Anticoagulantele orale noi reprezintă terapii posibile pentru tratamentul AVC acut cardioembolic, având acțiune de debut rapid în primele 2-3 ore, demonstrând scăderea riscului de hemoragie intracerebrală. Date analogice s-au obținut în studiul cu administrarea precoce a dabigatranului după AIT sau în AVC minor [205]. Un studiu recent cu referire la administrarea apixabanului în primele zile (1-6), a concluzionat că pacienții au avut o rată mică de hemoragii intracerebrale, în marea majoritate asimptomatică [206]. Este de remarcat faptul că pacienții din studiul nostru, care au suferit un accident vascular cerebral ischemic cardioembolic, nu au primit anticoagulante cu acțiune directă, nici cei din lotul 1, nici cei din lotul 2.

Analiza complicațiilor apărute în timpul spitalizării după condiționarea ischemică la distanță nu a relevat diferențe statistice semnificative între lotul 1 (32,6% complicații) și lotul 2 (36,96% complicații). Deși pacienții din lotul 1 aveau o gravitate mai mare a bolii și prezentau o recurență a ictusului ischemic cardioembolic, în jumătate din cazuri comparativ cu cei din lotul 2, acești factori nu au influențat semnificativ apariția și evoluția complicațiilor. Cu certitudine procedura de condiționare ischemică la distanță, după părerea noastră, a contribuit la prevenirea complicațiilor accidentului vascular cerebral ischemic cardioembolic. În așa mod suntem de părere că procedura este validă clinic și poate fi utilizată în practica medicală cel puțin pentru categoria de pacienți cu accident vascular cerebral ischemic cardioembolic.

Prin urmare, nu există o diferență statistic semnificativă în rata complicațiilor specifice AVC-lui între pacienții cu accident vascular cerebral ischemic cardioembolic care au beneficiat de procedura de condiționare ischemică la distanță și cei care nu au beneficiat de această

procedură. Acest lucru , de asemenea, susține faptul că procedura este validă clinic și poate fi utilizată în managementul acestor pacienți.

Pentru îndeplinirea obiectivelor stipulate în teză, pacienții au fost evaluați prin mai multe examinări la externare, precum și la termenul de 1 lună, 3 luni și 6 luni după externare. În aceste intervale de timp, au fost calculate și numărul de decese și recurența accidentului vascular cerebral. Nu au fost identificate diferențe statistic semnificative între loturile de cercetare la aceste intervale, ceea ce confirmă că procedura de condiționare ischemică la distanță nu agravează evoluția accidentului vascular cardioembolic și, prin urmare, poate fi utilizată fără a avea limitări în practica clinică.

Prin prisma indexului Barthel, s-a constatat că la externare, lotul 1 a avut o pondere mai mare de persoane cu dependență funcțională moderată, în timp ce lotul 2 a avut o pondere mai mare de persoane dependente. La trei luni, gradul de dependență funcțională moderată a persistat în lotul 1, iar în lotul 2 a crescut rata de pacienți cu dependență ușoară. La termenul de șase luni, pacienții din lotul 1, care au beneficiat de condiționare ischemică la distanță au prezentat o rată mai mare de dependență funcțională ușoară, diferența fiind statistic semnificativă între grupuri. Totuși, nu este clar dacă această diferență se datorează nemijlocit procedurii de condiționare ischemică la distanță sau este rezultatul combinării mai multor factori, cum ar fi localizarea și severitatea accidentului vascular cerebral, complicațiile apărute, recurența evenimentelor cardiovasculare și gradul de reabilitare a funcțiilor pierdute.

Chiar dacă pentru gradul de dependență a fost evaluat indexul Barthel, care măsoară cât de independent sau dependent este subiectul în activitățile zilnice de bază, totuși acest indice poate fi influențat și de alți factori precum, caracteristicile pacientului, sprijinul familiei și îngrijitorilor, comorbiditățile medicale și psihoemoționale, tratamentele administrate și adaptarea mediului ambiant la nevoile persoanei. Indexul Barthel nu este un indicator direct al eficienței clinice a procedurii de condiționare ischemică la distanță, ci doar completează tabloul general în cadrul cercetării realizate de noi.

Conform unui studiu preclinic, în care s-a examinat efectul postcondiționării ischemice la distanță, aplicată la șobolani cu accident vascular cerebral acut, s-a demonstrat că tratamentul cu postcondiționare ischemică la distanță este o terapie de reabilitare eficientă pentru recuperarea funcției motorii și ameliorarea funcțiilor cerebrale. De asemenea, pentru prima dată, s-au oferit dovezi care arată că reglarea și creșterea kalikreinei tisulare endogene (serin protează, care este un tip de enzimă ce clivează legăturile peptidice din proteine și face parte dintr-o familie mai mare de kalikreine implicate în diverse procese fiziologice, cum ar fi reglarea tensiunii arteriale, inflamația și fluxul sanguin local [178]) din regiunile de condiționare la distanță stă la baza

efectelor provocate de fenomenul studiat [179]. Cercetările clinice care au utilizat trei indicatori de rezultat, inclusiv scoruri Barthel, au fost analizate folosind un model cu efecte fixe. În total, au fost incluși 110 pacienți, dintre care 58 în grupul de studiu și 52 în grupul de control. Meta-analiza utilizând modelul cu efecte fixe a arătat că postcondiționarea ischemică la distanță nu a îmbunătățit semnificativ scorurile Barthel comparativ cu grupul de control. Modelul cu efecte fixe a fost folosit din cauza eterogenității studiului [34].

Pacienții au fost evaluați conform scalei Rankin modificate, în rezultat constatându-se că la externare, lotul 1 a avut o pondere mai mare de persoane cu dizabilitate moderată, în timp ce lotul 2 a avut o pondere mai mare de persoane cu dizabilitate severă. La trei luni, dizabilitatea moderată a persistat în lotul 1, iar în lotul 2 a crescut rata de dizabilitate ușoară. La șase luni, pacienții din lotul 1 care au beneficiat de condiționare ischemică la distanță au prezentat o rată mai mare de dizabilitate ușoară, diferența fiind statistic semnificativă între grupuri. Totuși, nu este clar dacă această diferență se datorează procedurii de condiționare ischemică la distanță sau altor factori, cum ar fi localizarea și severitatea accidentului vascular, complicațiile apărute, recurența evenimentelor cardiovasculare și gradul de reabilitare a funcțiilor pierdute.

În rezultatul analizelor efectuate, am constatat că eficiența procedurii de condiționare ischemică la pacienții cu accident vascular ischemic cerebral cardioembolic a fost realizată folosind indicatori de rezultat imediat și funcționali. Mecanismele patofiziologice induse sugerează necesitatea determinării unor biomarkeri specifici, problemă încă nerezolvată în AVC. Majoritatea studiilor au utilizat modificarea scalei Rankin ca indicator de rezultat, deși această scală este influențată și de alți factori și poate fi considerat drept un indicator în mare măsură indirect.

În sumar, pentru a atinge obiectivele 2 și 3, în capitolului 3 s-au prezentat rezultatele analizei eficienței clinice a procedurii de condiționare ischemică la distanță la pacienții cu accident vascular cerebral ischemic cardioembolic. Astfel au fost analizate scala NIHSS la internare, ziua 3 și la externare, precum și scalele de apreciere a rezultatului funcțional (mRS, Barthel) la externare, la termenul de 1, 3 și 6 luni. De asemenea, au fost comparate frecvența complicațiilor legate de accidentul vascular, rata de mortalitate și recurența accidentului vascular cerebral ischemic cardioembolic la pacienții incluși în cercetare.

Analiza seriilor temporale a fost efectuată pentru a evalua valorile indicatorilor măsurați înainte și după procedura de condiționare ischemică la distanță. Rezultatele studiului arată că nu au existat diferențe semnificative în scorurile NIHSS la internare între grupurile de pacienți. De asemenea, nu au fost observate diferențe semnificative în scorurile mRS sau indicele Barthel, astfel concluzionând că grupurile au fost omogene și comparabile.

Mai mult decât atât, analiza evoluției valorilor medii ale scalei NIHSS înainte și după procedura de condiționare ischemică a arătat diferențe semnificative în lotul de cercetare. Nu au fost observate diferențe semnificative în rata complicațiilor specifice ale accidentului vascular cerebral cardioembolic între pacienții care au fost supuși procedurii de condiționare ischemică la distanță și cei care nu au beneficiat de aceasta.

Astfel, putem cu siguranță conchide că procedura de condiționare ischemică la distanță poate fi validată clinic și aplicată pacienților cu accident vascular cerebral ischemic cardioembolic [65].

Am confruntat rezultatele obținute a utilizării condiționării ischemice la distanță cu rezultatele diferitor altor studii clinice publicate, dar un consens strict definit nu am constatat,, ceea ce pe de o parte ne îngrijorează, dar pe de altă parte ne oferă optimism în căutările ulterioare.

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

Implementarea preconditionării ischemice la distanță se realizează prin monitorizarea indicatorilor vitali (puls, TA, saturație cu oxigen) cu ajutorul unui pulsoximetru. Nivelul de presiune aplicat pe membrul preconditionat nu reprezintă un indicator al ischemiei, iar valorile presiunii în manșeta tensiometrului variază în funcție de ciclul ischemic la același pacient.

Deși nu s-au înregistrat semnificații statistice relevante în urma analizei datelor referitoare la puls și tensiunea arterială sistolică și diastolică, s-a constatat o semnificație statistică după procesarea datelor legate de saturație și durata de instalare a ischemiei în diferite cicluri de preconditionare ischemică.

Modificarea SPO₂ (oxigenarea extremității preconditionate), chiar după prima ischemie, a înregistrat o creștere geometrică în toate cazurile din studiu, atât în lotul 1, cât și în lotul 3. A fost înregistrată o creștere geometrică a perioadei de timp pentru dispariția saturației cu oxigen și a pulsului, în pofida umflării manșetei tensiometrului la valori de până la 230 mmHg pentru a obține stoparea getului arterial și ischemia membrului.

Mecanismele preconditionării ischemice la distanță, raportate la schimbările indicatorilor vitali, au fost susținute și de statusul local al membrului prin prezența hiperemiei și edemului,

care sunt o consecință a ischemiei, deoarece ischemia în sine provoacă mecanisme de activare a factorilor proinflamatori.

În urma datelor înregistrate și prelucrate, putem concluziona că prima ischemie este inițiatorul mecanismelor de protecție și de creștere a toleranței la ischemie, iar în celelalte 2 cicluri de ischemie/reperfuzie se observă beneficiile imediate ale primului ciclu de ischemie-reperfuzie. Astfel, considerăm că 3 cicluri de ischemie/reperfuzie sunt suficiente pentru a iniția mecanismele protective și ajutătoare în cadrul unui accident vascular cerebral inclusiv și a celui cardioembolic.

La evaluarea în dinamică la externare, la termenul de 1, 3 și 6 luni la pacienții din lotul 1 și lotul 2, nu s-au înregistrat recurențe ale accidentului vascular cerebral ischemic cardioembolic sau înregistrarea complicațiilor specifice acestei proceduri și nici agravarea deficitelor neurologice, starea pacienților fiind stabilă.

Pacienții la care a fost efectuată procedura de condiționare ischemică nu au înregistrat nici o complicație medicală, ceea ce susține că aceasta este inofensivă și poate prezenta beneficii în evoluția bolii [59].

Fenomenul de condiționare ischemică la pacienții din grupul studiat

Studiile privind efectuarea condiționării ischemice la distanță, efectuat până acum, au exclus pacienții cu accident vascular cerebral ischemic cardioembolic, cunoscuți cu prezența surselor cardiace pentru cardioembolism cerebral, din cauza prezenței fibrilației atriale sau *flutterului*. O altă problemă care ar viza condiționarea ischemică la distanță pacienților cu accident vascular cerebral cardioembolic ar fi riscul înalt de transformare hemoragică. Cu toate acestea, impactul condiționării ischemice privind prevenirea secundară a accidentului vascular cerebral cardioembolic prezintă interes din mai multe motive. În primul rând, în literatură sunt multe studii care au demonstrat efectul protector al condiționării ischemice, în special pe modelele de animale, unde ischemia cerebrală se aseamănă cu mecanismul ischemiei produs în accidentul vascular cerebral ischemic cardioembolic, fiind provocată stoparea bruscă a fluxului sangvin în regiuni ale vaselor cerebrale până atunci intacte, fiind un mecanism patofiziologic altul decât cel din AVC ischemic aterotrombotic. Studiile susțin că progresia ateromatoasă lentă și stenoizarea relativ încetinită conduce la un grad de pre-condiționare endogenă, care reduce înțelegerea impactului marginal al preconditionării ischemice la distanță, comparativ cu indivizii care suportă pentru prima dată un accident vascular cerebral cardioembolic. În concordanță cu aceasta, studiile anterioare au indicat că volumul ischemiei care rezultă din cardioembolism este mai mare decât cel datorat unui embol de dimensiuni similare care este produs de ateroscleroza vasculară stenozantă carotidiană [41]. Posibil că mecanismele patogenetice pot fi explicate și de

prezența unei rețele vasculare cerebrale bogate și de particularitățile de vascularizare a creierului inclusiv prezența particularităților de anastomoză rețelei arteriale a creierului [207]. Studiile, de asemenea, că fibrilația atrială reprezintă cea mai frecventă cauză de cardioembolism, aceasta fiind o aritmie cardiacă, care se dezvoltă predominant la o vârstă mai înaintată în contextul altor de factori de risc cardiovasculari precum este hipertensiunea arterială și diabetul zaharat. Fibrilației atriale mai devreme sau mai târziu, se asociază disfuncția endotelială [208].

Mecanismele exacte prin care condiționarea ischemică la distanță asigură protecția endoteliului vascular, rămân a fi elucidate în studii morfologice-fiziologice de anvergură. Cu toate acestea, în cadrul unui trial clinic randomizat a fost stabilit că condiționarea ischemică la distanță a prevenit disfuncția endotelială acută prin modularea inflamației și a proceselor de oxidare la pacienții expuși unui stimul inflamator acut [209]. Aceste argumente susțin repetat beneficiul exercitat asupra evoluției clinice a AVC-lui ischemic, inclusiv cardioembolic și asupra celei mai frecvente surse pentru cardioembolism sistemic și cerebral, și anume asupra FA.

Într-un studiu din 2020 au fost evaluate efectele condiționării ischemice la distanță timp de două săptămâni la supraviețuitorii unui accident vascular cerebral, fiind înregistrată creșterea fluxului sanguin prin dilatarea arterei brahiale [102]. Supraviețuitorii accidentului vascular cerebral au o capacitate cardiorespiratorie redusă. Condiționarea ischemică la distanță este o intervenție neinvazivă, rentabilă și ușor de administrat, care poate îmbunătăți funcția motorie și funcția endotelială vasculară. Studiul prospectiv, randomizat, dublu-orb, controlat citat în acest paragraf, efectuat la 24 de pacienți cu accident vascular cerebral cronic, mai mult de 6 luni după accident, au fost randomizați pentru a primi fie condiționarea ischemică la distanță propriu-zisă, fie condiționarea ischemică simulată pe coapsa afectată, de două ori pe săptămână, timp de 2 săptămâni. Procedura de condiționare ischemică la distanță a constatat în aplicarea și umflarea manșetei tensiometrului la valori de 225 mmHg timp de 5 minute, urmată de 5 minute de recuperare, repetată de cinci ori pe sesiune. Simularea condiționării ischemice la distanță a constatat în umflarea manșetei tensiometrului la valori de 10 mmHg. Vasodilatarea mediată a fluxului arterei brahiale a fost evaluată pe brațul neafectat la începutul și la sfârșitul perioadei de intervenție, care a crescut semnificativ în grupul de studiu în comparație cu grupul control. Autorii au ajuns la concluzia că două săptămâni de condiționare ischemică la distanță îmbunătățesc fluxul sangvin din artera brahială la supraviețuitorii unui accident vascular cerebral, sugerând că procedura de condiționare ischemică la distanță poate fi o intervenție promițătoare pentru îmbunătățirea sănătății cardiovasculare în rândul populației cu risc [102].

Siguranță și tolerabilitate

Mai multe studii clinice sugerează că condiționarea ischemică este sigură, chiar când se efectuează de două ori pe zi pe ambele brațe timp de 300 de zile, inclusiv la vârstnici [83, 210].

Au fost raportate un număr mic de reacții adverse inclusiv peteșii cutanate, dar riscuri crescute de tromboză venoasă sau rabdomioliză nu au fost înregistrate în nici într-un caz.

Nu este clar dacă condiționarea ischemică la distanță cronică afectează funcția senzorială sau motorie a membrilor condiționați; iar studii care includ aceste evaluări clinice și electrofiziologice detaliate cu măsurări și rezultate ar trebui să contribuie la completarea acestei lacune de cunoștințe fiziopatologice. Un criteriu de excludere consistent pentru mai multe studii clinice de condiționare ischemică la distanță în accident vascular cerebral a fost boala vasculară periferică sau tromboembolismul venos care afectează membrul condiționat. Credem că există un risc teoretic de agravare, nespecificat, la acești pacienți. Faptul că studiile anterioare nu au evidențiat riscul complicațiilor la această categorie de pacienți, iar alte studii care au cercetat fenomenul de CoID la nivelul membrilor superioare la pacienții cu boală vasculară periferică exprimată doar la nivelul membrilor inferioare, nu ne permite să ne expunem definitiv opinia la acest subiect.

În cadrul studiului nostru inovațiile introduse conștient în procedura de condiționare ischemică la distanță au determinat particularitățile esențiale pentru a o face controlabilă prin monitorizarea indicatorilor de ischemie și lipsă obiectivizată a oxigenării și a pulsului de la periferie cu ajutorul pulsoximetrului. Monitorizarea indicatorilor (puls, TA, saturația cu oxigen în periferie) cu pulsoximetrul a îmbunătățit substanțial procedura și ne-a oferit indici siguri pentru analiza statistică. Totodată menționăm, că loturile 1 și 3 din studiu, care au fost supuse procedurii modificate de condiționare ischemică la distanță prezentau următoarele caracteristici: omogene după vârstă, repartizare pe sexe, dar cu diferențe după nivelul de educație și simptomele clinice-imagistice prezentate. După factorii de risc cardiovasculari lotul 3 s-a evidențiat prin mai puține cazuri de fibrilație atrială persistentă, fumat dar mai multe cazuri de diabet zaharat și alte surse de cardioembolism.

Analiza gradului de satisfacție și toleranță la procedura de condiționare ischemică la distanță, precum și rata reacțiilor adverse și intensitatea durerii, nu a arătat diferențe semnificative între loturile de cercetare. Aceasta sugerează că procedura este sigură și bine tolerată atât de pacienții cu accident vascular cerebral ischemic cardioembolic, cât și de subiecții cu factori de risc cardiovasculari, fără a produce reacții adverse majore sau suferință suplimentară celei preexistente.

Oxygenarea extremității preconditionate a crescut dublu după prima ischemie în toate cazurile studiate, atât în lotul 1, cât și în lotul 3. Mecanismele preconditionării ischemice la distanță, reflectate în schimbările valorilor indicatorilor vitali, au fost susținute de prezența clinică a hiperemiei și a edemului la nivelul membrului condiționat, drept consecință ischemiei care activează factorii pro-inflamatori.

Datele obținute sugerează că prima ischemie inițiază mecanismele de protecție și creștere a toleranței la ischemie, iar în celelalte două cicluri ischemie/reperfuzie se desfășoară deja beneficiile imediate ale primului ciclu. În concluzie constatăm că trei cicluri de ischemie/reperfuzie sunt suficiente pentru a iniția mecanismele protective și ajutătoare în cazul accidentului vascular cerebral ischemic cardioembolic.

Evaluările repetate la o lună după procedură nu au arătat recurențe ale accidentului vascular cerebral cardioembolic sau creșterea deficitelor neurologice, starea pacienților fiind stabilă. Pacienții care au beneficiat de procedura de condiționare ischemică nu au înregistrat complicații medicale, cauzate nemijlocit de procedură, ceea ce sugerează că ea este inofensivă și posibil benefică pentru evoluția bolii tisulare ischemice.

Rezultatele obținute susțin cu siguranță implementarea în practică a procedurii operaționale de aplicare a preconditionării ischemice la distanță pacienților cu accidente vasculare cerebrale, fiind o metodă doar în beneficiul pacientului și nu presupune cheltuieli, influențând, credem noi, o evoluție favorabilă a bolii.

Fără doar și poate că, cercetarea mecanismelor de acțiune umorală, imună și genetică, care stau la baza fenomenului de condiționare ischemică la distanță, nu a fost ținta acestei cercetări, dar desigur că rezultatele noastre modeste oferă un bloc de date clinic, care vor ajuta la ridicarea cortinei de deasupra fenomenului în cauză. Sunt necesare cercetări multidisciplinare suplimentare pentru ca metoda investigată să fie implementată și aplicată în vederea îmbunătățirii managementului medical-terapeutic al pacienților cu accident vascular cerebral cardioembolic și al celor cu alți factori de risc. Aceste cercetări, până la urmă, ar trebui să elaboreze recomandări corespunzătoare de includere în protocoalele și ghidurile de nivel internațional și național.

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 statistice 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 statistice 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.

RECOMANDĂRI PRACTICE

2. 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.
3. 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.
4. Pentru a optimiza eficiența și monitorizarea procedurii de condiționare ischemică la distanță, este indicat să se includă utilizarea unui pulsoximetru în protocolul standard.
5. 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.
6. 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.
7. 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 ulterioare în domeniul accidentului vascular cerebral ischemic de tip cardioembolic.

BIBLIOGRAFIE

1. 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.
2. Tsao CW, Aday AW, Almarzooq ZI, Anderson CAM, Arora P, Avery CL, et al. Heart Disease and Stroke Statistics - 2023 Update: A Report from the American Heart Association. *Circulation.* 2023;147.
3. Hata J, Ninomiya T. Epidemiology of Stroke in a General Japanese Population: The Hisayama Study. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis.* 2023;30.
4. AURELIA GLAVAN. Reabilitarea Psihologică a Persoanelor post Accident Vascular Cerebral. 1st edition. Chisinau: Institutul de Științe ale Educației; 2020.
5. Mähönen Markku, Tolonen Hanna, Kuulasmaa Kari. MONICA stroke event registration data book 1982–1995. World Health Organization. 2000. Accessed 30 Apr 2023.
6. Hong KS, Lee J, Bae HJ, Lee JS, Kang DW, Yu KH, et al. Greater stroke severity predominates over all other factors for the worse outcome of cardioembolic stroke. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases.* 2013;22:e373–80.
7. Zota Eremei CICDRRGS. Aspecte clinico-evolutive în tratamentul trombolitic al accidentului vascular cerebral acut. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei Științe Medicale.* 2015;2:188–92.
8. Kitagawa K. Ischemic tolerance in the brain: Endogenous adaptive machinery against ischemic stress. *J Neurosci Res.* 2012;90:1043–54.
9. Lehotsky', J, Lehotsky', L, Burda J, Danielisova', V, Danielisova', D, Gottlieb M, et al. Ischemic Tolerance: The Mechanisms of Neuroprotective Strategy. *The Anatomical Record: Advances in Integrative Anatomy and Evolutionary Biology.* 2009;292:2002–12.
10. 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.
11. Jurjāns K, Cērpā M, Baborikina A, Kalējs O, Miglāne E. Impact of Anticoagulants in Reducing Mortality and Disability in Cardioembolic Stroke Patients. *Medicina (Lithuania).* 2022;58.
12. Stead LG, Gilmore RM, Bellolio MF, Jain A, Rabinstein AA, Decker WW, et al. Cardioembolic but not other stroke subtypes predict mortality independent of stroke severity at presentation. *Stroke Res Treat.* 2011;2011.
13. Zhang T, Zhou H, Yang J, Zhou Y, Chen Y, He Y, et al. Presence of Residual Cardiac Thrombus Predicts Poor Outcome in Cardioembolic Stroke After Reperfusion Therapy. *J Am Heart Assoc.* 2024;13.
14. Sakai K, Suda S, Iguchi Y, Abe A, Yagita Y, Kanzawa T, et al. High pre-stroke CHADS2 score predicts unfavorable functional outcome in acute cardioembolic stroke patients prescribed

oral anticoagulant therapy: A sub-analysis of the PASTA registry study. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. 2024;33.

15. He MF, Cai WD, Zhao MM, Jiang CH, Qin FZ, Zhou JY, et al. A new algorithm for suspected stroke patient management with NT-proBNP POCT platform in the emergency department: A new algorithm for suspected stroke patient. *Hong Kong Journal of Emergency Medicine*. 2018;25.

16. Markus A, Valerie S, Mira K. Promising Biomarker Candidates for Cardioembolic Stroke Etiology. A Brief Narrative Review and Current Opinion. *Frontiers in Neurology*. 2021;12.

17. Katsanos AH, Kamel H, Healey JS, Hart RG. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Looking Forward. *Circulation*. 2020;142.

18. Llombart V, Antolin-Fontes A, Bustamante A, Giralt D, Rost NS, Furie K, et al. B-Type Natriuretic Peptides Help in Cardioembolic Stroke Diagnosis. *Stroke*. 2015;46.

19. Pan J, Li X, Peng Y. Remote ischemic conditioning for acute ischemic stroke: Dawn in the darkness. *Reviews in the Neurosciences*. 2016;27.

20. Sheng R, Chen JL, Qin ZH. Cerebral conditioning: Mechanisms and potential clinical implications. *Brain Hemorrhages*. 2022;3.

21. Purroy F, Beretta S, England TJ, Hess DC, Pico F, Shuaib A. Editorial: Remote Ischemic Conditioning (Pre, Per, and Post) as an Emerging Strategy of Neuroprotection in Ischemic Stroke. *Frontiers in Neurology*. 2022;13.

22. Garcia-Bonilla L, Benakis C, Moore J, Iadecola C, Anrather J. Immune mechanisms in cerebral ischemic tolerance. *Frontiers in Neuroscience*. 2014; 8 MAR.

23. Anrather J, Hallenbeck JM. Biological Networks in Ischemic Tolerance - Rethinking the Approach to Clinical Conditioning. *Translational Stroke Research*. 2013;4.

24. Hao Y, Xin M, Feng L, Wang X, Wang X, Ma D, et al. Review Cerebral Ischemic Tolerance and Preconditioning: Methods, Mechanisms, Clinical Applications, and Challenges. *Frontiers in Neurology*. 2020;11.

25. Schaller B. Ischemic preconditioning as induction of ischemic tolerance after transient ischemic attacks in human brain: Its clinical relevance. *Neurosci Lett*. 2005;377.

26. Weih MK, Kallenberg K, Bergk A, Dirnagl U, Harms L, Wernecke KD, et al. Attenuated stroke severity after prodromal TIA: A role for ischemic tolerance in the brain? *Stroke*. 1999;30.

27. Zacharia BE, Bruce SS, Tatlisumak T. Ischemic preconditioning/ preconditioning comments. *Neurology*. 2012;79.

28. Meller R, Simon RP. A critical review of mechanisms regulating remote preconditioning-induced brain protection. *Journal of Applied Physiology*. 2015;119.

29. Sharma D, Maslov LN, Singh N, Jaggi AS. Remote ischemic preconditioning-induced neuroprotection in cerebral ischemia-reperfusion injury: Preclinical evidence and mechanisms. *European Journal of Pharmacology*. 2020;883.

30. Pleșcan T. Mecanismele moleculare de neuroprotecție endogenă prin preconditionare ischemică la pacienți cu accident vascular cerebral ischemic. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei Științe Medicale*. 2017;54:265–70.
31. Moskowitz MA, Waeber C. Remote ischemic preconditioning: Making the brain more tolerant, safely and inexpensively. *Circulation*. 2011;123.
32. Veighey K, MacAllister RJ. Clinical applications of remote ischemic preconditioning. *Cardiol Res Pract*. 2012;1.
33. Kitagawa K, Matsumoto M, Tagaya M, Hata R, Ueda H, Niinobe M, et al. “Ischemic tolerance” phenomenon found in the brain. *Brain Res*. 1990;528.
34. 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.
35. Veighey K, MacAllister RJ. Clinical applications of remote ischemic preconditioning. *Cardiology Research and Practice*. 2012;1.
36. Candilio L, Hausenloy DJ, Yellon DM. Remote Ischemic Conditioning: A Clinical Trial’s Update. <https://doi.org/101177/1074248411411711>. 2016;16:304–12.
37. Poalelungi A, Turiac E, Tulba D, Stoian D, Popescu BO. Remote Ischemic Conditioning in Acute Ischemic Stroke – A Clinical Trial Design. *J Med Life*. 2020;13.
38. Ishizuka K, Hoshino T, Toi S, Mizuno T, Hosoya M, Saito M, et al. Remote ischemic conditioning for acute ischemic stroke part 2: Study protocol for a randomized controlled trial. *Front Neurol*. 2022;13.
39. Huisheng Chen. Remote Ischemic Conditioning for Acute Moderate Ischemic Stroke. <https://clinicaltrials.gov/show/NCT03740971>. 2018.
40. 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.
41. 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.
42. Meng R, Konakondla S, Meng L, Xi C, Liu Y, Li G, et al. Arm ischemic preconditioning prevents stroke recurrence in octogenarians with intracranial arterial stenosis. *Stroke*. 2013;44.
43. Hallevi H, Albright KC, Martin-Schild S, Barreto AD, Grotta JC, Savitz SI. The Complications of Cardioembolic Stroke: Lessons from the VISTA Database. *Cerebrovascular Diseases*. 2008;26:38–40.
44. Arboix A, Vericat MC, Pujades R, Massons J, García-Eroles L, Oliveres M. Cardioembolic infarction in the Sagrat Cor-Alianza Hospital of Barcelona Stroke Registry. *Acta Neurol Scand*. 1997;96:407–12.
45. Henninger N, Goddeau RP, Karmarkar A, Helenius J, McManus DD. Atrial Fibrillation Is Associated with a Worse 90-Day Outcome Than Other Cardioembolic Stroke Subtypes. *Stroke*. 2016;47.

46. Oki Y, Sakakibara F, Uchida K, Kageyama H, Yasaka M, Toyoda K, et al. ASPECTS-Region-Dependent Functional Outcomes after Endovascular Therapy in Patients with Cardioembolic Stroke. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. 2021;30.
47. Urbach H, Hartmann A, Pohl C, Omran H, Wilhelm K, Flacke S, et al. Local intra-arterial thrombolysis in the carotid territory: Does recanalization depend on the thromboembolus type? *Neuroradiology*. 2002;44.
48. García-Bermejo P, Calleja AI, Pérez-Fernández S, Cortijo E, Del Monte JM, García-Porrero M, et al. Perfusion computed tomography-guided intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke beyond 4.5 hours: A case-control study. *Cerebrovascular Diseases*. 2012;34.
49. Kulesh AA, Syromyatnikova LI, Golosova YA, Shestakov V V. The experience of using thrombolysis in patients with acute disturbances of cerebral circulation: Efficacy, safety, predictors of outcome and hemorrhagic transformation. *Zhurnal Nevrologii i Psihiatrii imeni SS Korsakova*. 2018;118.
50. Hong KS, Saver JL, Kang DW, Bae HJ, Yu KH, Koo J, et al. Years of optimum health lost due to complications after acute ischemic stroke: Disability-adjusted life-years analysis. *Stroke*. 2010;41.
51. Zhao W, Hausenloy DJ, Hess DC, Yellon DM, Ji X. Remote Ischemic Conditioning: Challenges and Opportunities. *Stroke*. 2023;54.
52. 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.
53. Kraemer R, Lorenzen J, Kabbani M, Herold C, Busche M, Vogt PM, et al. Acute effects of remote ischemic preconditioning on cutaneous microcirculation - A controlled prospective cohort study. *BMC Surg*. 2011;11.
54. Hougaard KD, Hjort N, Zeidler D, Sorensen L, Norgaard A, Thomsen RB, et al. Remote ischemic preconditioning in thrombolysed stroke patients: Randomized study of activating endogenous neuroprotection - design and MRI measurements. *International Journal of Stroke*. 2013;8.
55. Landman T, Schoon Y, Warlé M, De Leeuw FE, Thijssen D. The effect of repeated remote ischemic postconditioning on infarct size in patients with an ischemic stroke (REPOST): Study protocol for a randomized clinical trial. *Trials*. 2019;20.
56. Diamanti S, Beretta S, Tettamanti M, Sacco S, Sette G, Ornello R, et al. Multi-Center Randomized Phase II Clinical Trial on Remote Ischemic Conditioning in Acute Ischemic Stroke Within 9 Hours of Onset in Patients Ineligible to Recanalization Therapies (TRICS-9): Study Design and Protocol. *Front Neurol*. 2021;12.
57. Diamanti S, Beretta S, Tettamanti M, Sacco S, Sette G, Ornello R, et al. Multi-Center Randomized Phase II Clinical Trial on Remote Ischemic Conditioning in Acute Ischemic Stroke Within 9 Hours of Onset in Patients Ineligible to Recanalization Therapies (TRICS-9): Study Design and Protocol. *Front Neurol*. 2021;12.
58. Guo ZN, Abuduxukuer R, Zhang P, Wang C, Yang Y. Safety and efficacy of remote ischemic conditioning combined with endovascular thrombectomy for acute ischemic stroke due

to large vessel occlusion of anterior circulation: A multicenter, randomized, parallel-controlled clinical trial (SERIC-EVT): Study protocol. *International Journal of Stroke*. 2023;18.

59. 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.

60. Mihail GAVRILIUC RGRV. Toleranța Ischemică Cerebrală. Iași; 2024.

61. Gao X, Ren C, Zhao H. Protective effects of ischemic postconditioning compared with gradual reperfusion or preconditioning. *J Neurosci Res*. 2008;86.

62. Gavriluc Mihail. Toleranța ischemică cerebrală. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei Științe Medicale*. 2013;1:249–51.

63. Grumeza Alexandru. Corelarea clinică între preconditionarea ischemică cerebrală și stupefierea țesutului cerebral ischemiat. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei Științe Medicale*. 2013;5:90–2.

64. Mihail G, Alexandru G. Leziunea cerebrală postischemică. Efectul preconditionării ischemice și postcondiționării ischemice în identificarea potențialelor strategii pentru tratamentul ictusului cerebral. *Revista literaturii. Buletinul Academiei de Științe a Moldovei Științe Medicale*. 2009;22:19–23.

65. LUCHIANCIUC R. Condiționarea ischemică la distanță la pacienții cu accident vascular cerebral cardioembolic. *Revista de Științe ale Sănătății din Moldova*. 2024;11:398–398.

66. Luchianciuc R. Effects of Modified Remote Ischemic Conditioning Procedure on Cardioembolic Stroke. Abu Dhabi ; 2024.

67. Luchianciuc R, Gavriluc M. Fenomenul de preconditionare ischemică la pacienți cu accident vascular ischemic și hemoragic (Revista literaturii). *Anale științifice USMF “Nicolae Testemițanu”*, 2013, Ediția a XIV-a. 2013;3 Neurologie:483–8.

68. Gidday JM. Cerebral preconditioning and ischaemic tolerance. *Nature Reviews Neuroscience*. 2006;7.

69. Burda R, Burda J, Morochovič R. Ischemic Tolerance—A Way to Reduce the Extent of Ischemia–Reperfusion Damage. *Cells*. 2023;12.

70. Qin Z, Song S, Xi G, Silbergleit R, Keep RF, Hoff JT, et al. Preconditioning with hyperbaric oxygen attenuates brain edema after experimental intracerebral hemorrhage. *Neurosurg Focus*. 2007;22.

71. Tapuria N, Kumar Y, Habib MM, Amara MA, Seifalian AM, Davidson BR. Remote Ischemic Preconditioning: A Novel Protective Method From Ischemia Reperfusion Injury-A Review. *Journal of Surgical Research*. 2008;150.

72. Gherman D, Lisnic V, Vașchevici R. Ischemic medular disturbances in osteoporotic spondylopathy induced by sexual hormones deficiency. *Romanian Journal of Neurology*. 2011;1:5–11.

73. Hu S, Dong HL, Li YZ, Luo ZJ, Sun L, Yang QZ, et al. Effects of remote ischemic preconditioning on biochemical markers and neurologic outcomes in patients undergoing

elective cervical decompression surgery: A prospective randomized controlled trial. *J Neurosurg Anesthesiol.* 2010;22.

74. 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.

75. 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.

76. Герман Д.Г. ВРВ. Роль нейрососудистого фактора в патогенезе цервикогенной головной боли. *Міжнародний неврологічний журнал .* 2010;4:90–3.

77. Durukan A, Tatlisumak T. Preconditioning-induced ischemic tolerance: A window into endogenous gearing for cerebroprotection. *Experimental and Translational Stroke Medicine.* 2010;2.

78. 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.

79. Candilio L, Hausenloy DJ, Yellon DM. Remote ischemic conditioning: A clinical trial's update. In: *Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics.* 2011.

80. 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.

81. Liu K, Cai Z, Zhang Q, He J, Cheng Y, Wei S, et al. Determination of significant parameters in remote ischemic postconditioning for ischemic stroke in experimental models: A systematic review and meta-analysis study. *CNS Neurosci Ther.* 2022;28.

82. Keevil H, Phillips BE, England TJ. Remote ischemic conditioning for stroke: A critical systematic review. *International Journal of Stroke.* 2023.

83. Landman TRJ, Schoon Y, Warlé MC, De Leeuw FE, Thijssen DHJ. Remote Ischemic Conditioning as an Additional Treatment for Acute Ischemic Stroke: The Preclinical and Clinical Evidence. *Stroke.* 2019;50.

84. Hess DC, Hoda MN, Khan MB. Humoral mediators of remote ischemic conditioning: Important role of eNOS/NO/nitrite. In: *Acta Neurochirurgica, Supplementum.* 2016.

85. Koizumi S, Hirayama Y. Ischemic Tolerance Induced by Glial Cells. *Neurochem Res.* 2022;47.

86. Chen M, Lu TJ, Chen XJ, Zhou Y, Chen Q, Feng XY, et al. Differential roles of NMDA receptor subtypes in ischemic neuronal cell death and ischemic tolerance. *Stroke.* 2008;39.

87. Shimada Y, Tanaka R, Shimura H, Yamashiro K, Urabe T, Hattori N. Phosphorylation enhances recombinant HSP27 neuroprotection against focal cerebral ischemia in mice. *Neuroscience.* 2014;278.

88. Ryou MG, Liu R, Ren M, Sun J, Mallet RT, Yang SH. Pyruvate protects the brain against ischemia-reperfusion injury by activating the erythropoietin signaling pathway. *Stroke*. 2012;43.
89. Diamanti S, Beretta S, Tettamanti M, Sacco S, Sette G, Ornello R, et al. Multi-Center Randomized Phase II Clinical Trial on Remote Ischemic Conditioning in Acute Ischemic Stroke Within 9 Hours of Onset in Patients Ineligible to Recanalization Therapies (TRICS-9): Study Design and Protocol. *Front Neurol*. 2021;12.
90. 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.
91. Malhotra S, Naggar I, Stewart M, Rosenbaum DM. Neurogenic pathway mediated remote preconditioning protects the brain from transient focal ischemic injury. *Brain Res*. 2011;1386.
92. Donato M, Buchholz B, Rodríguez M, Pérez V, Inserte J, García-Dorado D, et al. Role of the parasympathetic nervous system in cardioprotection by remote hindlimb ischaemic preconditioning. *Exp Physiol*. 2013;98.
93. Steensrud T, Li J, Dai X, Manlihot C, Kharbanda RK, Tropak M, et al. Pretreatment with the nitric oxide donor SNAP or nerve transection blocks humoral preconditioning by remote limb ischemia or intra-arterial adenosine. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2010;299.
94. Mastitskaya S, Marina N, Gourine A, Gilbey MP, Spyer KM, Teschemacher AG, et al. Cardioprotection evoked by remote ischaemic preconditioning is critically dependent on the activity of vagal pre-ganglionic neurones. *Cardiovasc Res*. 2012;95.
95. Shimizu M, Tropak M, Diaz RJ, Suto F, Surendra H, Kuzmin E, et al. Transient limb ischaemia remotely preconditions through a humoral mechanism acting directly on the myocardium: Evidence suggesting cross-species protection. *Clin Sci*. 2009;117.
96. Xiao L, Lu R, Hu CP, Deng HW, Li YJ. Delayed cardioprotection by intestinal preconditioning is mediated by calcitonin gene-related peptide. *Eur J Pharmacol*. 2001;427.
97. Nakamura M, Nakakimura K, Matsumoto M, Sakabe T. Rapid tolerance to focal cerebral ischemia in rats is attenuated by adenosine A1 receptor antagonist. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*. 2002;22.
98. Park E, Lalani MN, Park KJ. Remote-ischemic preconditioning as a prophylactic treatment for mild traumatic brain injury. *Journal of Neurotrauma*. 2014;31.
99. 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.
100. Kulesh AA. The modern concept of neuroprotective therapy in the acute period of ischemic stroke. *Meditinskii Sovet*. 2020;2020.
101. Liang D, He XB, Wang Z, Li C, Gao BY, Wu JF, et al. Remote limb ischemic postconditioning promotes motor function recovery in a rat model of ischemic stroke via the up-regulation of endogenous tissue kallikrein. *CNS Neurosci Ther*. 2018;24.

102. Hyngstrom AS, Nguyen JN, Wright MT, Tarima SS, Schmit BD, Gutterman DD, et al. Two weeks of remote ischemic conditioning improves brachial artery flow mediated dilation in chronic stroke survivors. *J Appl Physiol*. 2020;129.
103. Weir P, Maguire R, O'Sullivan SE, England TJ. A meta-analysis of remote ischaemic conditioning in experimental stroke. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*. 2021;41.
104. 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.
105. 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.
106. 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.
107. Pico F, Lapergue B, Ferrigno M, Rosso C, Meseguer E, Chadenat ML, et al. Effect of In-Hospital Remote Ischemic Perconditioning on Brain Infarction Growth and Clinical Outcomes in Patients with Acute Ischemic Stroke: The RESCUE BRAIN Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol*. 2020;77.
108. 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.
109. Ma W, Yang J, Zhang J, He R, Luo Y, Li C, et al. Cerebral protective effect of in situ and remote ischemic postconditioning on ischemic stroke rat via the TGFβ1-Smad2/3 signaling pathway. *Brain Res*. 2024;1824.
110. Hoda MN, Siddiqui S, Herberg S, Periyasamy-Thandavan S, Bhatia K, Hafez SS, et al. Remote ischemic perconditioning is effective alone and in combination with intravenous tissue-type plasminogen activator in murine model of embolic stroke. *Stroke*. 2012;43.
111. Hoda MN, Bhatia K, Hafez SS, Johnson MH, Siddiqui S, Ergul A, et al. Remote Ischemic Perconditioning is Effective After Embolic Stroke in Ovariectomized Female Mice. *Transl Stroke Res*. 2014;5.
112. Blauenfeldt R, Mortensen JK, Valentin J, Hess DC, Johnsen S, Simonsen C, et al. Abstract 61: The Effect of Remote Ischemic Conditioning in Stroke Subtypes: A Subgroup Analysis From the RESIST Trial. *Stroke*. 2024;55 Suppl_1.
113. Kolh P, Windecker S. ESC/EACTS myocardial revascularization guidelines 2014. *European heart journal*. 2014;35.
114. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP, Fleisher LA, et al. 2017 AHA/ACC Focused Update of the 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients with Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2017;135.

115. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *European Heart Journal*. 2016;37.
116. Editorial A. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27.
117. Lip GYH, Banerjee A, Boriani G, Chiang C en, Fargo R, Freedman B, et al. Antithrombotic Therapy for Atrial Fibrillation: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*. 2018;154.
118. Ringleb PA, Bousser MG, Ford G, Bath P, Brainin M, Caso V, et al. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack 2008. *Cerebrovascular Diseases*. 2008;25.
119. Fonseca AC, Merwick Á, Dennis M, Ferrari J, Ferro JM, Kelly P, et al. European Stroke Organisation (ESO) guidelines on management of transient ischaemic attack. *Eur Stroke J*. 2021;6.
120. January CT, Wann LS, Alpert JS, Calkins H, Cigarroa JE, Cleveland JC, et al. 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: Executive Summary. *Circulation*. 2014;130.
121. Erratum: 2021 Guideline for the Prevention of Stroke in Patients with Stroke and Transient Ischemic Attack: A Guideline from the American Heart Association/American Stroke Association ((Stroke (2021) 52 (e364-e467) DOI: 10.1161/STR.0000000000000375). *Stroke*. 2021.
122. Dawson J, Béjot Y, Christensen LM, De Marchis GM, Dichgans M, Hagberg G, et al. European Stroke Organisation (ESO) guideline on pharmacological interventions for long-term secondary prevention after ischaemic stroke or transient ischaemic attack. *Eur Stroke J*. 2022;7.
123. Sacco RL, Kasner SE, Broderick JP, Caplan LR, Connors JJ, Culebras A, et al. An updated definition of stroke for the 21st century: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2013;44:2064–89.
124. Díaz Guzmán J. Ictus cardioembólico: Epidemiología. *Neurologia*. 2012;27 SUPPL. 1.
125. Groppa S, Bernic V, Ciobanu N, Ciocanu M, Cojocaru S, Gaindric C, et al. Accidental Vascular cerebral: epidemiologie, factori de risc, prevenție.
126. Nistor IR, Bajenaru O., Gherasim L. Accidental vascular cerebral cardioembolic. *Corelatii neurocardiologice*. 2016.
127. Yaghi S. Diagnosis and Management of Cardioembolic Stroke. *CONTINUUM Lifelong Learning in Neurology*. 2023;29.
128. Pepi M, Evangelista A, Nihoyannopoulos P, Flachskampf FA, Athanassopoulos G, Colonna P, et al. Recommendations for echocardiography use in the diagnosis and management of cardiac sources of embolism. *European Journal of Echocardiography*. 2010;11.
129. Pepi M, Evangelista A, Nihoyannopoulos P, Flachskampf FA, Athanassopoulos G, Colonna P, et al. Recommendations for echocardiography use in the diagnosis and management of cardiac

sources of embolismEuropean Association of Echocardiography (EAE) (a registered branch of the ESC). *European Journal of Echocardiography*. 2010;11:461–76.

130. Saric M, Armour AC, Arnaout MS, Chaudhry FA, Grimm RA, Kronzon I, et al. Guidelines for the Use of Echocardiography in the Evaluation of a Cardiac Source of Embolism. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2016;29.

131. Canali E, Serani M, Tarzia P, Ciampi P, Canestrelli S, Calò L. Echocardiography in cardioembolic stroke prevention. *European Heart Journal, Supplement*. 2023;25 SC.

132. Manole Elena, Șalari Natalia, Odainic Olesea, Luchianciuc Rodica. Ictusul criptogenic. *Revista literaturii. Buletinul Academiei de Științe a Moldovei*. . 2015;1(46) Științe medicale:61–4.

133. Kitsiou A, Schaebitz WR, Israel CW, Rogalewski A, Minnerup J, Greeve I. Detection of atrial fibrillation (AF) in patients with an implantable loop recorder (ILR) after an embolic stroke of undetermined source (ESUS)-the 3-years monitoring. *International Journal of Stroke*. 2020;15 1 SUPPL.

134. Perera KS, De Sa Boasquevisque D, Rao-Melacini P, Taylor A, Cheng A, Hankey GJ, et al. Evaluating Rates of Recurrent Ischemic Stroke among Young Adults with Embolic Stroke of Undetermined Source: The Young ESUS Longitudinal Cohort Study. *JAMA Neurol*. 2022;79.

135. Hart RG, Catanese L, Perera KS, Ntaios G, Connolly SJ. Embolic Stroke of Undetermined Source: A Systematic Review and Clinical Update. *Stroke*. 2017;48.

136. Feil K, Heinrich J, Küpper C, Müller K, Laub C, Von Falkenhausen AS, et al. Catch-up-ESUS - Follow-up in embolic stroke of undetermined source (ESUS) in a prospective, open-label, observational study: Study protocol and initial baseline data. *BMJ Open*. 2019;9.

137. Nassif M, Annink ME, Yang H, Rettig TCD, Roos YBWEM, van den Brink RBA, et al. Long-term (>10-year) clinical follow-up after young embolic stroke/TIA of undetermined source. *International Journal of Stroke*. 2021;16.

138. Field TS, Sposato LA, Hill MD, Healey JS, Andrade JG, Zhou LW. Embolic Stroke of Undetermined Source: Current Perspectives on Diagnosis, Investigations, and Management. *Canadian Journal of Cardiology*. 2023;39.

139. Chatterjee S, Dubey S, Lahiri D, Ray BK. Non Vitamin K oral anticoagulants versus antiplatelets in embolic stroke of undetermined source: Most updated evidence. *Minerva Cardioangiol*. 2019;67.

140. Nasciben V, Piegas LSP, Figueiredo MJDO, Martins SCO. PCV139 Epidemiology and Economic Burden of Atrial Fibrillation to the Public Health Care System in Brazil. *Value in Health*. 2011;14.

141. Gök G, Kılıç S, Yaşar Sinan Ü, Turkoglu E, Kemal H, Zoghi M. Epidemiology and clinical characteristics of hospitalized elderly patients for heart failure with reduced, mid-range and preserved ejection fraction. *Heart and Lung*. 2020;49.

142. Kanonidis I, Martiadou K, Rompolas G, Sailer N, Tzotzis S, Kagiadaki C, et al. Atrial fibrillation as contributing factor to stroke - Epidemiologic study in the Greek population. *Atheroscler Suppl*. 2010;11.

143. Hirsh DA, Bachman WR. Atrial fibrillation. An update and review. *Clinics in Family Practice*. 2001;3.
144. Yasuda S, Kaikita K, Akao M, Ako J, Matoba T, Nakamura M, et al. Antithrombotic Therapy for Atrial Fibrillation with Stable Coronary Disease. *New England Journal of Medicine*. 2019;381.
145. Groennebaek T, Sieljacks P, Nielsen R, Pryds K, Jespersen NR, Wang J, et al. Effect of Blood Flow Restricted Resistance Exercise and Remote Ischemic Conditioning on Functional Capacity and Myocellular Adaptations in Patients with Heart Failure. *Circ Heart Fail*. 2019;12.
146. 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.
147. Leary MC, Veluz JS, Caplan LR. Neurologic complications of arrhythmia treatment. In: *Handbook of Clinical Neurology*. 2014.
148. Zhang X, Zhao Y, Zhou Y, Lv J, Peng J, Zhu H, et al. Trends in research on sick sinus syndrome: A bibliometric analysis from 2000 to 2022. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2022;9.
149. Greenspon AJ, Hart RG, Dawson D, Hellkamp AS, Silver M, Flaker GC, et al. Predictors of stroke in patients paced for sick sinus syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43.
150. Svendsen JH, Nielsen JC, Darkner S, Jensen GVH, Mortensen LS, Andersen HR. CHADS2 and CHA2DS2-VASc score to assess risk of stroke and death in patients paced for sick sinus syndrome. *Heart*. 2013;99.
151. Aluru JS, Barsouk A, Saginala K, Rawla P, Barsouk A. Valvular Heart Disease Epidemiology. *Medical sciences (Basel, Switzerland)*. 2022;10.
152. Strange JE, Sindet-Pedersen C, Staerk L, Grove EL, Gerds TA, Torp-Pedersen C, et al. All-cause mortality, stroke, and bleeding in patients with atrial fibrillation and valvular heart disease. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2021;7.
153. Lindman BR, Clavel MA, Mathieu P, Iung B, Lancellotti P, Otto CM, et al. Calcific aortic stenosis. *Nat Rev Dis Primers*. 2016;2.
154. Rosenhek R, Zilberszac R, Schemper M, Czerny M, Mundigler G, Graf S, et al. Natural history of very severe aortic stenosis. *Circulation*. 2010;121.
155. Andreasen C, Gislason GH, Køber L, Abdulla J, Martinsson A, Smith JG, et al. Incidence of Ischemic Stroke in Individuals with and without Aortic Valve Stenosis: A Danish Retrospective Cohort Study. *Stroke*. 2020. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.119.028389>.
156. Kahrovic A, Angleitner P, Herkner H, Kocher A, Ehrlich M, Laufer G, et al. Mechanical versus biological valve prostheses for left-sided infective endocarditis. *European Journal of Cardio-thoracic Surgery*. 2022;62.
157. Rudolph TK, Herrmann E, Bon D, Walther T, Bauer T, Ensminger S, et al. Comparison of contemporary transcatheter heart valve prostheses: data from the German Aortic Valve Registry (GARY). *Clinical Research in Cardiology*. 2023. <https://doi.org/10.1007/s00392-023-02242-z>.

158. Fowler VG, Durack DT, Selton-Suty C, Athan E, Bayer AS, Chamis AL, et al. The 2023 Duke-ISCVID Criteria for Infective Endocarditis: Updating the Modified Duke Criteria. *Clin Infect Dis*. 2023. <https://doi.org/10.1093/cid/ciad271>.
159. Mishra AK, Sahu KK, Baddam V, Sargent J. Stroke and infective endocarditis. *QJM*. 2020;113.
160. Bettencourt S, Ferro JM. Acute Ischemic Stroke Treatment in Infective Endocarditis: Systematic Review. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. 2020;29.
161. Delgado V, Ajmone Marsan N, De Waha S, Bonaros N, Brida M, Burri H, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of endocarditis. *Eur Heart J*. 2023;44.
162. Korennova OY, Druk I V., Starinskaya SN, Tereshchenko J V., Ignatiev YT, Delov RA. Left atrial myxoma and cardioembolic stroke in a young patient: a case report and literature review. *Arterial Hypertension (Russian Federation)*. 2021;27.
163. Arslan F, Bongartz L, ten Berg JM, Jukema JW, Appelman Y, Liem AH, et al. 2017 ESC guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: comments from the Dutch ACS working group. *Netherlands Heart Journal*. 2018;26.
164. Inohara T, Liang L, Kosinski AS, Smith EE, Schwamm LH, Hernandez AF, et al. Recent Myocardial Infarction is Associated With Increased Risk in Older Adults With Acute Ischemic Stroke Receiving Thrombolytic Therapy. *J Am Heart Assoc*. 2019;8.
165. Pfeffer MA. The Survival and Ventricular Enlargement (SAVE) study: Rationale and perspective. *Herz*. 1993;18 SUPPL. 1.
166. Ommen SR, Mital S, Burke MA, Day SM, Deswal A, Elliott P, et al. 2020 AHA/ACC guideline for the diagnosis and treatment of patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2021;162.
167. Matthia EL, Setteducato ML, Elzeneini M, Vernace N, Salerno M, Kramer CM, et al. Circulating Biomarkers in Hypertrophic Cardiomyopathy. *Journal of the American Heart Association*. 2022;11.
168. Marks AR, Choong CY, Sanfilippo AJ, Ferré M, Weyman AE. Identification of High-Risk and Low-Risk Subgroups of Patients with Mitral-Valve Prolapse. *New England Journal of Medicine*. 1989;320.
169. Calicchio F, Lim LJ, Cross D, Bibby D, Fang Q, Meisel K, et al. Stroke in mitral valve prolapse: risk factors and left atrial function in cryptogenic versus non-cryptogenic ischemic subtypes. *Front Neurol*. 2023;14.
170. Soares MP, Rodrigues M, Silva DP, Melo TP, Sousa AB. Looking beyond mitral valve prolapse and ischaemic stroke - a late diagnosis of trichorhinophalangeal syndrome type I. *European Journal of Human Genetics*. 2022;30 SUPPL 1.
171. De Bono DP, Warlow CP. Mitral-annulus calcification and cerebral or retinal ischemia. *The Lancet*. 1979;314.

172. Durães Campos I, Marques AR, Sousa L, Fonseca S, Oliveira C, Vieira C, et al. Nonbacterial thrombotic endocarditis. *Revista Portuguesa de Cardiologia*. 2019;38.
173. Quintero-Martinez JA, Hindy JR, El Zein S, Michelena HI, Nkomo VT, Desimone DC, et al. Contemporary demographics, diagnostics and outcomes in non-bacterial thrombotic endocarditis. *Heart*. 2022;108.
174. Lamy C, Giannesini C, Zuber M, Arquizan C, Meder JF, Trystram D, et al. Clinical and imaging findings in cryptogenic stroke patients with and without patent foramen ovale: The PFO-ASA study. *Stroke*. 2002;33.
175. Spence JD. Cardioembolic stroke: Everything has changed. *Stroke and Vascular Neurology*. 2018;3.
176. Terecoasa E, Tiu C, Guillan M, Sanchez-Gonzalez V, Lecinana MA,, Masjuan J,. Safety and outcome of intravenous thrombolysis with rtPA in patients with atrial fibrillation. *Romanian Journal of Neurology/ Revista Romana de Neurologie*. 2012;11.
177. Olaiya O, Goeden M, Sharma M. Successful treatment of pediatric cardioembolic stroke using thrombolysis and thrombectomy in a patient with congenital heart disease. *Haemophilia*. 2019;25.
178. Inaishi J, Nogawa S, Mano Y, Yoshizaki T, Okada S. Successful thrombolysis without hemorrhage in a patient with cardioembolic stroke under dabigatran treatment - A case report and review of literature. *Clinical Neurology*. 2014;54.
179. Koo KL, Wee J, Goh JY, Chow SK, Achok HN. A successful thrombectomy in a middle cerebral artery stroke secondary to aortic metallic valve thrombus: How to predict post thrombectomy hematoma & start anticoagulant early? *Cerebrovascular Diseases*. 2020;49 SUPPL 1.
180. He G, Deng J, Lu H, Wei L, Li M, Zhao Y, et al. Mono antiplatelet therapy for cardioembolic and undetermined etiological stroke after receiving successful mechanical thrombectomy. *Clin Neurol Neurosurg*. 2021;201.
181. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakidis NC, Becker K, et al. 2018 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2018;49.
182. 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.
183. Navarro-Orozco D, Sánchez-Manso JC. *Neuroanatomy, Middle Cerebral Artery*. 2018.
184. Caplan LR. *Caplan's Stroke: A Clinical Approach* 5th Ed. 2016.
185. Caplan LR. Posterior cerebral arteries. In: *Vertebrobasilar Ischemia and Hemorrhage*. Cambridge University Press; 2015. p. 320–68.

186. 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.
187. 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.
188. 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.
189. 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.
190. NCT04915313. The Antihypertensive Effect of Remote Ischemic Conditioning (RIC-HTN). <https://clinicaltrials.gov/show/NCT04915313>. 2021.
191. 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.
192. Luchianciuc Rodica GM. Methodology of remote ischemic conditioning in patients with cerebral cardioembolism. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei Științe Medicale*. 2025;3(80):134–8.
193. Hess DC, Blauenfeldt RA, Andersen G, Hougaard KD, Hoda MN, Ding Y, et al. Remote ischaemic conditioning-a new paradigm of self-protection in the brain. *Nature Reviews Neurology*. 2015;11.
194. 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.
195. 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>.
196. 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.
197. 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.
198. Kazanis I, Feichtner M, Lange S, Rotheneichner P, Hainzl S, Öller M, et al. Lesion-Induced Accumulation of Platelets Promotes Survival of Adult Neural Stem / Progenitor Cells. *Exp Neurol*. 2015;269.
199. Parmigiani A, Budanov A V. Sensing the Environment Through Sestrins: Implications for Cellular Metabolism. In: *International Review of Cell and Molecular Biology*. 2016.

200. Rodríguez-Castro E, Rodríguez-Yáñez M, Arias S, Santamaría M, López-Dequidt I, López-Loureiro I, et al. Influence of Sex on Stroke Prognosis: A Demographic, Clinical, and Molecular Analysis. *Front Neurol*. 2019;10.
201. Li Y, Yatsuya H, Iso H, Yamagishi K, Saito I, Kokubo Y, et al. Body mass index and risks of incident ischemic stroke subtypes: The Japan public health center-based prospective (JPHC) study. *J Epidemiol*. 2019;29.
202. Rochemont DR, Mimeau E, Misslin C, Papaix-Puech M, de Toffol B, Sabbah N, et al. A Prospective Comparative Study of Health Inequalities and the Epidemiology of Stroke in French Guiana and Dijon, France. *Front Public Health*. 2022;10.
203. Fiorito G, McCrory C, Robinson O, Carmeli C, Rosales CO, Zhang Y, et al. Socioeconomic position, lifestyle habits and biomarkers of epigenetic aging: A multi-cohort analysis. *Aging*. 2019;11.
204. Cappellari M, Carletti M, Danese A, Bovi P. Early introduction of direct oral anticoagulants in cardioembolic stroke patients with non-valvular atrial fibrillation. *J Thromb Thrombolysis*. 2016;42.
205. Alrohim A, Ng K, Dowlatshahi D, Buck B, Stotts G, Thirunavukkarasu S, et al. Early Dabigatran Treatment after Transient Ischemic Attack and Minor Ischemic Stroke Does Not Result in Hemorrhagic Transformation. *Canadian Journal of Neurological Sciences*. 2020;47.
206. Alrohim A, Buck B, Jickling G, Shuaib A, Thirunavukkarasu S, Butcher KS. Early apixaban therapy after ischemic stroke in patients with atrial fibrillation. *J Neurol*. 2021;268.
207. Vașchevici R., Gherman D,. Paroxismele vasculare în insuficiența vertebro- bazilară vertebrogenă. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei*.
208. Corban MT, Toya T, Ahmad A, Lerman LO, Lee HC, Lerman A. Atrial Fibrillation and Endothelial Dysfunction: A Potential Link? *Mayo Clinic Proceedings*. 2021;96.
209. Orlandi M, Masi S, Bhowruth D, Leira Y, Georgiopoulos G, Yellon D, et al. Remote Ischemic Preconditioning Protects Against Endothelial Dysfunction in a Human Model of Systemic Inflammation: A Randomized Clinical Trial. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2021;41.
210. Meng R, Ding Y, Asmaro K, Brogan D, Meng L, Sui M, et al. Ischemic Conditioning Is Safe and Effective for Octo- and Nonagenarians in Stroke Prevention and Treatment. *Neurotherapeutics*. 2015;12.

ANEXA 1. Chestionarele de evaluare a pacienților incluși în studiu

Tabelul A 1.1. Chestionar al pacientului din studiu

Date pașaportale		
Grupul		
Cod atribuire		
Numele		
Prenumele		
Înrolarea în studiu		
Instituția		
Vârsta		
Sexul		
Studii		
Nr. cartelă		
Acuzele		
Cefalee DA NU		
Sdr. Vestibulo-atactiv	DA	NU
Sdr. Vestibulo-cochlear	DA	NU
Sindromul motoneuronului central (pareze)	DA	NU
Sdr. Senzitiv	DA	NU
Ataxie	DA	NU
Tulburări disfazice (motorie și/sau sensorie)	DA	NU
Asimetria feței	DA	NU
Hemineglect spațial	DA	NU
Tulburări vizuale	DA	NU
Tulburări de conștiență	DA	NU
Tulburări cognitive	DA	NU
Sdr. Bulbar	DA	NU
Sdr. Pseudobulbar	DA	NU
Sdr. Convulsiv	DA	NU
Istoricul maladiei (debutul)		
Acut DA NU		
Insidios __DA/NU__		
Anamnestic de AIT (G45) __DA/NU__		
AVCCE repetat DA NU		
Statusul somatic		
HTA DA NU		
Esentiala DA NU		
Secundara DA NU		
Gradul I DA NU		
Gradul II DA NU		
Gradul III DA NU		
Anamnestical ereditar (agravat, neagravata) DA NU		
-Infarct cerebral sau miocardic în familie DA NU		
DZ DA NU		

Toleranță crescută la glucoză	DA	NU		
Tip I	DA	NU		
Tip II	DA	NU		
Vechimea DZ				
Anamnestic ereditar (agravat, neagravat)	DA	NU		
Obezitate	DA	NU		
Supraponderal	DA	NU		
Gr. I	DA	NU		
Gr. II	DA	NU		
Gr. III	DA	NU		
Hiperlipidemie (de specificat cifrele)	DA	NU		
Hipercolesterolemie	DA	NU		
Hipertrigliceridemie	DA	NU		
Boli de sistem de specificat	DA	NU		
Boală aterosclerotică stenoizantă a vaselor cerebrale magistrale	DA	NU		
Ușoară	DA	NU	DR	ST
Moderată	DA	NU	DR	ST
Severa	DA	NU	DR	ST
Folosirea preparatelor contraceptivelor orale	DA	NU		
Folosirea preparatelor antihipertensive	DA	NU		
Prezența de Factori Majori pentru AVCCE				
Fibrilația atrială	DA	NU		
Stenoza mitrală reumatică	DA	NU		
Sindrom de sinus bolnav	DA	NU		
Flutter atrial	DA	NU		
Proteză valvulară	DA	NU		
Endocardita infecțioasă	DA	NU		
Mixom atrial	DA	NU		
Infarct miocardic acut	DA	NU		
Proces de volum cardiac (fibroelastoma, vegetații marantice, tumori intracardice, trombi intracardiac)	DA	NU		
Cardiomiopatie dilatativă	DA	NU		
Factori Minori pentru AVCCE				
Endocardita trombotică nonbacterială	DA	NU		
Aneurism de sept atrial	DA	NU		
Prolaps de valvă mitrală	DA	NU		
Calcificarea valvei și a bicuspidelor aortale sau mitrale	DA	NU		
Fibroelastoma	DA	NU		
Foramen ovale patent	DA	NU		
Condiții protrombotice (LES, SAFL)	DA	NU		
”Mitral valve stand”	DA	NU		
Endocardită trombotică nonbacteriană	DA	NU		
Deprinderi nocive:				
tabagism: niciodată, periodic, în trecut	DA	NU		
alcoolism	DA	NU		
alte (droguri, cofeina în exces, energizante)	DA	Nu		

Status Neurologic (concluzia de anexat)
scorul NIHSS
minor (1-4p.) _ DA/NU/NA
moderat (5-15 p)_ DA/NU/NA
moderat-sever (16-20p.) _ DA/NU/NA
sever (21-42p.) _ DA/NU/NA
SCG:
15P _conștiență _ DA _ NU; 14-13P _injurie cerebrală ușoară _ DA _ NU/NA
Evaluarea gradului de independență funcțională utilizând scala BAI - Barthel's index of activities of daily living
BI (dependent total 0-20p.) _ DA/NU/NA
BI (dependent sever 21-60p.) _ DA/NU/NA
BI (dependent moderat 61-90p.) _ DA/NU/NA
BI (dependent ușor 91-99p.) _ DA/NU/NA
Scala Rankin modificată
mRS 0p.- fără _ DA/NU/NA
mRS 1p.- fără dizabilitate cu simptome _ DA/NU/NA
mRS 2p dizabilitate ușoară. _ DA/NU/NA
mRS 3p.- dizabilitate moderată _ DA/NU/NA
mRS 4p.- moderat-severă _ DA/NU/NA
mRS 5p.- severă _ DA/NU/NA
mRS 6p.- deces _ DA/NU/NA
Examenul paraclinic (de anexat)
Examen imagistic cranio-cerebral prin tomografie computerizată nativă DA/NU/NA
Rezonanță magnetică cerebrală _ DA/NU/NA
EKO-KG transtoracică _ DA/NU/NA
Holter Monitoring _ DA/NU/NA
Examen prin Ultrasonografie Doppler al vaselor brahio-cefalice _ DA/NU
Complicații
Transformare hemoragică _ DA/NU
Pneumonie _ DA/NU
Alte tromboze _ DA/NU
Progresia AVC _ DA/NU
Decesul _ DA/NU
Profilaxia AVC
Primară
Secundară
Terțiară
Sistemul arterial cerebral de afectare in cadrul AVC acut DA/NU/NA
Artera cerebri media (ACM) _ _ DA _ NU _ _ DREAPTA _ _ STÂNGA
Artera cerebri posterior (ACP) _ _ DA _ NU _ _ DREAPTA _ _ STÂNGA
AA. Sistemul vertebrobazilar _ _ DA _ NU _ _
Artera carotida internă (ACI) _ _ DA _ NU _ _ DREAPTA _ _ STÂNGA
Tratamentul administrat/NA
Specific _ DA _ NU, Tromboliza _ DA _ NU _ ; Trombectomie _ DA _ NU _
Simptomatic _ DA _ NU

Condiționarea ischemică la distanță (monitoringul în timpul procedurii)/NA

Frecvența respirației: Norma

Culoare tegumentelor: Norma

Culoare membrului superior condiționat în timpul procedurii: roz-pal _DA_NU__

Prezența/absența reacțiilor vegetative locale (se va menționa) : _ DA/NU

Indicatori vitali	I-a	II-a	III-a	IV-a
TA:				
P-s:				
SpO ₂				
Timp de dispariție a p/s și spo ₂				
Intensitatea durerii (0-10 p SVA)				

Gradul de satisfacție și toleranță a procedurii

	deloc	neutru	Foarte
Cât de tolerantă a fost procedura?			
Cât de satisfăcuți sunteți de procedură?			

Reacții adverse legate de procedura

Reacțiile	DA	NU
<i>Roseață</i>		
<i>Edem</i>		
<i>peteșii/hematoame</i>		
<i>Amețeală</i>		
<i>Cefalee</i>		
<i>Greață</i>		
Altele		

Evaluarea pacientului în dinamică

Indicatori de evaluare în dinamică	1-a lună	la 3 luni	la 6 luni
Repetare AVC	DA/NU	DA/NU	DA/NU
Deces			
Index Barthel			
mRS			

ANEXA 2. Scale de evaluare utilizate în studiu

Tabelul A 2. 1 Scala NIHSS (National Institute of Health Stroke Scale)

Pacientul: _____

Data nașterii: _____

Instituția: _____

Numărul cartelei _____

Data examinării: _____

1. Nivel inițial (scorul în puncte) _____
2. Nivel după procedura de CoID/a 3-a zi (scorul în puncte) _____
3. Nivel la externare (scorul în puncte) _____

Instrucțiuni	Interpretarea	Scorurile (puncte)
1a Nivel de conștiență Examinatorul trebuie să aleagă modalitatea de comunicare în caz dacă evaluarea este obstrucționată de sondă endotraheală, limba de comunicare, bandaje/traume orotraheale. Cu scorul 3 se punctează numai în caz dacă pacientul nu face nici o mișcare (decât postură reflexă) ca răspuns la stimuli doli.	0 = Alert; răspunsuri prompte 1 = Nealert; dar capabil de a răspunde adecvat la stimuli minori 2 = Nealert; necesită stimuli repetați pentru a răspunde, sau este obnubilat și necesită stimuli puternici sau doli pentru a face mișcări (nu stereotipe) 3 = Răspunde numai prin mișcări reflexe sau autonome; sau este total neresponsiv, flasc, areflex.	1. _____ 2. _____ 3. _____
1b Întrebări de orientare Pacientul este întrebat în ce lună suntem și vârsta pacientului. Răspunsul trebuie să fie exact – nu se punctează răspunsul aproximativ. Pacienții afatici sau stuporoși vor fi punctați cu 2. Pacienții ce nu pot vorbi din cauza tubului endotraheal, traumei orotraheale, dizartriei severe, barierei lingvistice sau oricare altă problemă decât secundară afaziei vor fi punctați cu 1. Este important ca numai primul răspuns să fie punctat și examinatorul să nu ajute pacientul prin indicii verbale sau non-verbale.	0 = Răspunde la ambele întrebări corect 1 = Răspunde la o întrebare corect 2 = Nu răspunde corect la nici o întrebare	1. _____ 2. _____ 3. _____
1c Întrebări de orientare (instrucțiuni) Pacientul este rugat să deschidă	0 = îndeplinește ambele instrucțiuni corect 1 = îndeplinește 1 instrucțiune	

și închidă ochii, apoi să strângă și să relaxeze mâna non-paretică. Înlocuiți cu altă comandă de un pas dacă nu poate fi utilizată mâna. Punctele se acordă chiar dacă se face numai încercarea corectă, și nu se execută deplin pe motiv de slăbiciune. Dacă pacientul nu răspunde la comandă, sarcina trebuie demonstrată prin pantomimă, și rezultatul punctat (ex., repetă o mișcare, două sau nici una). Pacienților cu traume, amputații sau alte obstacole fizice se vor alege ordine potrivite de o treaptă. Numai prima încercare va fi punctată.	corect 2 = nici o instrucțiune nu este îndeplinită corect	1. _____ 2. _____ 3. _____
2. Privirea (orientarea globilor oculari) Numai mișcarea orizontală a globilor oculari va fi testată. Se punctează mișcările voluntare sau reflexe (oculocefalice). Dacă pacientul prezintă devierea conjugată a globilor oculari ce poate fi restabilită prin mișcare voluntară sau reflexă, scorul va fi 1. Dacă pacientul prezintă pareza periferică izolată (NC III, IV sau VI), scorul este 1. Privirea poate fi testată la toți pacienții afazici. Pacienții cu traume oculare, bandaje, orbi sau cu alte perturbări ale acuității vizuale vor fi testați în vederea mișcărilor reflexe. Stabilirea contactului vizual și apoi urmărirea cu privirea va depista prezența parezei văzului.	0 = normal 1 = pareza parțială a văzului, privirea este anormală la unul sau ambii ochi, dar devierea sau pareza totală a vederii este absentă 2 = devierea forțată sau pareza totală a văzului nu se restabilește prin manevre oculocefalice	1. _____ 2. _____ 3. _____
3. Vederea Câmpurile vizuale (quadrantele inferioare și superioare) sunt testate prin confruntare, utilizând degetul pentru urmărirea. În caz de orbire unilaterală sau enucleere câmpul vizual va fi testat la celălalt ochi. Scorul va fi 1	0 = câmp vizual normal 1 = hemianopie parțială 2 = hemianopie completă 3 = Hemianopie bilaterală (inclusiv cecitatea corticală)	1. _____ 2. _____ 3. _____

numai dacă se depistează asimetrie clară, inclusiv quadrantanopia. Dacă pacientul este orb scorul va fi 3.		
4. Pareza facială Întrebați –sau utilizați pantomima pentru încurajare - pacientul să arate dinții, ridice sprâncenele și să închidă ochii. La pacienții cu deficit de comunicare sau care nu înțeleg instrucțiunea se va puncta simetria grimasei la stimuli doli. În caz de bandaje faciale, tub orotraheal, sau alte impedimente fizice ele vor fi scoase maximal.	0 = mișcări simetrice 1 = pareza minoră (atenuată plica n/l, asimetria zâmbetului) 2 = pareza parțială (pareza totală sau aproape totală a jumătății inferioare ale feței) 3 = pareză completă uni sau bilaterală (absența mișcărilor faciale în jumătatea superioară și inferioară ale feței)	1. _____ 2. _____ 3. _____
5. Activitatea motorie a brațului Brațul este plasat în poziția potrivită: extins la 90 grade cu palmele în jos în poziție pe șezute și 45 grade din poziția clinostatică. Se punctează dacă brațul cade până la 10sec. Pacientul afatic va fi încurajat prin utilizarea pantomime și vocii ridicate și nu a stimulilor doli. Fiecare braț se testează pe rând începând de la brațul non-paretic. Numai în caz de amputare sau fuziune la nivelul umărului scorul va fi ABS, cu explicație ulterioară.	0 = Lipsa devierii; brațul este menționut în poziția cerută mai mult de 10 sec 1 = deviere; brațul este menționut în poziția cerută mai puțin de 10 sec, dar nu lovește patul sau alt support 2 = aplicarea unei forțe antigravitație: brațul nu se menține în poziția necesară, deviază spre pat, dar sunt depuse unele eforturi antigravitație 3 = lipsa mișcărilor antigravitație: brațul cade 4 = lipsa mișcării ABS = brațul amputat 5a. brațul stîng 5b. brațul drept	1. _____ 2. _____ 3. _____
6. Activitatea motorie a picioarelor Picioare este plasat în poziția potrivită: extins la 30 grade. Se punctează dacă brațul cade până la 5 sec. Pacientul afatic va fi încurajat prin utilizarea pantomime și vocii ridicate și nu a stimulilor doli. Fiecare picior se testează pe rând începând de la piciorul non- paretic. Numai în caz de amputare sau fuziune la nivelul șoldului scorul va fi ABS, cu explicație ulterioară.	0 = Lipsa devierii; piciorul este menționut în poziția 30 grade mai mult de 5 sec 1 = deviere; piciorul este menționut în poziția cerută mai puțin de 5 sec, dar nu lovește patul sau alt suport 2 = aplicarea unei forțe antigravitație: piciorul nu se menține în poziția necesară, deviază spre pat, dar sunt depuse unele eforturi antigravitație 3 = lipsa mișcărilor antigravitație: piciorul cade 4 = lipsa mișcării	1. _____ 2. _____ 3. _____

	ABS = piciorul amputate 6a. piciorul stîng 6b. piciorul drept	
7. Ataxia membrelor Scopul secțiunii este depistarea leziunii cerebelare unilaterale. Testați cu ochii deschiși. În caz de defect vizual testați în câmpul vizual intact. Probele deget-nas-deget și călcii-genunchi vor fi examinate pe ambele părți, ataxia se punctează numai dacă nu este provocată de slăbiciune. Ataxia nu poate fi apreciată la pacienții paralizați și inconștienți. Numai în caz de amputare la nivelul șoldului scorul va fi ABS, cu explicație ulterioară. În caz de cecitate pacientul este rugat să atingă nasul cu degetul cu mîna extinsă.	0 = absentă 1 = prezentă într-un membru 2 = prezentă în 2 membre ABS = brațul sau piciorul amputate	1. _____ 2. _____ 3. _____
8. Senzitiv La pacienții afatici sau obnubilați se punctează expresia feței sau retragerea membrului la stimuli doli. Numai hipoestezia cauzată de ictus va fi punctată, se va examina atent sensibilitatea pentru depistarea hemihipoesteziei. Scorul 2 va fi notat numai în caz dacă lipsa sensibilității poate fi demonstrată. Pacienții afatici sau stuporoși vor fi punctați cu 0 sau 1. Pacienții cu ictus vertebrobazilar și hipoestezie bilateral vor fi punctați cu 2. Dacă pacientul nu răspunde sau este quadriplegic, punctați cu 2. Pacientul în coma automat va fi punctat cu 2.	0 = normal 1 = dereglări ușoare sau moderate de sensibilitate 2 = lipsa sensibilității (pacientul nu simte atingerea)	1. _____ 2. _____ 3. _____
9. Limbajul Cea mai mare parte de informație despre nivelul de conștiență va fi obținută pe parcursul secțiunilor precedente. În această secțiune pacientul este rugat să descrie ce vede în desenul atașat, de a numi	0 = non-afatic, normal 1 = afazia ușoară sau moderată; scăderea evidentă a coerenței și înțelegerii, fără limitarea exprimată a capacității de a exprima gândurile. Capacitatea de a conversa este redusă. 2 = Afazie severă; comunicarea	1. _____ 2. _____ 3. _____

obiectele pe pagina cu obiecte, și a citi lista propozițiilor. În caz de tulburări ale vederii rugați pacientul să numească obiectele ce sunt date în mână, să repete și să vorbească. Pacientul intubat va fi rugat să scrie. Pacientul comatos automat va fi punctat cu 3. Punctajul 3 se va acorda numai dacă pacientul este mut sau nu îndeplinește instrucțiunile de o treaptă.	se reduce la fragmente de idei, examinatorul trebuie să ghicească răspunsul. 3 = Mutism, afazie global	
10. Dizartria. Dacă pacientul nu are dizartrie, el cu ușurință va citi și repeta cuvinte din lista propusă. Dacă pacientul are afazie severă, va fi punctată claritatea vorbirii spontane. Numai dacă pacientul este intubat sau are alte bariere fizice pentru vorbire, va fi punctat cu ABS cu explicațiile necesare. Nu-i spuneți pacientului de ce este examinat.	0 = normal 1 = dizartrie ușoară până la moderată (pacientul pronunță șters doar unele cuvinte și poate fi înțeles cu puțin efort) 2 = dizartrie severă; vorbirea pacientului nu poate fi înțeleasă, sau pacientul este mut/anartric ABS intubat sau are alte bariere fizice pentru vorbire	1. _____ 2. _____ 3. _____
11. Neglect (extinderea și inatenția) Informație suficientă pentru a demonstra neglect este colectată din secțiunile anterioare. Dacă pacientul prezintă tulburări severe ale câmpului vizual ce împiedică recepționarea bilaterală simultană și stimulii cutanați sunt normali- scorul normal. Dacă pacientul este afazic dar execută pe ambele părți – scorul normal. Prezența neglectului vizual spațial sau anozognoziei se consideră dereglare.	0 = fără dereglări 1 = inatenție vizuală, tactilă, auditivă, spațială sau personală 2 = hemi-inatenție severă sau extinderea mai mult decât într-o modalitate (nu recunoaște mâna proprie sau se orientează doar pe o parte a spațiului)	1. _____ 2. _____ 3. _____

Aprecierea scorului:

1. 0 puncte – examen neurologic normal și status mental intact
2. 14 puncte – ictus cu clinică ușor și moderat exprimată
3. 15-20 puncte – ictus sever
4. 42 puncte scorul maximal, stare extrem de gravă

Tabelul A 2. 2 Barthel Index (BI)

Pacientul: _____

Data nașterii: _____

Instituția: _____

Numărul cartelei _____

Data examinării: _____

1. BI 1-a lună (puncte) _____

2. BI la 3 luni (puncte) _____

3. BI la 6 luni (puncte) _____

Activitate	Descriere	Scor (puncte)
1. Alimentația	Independent: se deservește cu tacâmuri	10
	Are nevoie de ajutor pentru a tăia alimentele	5 1 _____ 2 _____ 3 _____
2. Baia	Face baie fără ajutor	5 1 _____ 2 _____ 3 _____
3. Toaleta personală	Își spală fața, dinții, se piaptănă, se bărbiește	5 1 _____ 2 _____ 3 _____
4. Îmbrăcatul	Independent: își înnoadă șireturile	10
	Are nevoie de ajutor	5 1 _____ 2 _____ 3 _____
5. Controlul Intestinal	Fără probleme	10
	Probleme ocazionale	5 1 _____ 2 _____ 3 _____
6. Controlul vezical	Fără probleme	10
	Probleme ocazionale	5 1 _____ 2 _____ 3 _____
7. Transferul la toaletă	Independent pentru a merge la toaletă	10
	Are nevoie de ajutor	5 1 _____ 2 _____ 3 _____

8. Transferul în pat sau fotoliu	Independent	15
	Ajutor minim	10
	Ajutor maxim pentru transfer	5 1 _____ 2 _____ 3 _____
9. Mersul	Independent: 50m cu baston	15
	Merge cu ajutor	10
	Fotoliu rulant	5 1 _____ 2 _____ 3 _____
10. Urcatul scărilor	Independent	10
	Are nevoie de ajutor	5 1 _____ 2 _____ 3 _____

Scorul maxim este de 100 puncte și corespunde unei autonomii complete.

Scorul de 60 puncte - independență asistată.

Scorul 75 puncte – cvasi-independență.

Tabelul A 2. 3 Scala Rankin modificată (mRS – modified Rankin Scale)

Pacientul: _____

Data nașterii: _____

Instituția: _____

Numărul cartelei _____

Data examinării: _____

1. mRS 1-a lună (puncte) _____
2. mRS la 3 luni (puncte) _____
3. mRS la 6 luni (puncte) _____

Descriere	Scor (puncte)
Fara nici un fel de simptom	0 puncte 1 _____ 2 _____ 3 _____
Gradul 1: Fără dizabilitate semnificativă, în ciuda simptomatologiei; pacientul este capabil să efectueze orice tip de activitate și să îndeplinească orice sarcină. Pacientul prezintă simptome fizice sau cognitive cauzate de accidentul vascular cerebral, precum tulburări de limbaj, dificultăți de scris sau citit, probleme de mers, sensibilitate, vedere sau dispoziție. Cu toate acestea, poate desfășura toate activitățile realizate anterior. Întrebarea esențială care distinge gradul 1 de gradul 2 este: există ceva ce pacientul nu mai poate face acum din cauza accidentului vascular cerebral, dar putea face înainte? Activitățile realizate mai frecvent decât lunar sunt considerate activități obișnuite.	1 puncte 1 _____ 2 _____ 3 _____
Gradul 2: Dizabilitate ușoară; nu poate îndeplini toate sarcinile așa cum o făcea înainte, dar își poate îndeplini sarcinile personale fără a avea nevoie de ajutor Pacientul nu poate efectua unele activități, care erau posibile înainte de AVC: condus, citit, dansat, dar poate avea grija de propria persoana zi de zi. Deci, pacientul se poate îmbrăca, poate merge, se poate hrăni, poate folosi toaleta, își poate prepara mâncăruri simple, poate face cumpărături, poate calatori fără avea nevoie de asistență. Supravegherea nu este necesară. Pacientul poate fi lăsat singur acasă pentru o săptămână sau chiar mai mult.	2 puncte 1 _____ 2 _____ 3 _____

Gradul 3: Dizabilitate moderată; pacientul necesită un ajutor considerabil pentru a-și îndeplini activitățile zilnice, dar poate merge fără asistență. Pacientul poate avea nevoie de ajutor pentru pregătirea meselor, administrarea tratamentului sau activitățile casnice, însă poate desfășura activități minore independent.	3 puncte 1 _____ 2 _____ 3 _____
Gradul 4: Dizabilitate severă; pacientul este incapabil de a se îngriji singur fără asistență. Necesită ajutor pentru majoritatea activităților zilnice, cum ar fi îmbrăcatul, hrănirea, igiena personală și deplasarea. Pacientul poate fi mobil cu ajutorul unui dispozitiv sau unei persoane.	4 puncte 1 _____ 2 _____ 3 _____
Gradul 5: Dizabilitate extrem de severă; pacientul este complet dependent de ajutor extern pentru toate activitățile zilnice. Mobilitatea este foarte limitată, iar pacientul poate fi complet imobilizat, necesitând îngrijire constantă.	5 puncte 1 _____ 2 _____ 3 _____
Deces	6 puncte

ANEXA 3. Acordul informat al pacientului/ apărătorilor

Subsemnatul(a), _____, prin prezentul acord, îmi exprim consimțământul de a participa în studiul, caracterul și scopul cărora mi-au fost explicate și propuse de către medicul Luchianciuc Rodica.

Confirm faptul ca am fost informat(ă) și am înțeles scopul acestei cercetări. Sunt de acord să dau răspuns la întrebările chestionarelor, destinate acestui studiu. Mie mi s-a explicat despre beneficiul social al acestei cercetări.

De asemenea, sunt informat(ă), că participarea în studiul respectiv nu prevede riscuri directe și indirecte, nu voi suporta cheltuieli suplimentare legate de studiul respectiv și nu prevede remunerare.

Sunt informat și sunt de acord că la necesitate mi se va aplica o procedură cu numele de condiționare ischemică la distanță (metodica căreia mi s-a explicat).

Sunt informat și sunt de acord că va fi necesar de a efectua următoarele examinări: CT sau IRM cerebral, Doppler-duplex vaselor brahiocefalice, ECG, EKO-KG, Holter Monitoring (la necesitate).

Eu am înțeles tot ce mi-a explicat medicul și am primit răspuns la toate întrebările mele. Am luat cunoștință cu privire la măsurile de confidențialitate. Nivelul de calificare a medicilor îmi sunt cunoscute.

În studiul cu numele „ Cercetarea procedurii de condiționare ischemică la distanță în accidentul vascular cerebral ischemic cardioembolic” sunt implicați:

Gavriliuc Mihail– d.h.s.m., Profesor universitar, Sef catedră Neurologie U.S.M.F. „Nicolae Testemițanu” conducător teză;

Luchianciuc Rodica– doctorand U.S.M.F. „Nicolae Testemițanu”.

Benevol i-mi exprim consimțământul conștient pentru participarea în acest studiu.

Concomitent îmi asum responsabilitatea pentru răspunsurile la chestionarele date în acest studiu.

Data _____

Semnătura pacientului(reprezentantului legal) _____

ANEXA 4. Tabele și figuri statistice suplimentare

Tabelul A. 4.1 Caracteristica generala a subiecților din cercetare (lot 1+lot2+lot3)

Parametru	(nr = 138 p)
Vârsta medie (ani)	69.29±10.08
Sex	
Bărbat	52.2%(72)
Femeie	47.8%(66)
Studii	
Medii incomplete	8.7%(12)
Medii	24.6%(34)
Superioare	66.7%(92)
Semne clinice	
Cefalee	23.2%(32)
Sd. Vestibular	23.9%(33)
Sd. Cohlear	2.2%(3)
Pareza	53.6%(74)
Sd. Sensitiv	52.9%(73)
Ataxie	15.2%(21)
Disfagie	37%(51)
Pareza facial	50.7%(70)
Neglect	15.9%(22)
Tulb. Vizuale	14.5%(20)
Tulb. Constienta	2.9%(4)
Tulb. Cognitive	8%(11)
Sd. Bulbar	6.5%(9)
Sd. Pseudobulbar	16.7%(23)
Sd. convulsiv	1.4%(2)
Factori de risc cardiovasculari	
HTA	93.5%(129)
FA	88.4%(122)
FA persistenta	65.2%(90)
HTA grad 0	6.5%(9)
HTA grad 1	6.5%(9)
HTA grad 2	40.6%(56)
HTA grad 3	46.4%(64)
DZ	30.4%(42)
Dislipidemie	63%(87)
Obezitate	29%(40)
Surse cardioembolice	13%(18)
Fumat	13.8%(19)
Profilaxia	
Primara	9.4%(13)
Secundara	54.3%(75)
Tertiara	49.3%(68)
Teritoriul afectat	
Emisfera dreapta	27.5%(38)

Emisfera stanga	34.1%(47)
Complicatii AVC	24.6%(34)
AVC primar	47.1%(65)
1 luna	
AVC	0%()
Decese	5.1%(7)
3 luni	
AVC	1.4%(2)
Decese	5.1%(7)
6 luni	
AVC	4.3%(6)
Decese	8%(11)
Valori medii	
NIHSS_1	9.84±5.89
NIHSS_2	9.46±6.40
NIHSS_3	8.29±5.93
BI_0	65.87±18.54
mRS_0	3.50±1.47
BI_1	71.51±18.24
mRS_1	3.24±1.59
BI_3	74.30±18.53
mRS_3	3.24±1.61
BI_6	75.09±19.92
mRS_6	3.04±1.65

Tabelul A. 4.2 Caracteristica generală a loturilor de studiu (lot1+lot 2)

Parametru	(nr = 92 p)
Vârsta medie (ani)	68.92±9.93
Grup	
AVC+CI	50%(46)
AVC – CI	50%(46)
Sex	
Bărbat	51.1%(47)
Femeie	48.9%(45)
Studii	
Medii incomplete	13%(12)
Medii	31.5%(29)
Superioare	55.4%(51)
Semne clinice	
Cefalee	33.7%(31)
Sd. Vestibular	31.5%(29)
Sd. Cohlear	1.1%(1)
Pareza	80.4%(74)
Sd. Sensitiv	79.3%(73)
Ataxie	22.8%(21)
Disfagie	55.4%(51)

Pareza facial	76.1%(70)
Neglect	23.9%(22)
Tulb. Vizuale	21.7%(20)
Tulb. Constienta	4.3%(4)
Tulb. Cognitive	12%(11)
Sd. Bulbar	9.8%(9)
Sd. Pseudobulbar	25%(23)
Sd. convulsiv	2.2%(2)
Factori de risc cardiovasculari	
HTA	97.8%(90)
FA	93.5%(86)
FA persistenta	73.9%(68)
HTA grad 0	2.2%(2)
HTA grad 1	5.4%(5)
HTA grad 2	27.2%(25)
HTA grad 3	65.2%(60)
DZ	27.2%(25)
Dislipidemie	59.8%(55)
Obezitate	28.3%(26)
Surse cardioembolice	6.5%(6)
Fumat	19.6%(18)
Profilaxia	
Primara	6.5%(6)
Secundara	38%(35)
Tertiara	73.9%(68)
Teritoriul afectat	
Emisfera dreapta	41.3%(38)
Emisfera stanga	51.1%(47)
Complicatii AVC	37%(34)
AVC primar	70.7%(65)
1 luna	
AVC	0%()
Decese	5.4%(5)
3 luni	
AVC	2.2%(2)
Decese	4.3%(4)
6 luni	
AVC	6.5%(6)
Decese	6.5%(6)
mRS_initial	
mRS 0p	1.1%(1)
mRS 1p	9.8%(9)
mRS 2p	10.9%(10)
mRS 3p	21.7%(20)
mRS 4p	18.5%(17)
mRS 5p	33.7%(31)

mRS 6p	4.3%(4)
mRS_1 luna	
0p	3.3%(3)
1p	13%(12)
2p	19.6%(18)
3p	14.1%(13)
4p	26.1%(24)
5p	18.5%(17)
6p	5.4%(5)
mRS_3 luni	
0p	3.3%(3)
1p	16.3%(15)
2p	12%(11)
3p	18.5%(17)
4p	23.9%(22)
5p	16.3%(15)
6p	9.8%(9)
mRS_6 luni	
0p	3.3%(3)
1p	16.3%(15)
2p	21.7%(20)
3p	15.2%(14)
4p	20.7%(19)
5p	6.5%(6)
6p	16.3%(15)
NIHSS înrolare	
AVC minor	25%(23)
AVC moderat	52.2%(48)
AVC moderat – sever	19.6%(18)
AVC sever	3.3%(3)
NIHSS după procedură	
AVC minor	26.1%(24)
AVC moderat	50%(46)
AVC moderat – sever	14.1%(13)
AVC sever	6.5%(6)
NIHSS externare	
AVC minor	30.4%(28)
AVC moderat	47.8%(44)
AVC moderat – sever	9.8%(9)
AVC sever	3.3%(3)
Barthel externare	
Dependență severă	19.6%(18)
Dependență moderată	55.4%(51)
Dependență ușoară	25%(23)
Barthel 1 luna	
Dependență severă	9.8%(9)

Dependență moderată	34.8%(32)
Dependență ușoară	55.4%(51)
Barthel 3 luni	
Dependență severă	15.2%(14)
Dependență moderată	18.5%(17)
Dependență ușoară	66.3%(61)
Barthel 6 luni	
Dependență severă	16.3%(15)
Dependență moderată	10.9%(10)
Dependență ușoară	72.8%(67)
Dizabilitatea (mRS) externare	
Dizabilitate ușoară	21.7%(20)
Dizabilitate medie	40.2%(37)
Dizabilitate severă	33.7%(31)
Dizabilitatea (mRS) 1 luna	
Dizabilitate ușoară	35.9%(33)
Dizabilitate medie	40.2%(37)
Dizabilitate severă	18.5%(17)
Dizabilitatea (mRS) 3 luni	
Dizabilitate ușoară	31.5%(29)
Dizabilitate medie	42.4%(39)
Dizabilitate severă	16.3%(15)
Dizabilitatea (mRS) 6 luni	
Dizabilitate ușoară	41.3%(38)
Dizabilitate medie	35.9%(33)
Dizabilitate severă	6.5%(6)
Valori medii	
NIHSS_1	9.84±5.89
NIHSS_2	9.54±6.29
NIHSS_3	8.68±6.06
BI_0	56.58±19.42
mRS_0	3.24±1.57
BI_1	64.40±20.27
mRS_1	3.65±1.45
BI_3	68.04±27.58
mRS_3	3.32±1.66
BI_6	69.51±33.15
mRS_6	3.18±1.76

Tabelul A. 4.3 Analiza statistică stratificată (lot 1 vs lot 2)

Parametru	AVC+CI (nr = 46)	AVC – CI (nr=46)	Df, p
Sex			
Bărbat	45.7%(21)	56.5%(26)	1, 0.404
Femeie	54.3%(25)	43.5%(20)	

Studii			
Medii incomplete	17.4%(8)	8.7%(4)	
Medii	54.3%(25)	8.7%(4)	
Superioare	28.3%(13)	82.6%(38)	2, 0.000
Semne clinice			
Cefalee	39.1%(18)	28.3%(13)	1, 0.378
Sd. Vestibular	19.6%(9)	43.5%(20)	1, 0.024
Sd. Cohlear	2.2%(1)	0%()	1, 1.000
Pareza	84.8%(39)	76.1%(35)	1, 0.431
Sd. Sensitiv	76.1%(35)	82.6%(38)	1, 0.607
Ataxie	19.6%(9)	26.1%(12)	1, 0.620
Disfagie	52.2%(24)	58.7%(27)	1, 0.675
Pareza facial	76.1%(35)	76.1%(35)	1, 1.000
Neglect	21.7%(10)	26.1%(12)	1, 0.807
Tulb. Vizuale	30.4%(14)	13%(6)	1, 0.075
Tulb. Constienta	0%()	8.7%(4)	1, 0.117
Tulb. Cognitive	10.9%(5)	13%(6)	1, 1.000
Sd. Bulbar	6.5%(3)	13%(6)	1, 0.485
Sd. Pseudobulbar	30.4%(14)	19.6%(9)	1, 0.336
Sd. convulsiv	2.2%(1)	2.2%(1)	1, 1.000
Factori de risc cardiovasculari			
HTA	97.8%(45)	97.8%(45)	1, 1.000
FA	89.1%(41)	97.8%(45)	1, 0.203
FA persistenta	71.7%(33)	76.1%(35)	1, 0.813
HTA grad 0	2.2%(1)	2.2%(1)	
HTA grad 1	6.5%(3)	4.3%(2)	
HTA grad 2	23.9%(11)	30.4%(14)	
HTA grad 3	67.4%(31)	63%(29)	3, 0.890
DZ	15.2%(7)	39.1%(18)	1, 0.018
Dislipidemie	52.2%(24)	67.4%(31)	1, 0.202
Obezitate	23.9%(11)	32.6%(15)	1, 0.488
Surse cardioembolice	8.7%(4)	4.3%(2)	1, 0.677
Fumat	28.3%(13)	10.9%(5)	1, 0.033
Profilaxia			
Primara	6.5%(3)	6.5%(3)	1, 1.000
Secundara	26.1%(12)	50%(23)	1, 0.031
Tertiara	71.7%(33)	76.1%(35)	1, 0.813
Teritoriul afectat			
Emisfera dreapta	52.2%(24)	30.4%(14)	1, 0.056
Emisfera stanga	47.8%(22)	54.3%(25)	1, 0.677
Complicatii AVC	34.8%(16)	39.1%(18)	1, 0.829
AVC primar	56.5%(26)	84.8%(39)	
AVC repetat	43.5%(20)	15.2%(7)	1, 0.005/
1 luna			
AVC	0%()	0%()	
Decese	2.2%(1)	8.7%(4)	1, 0.361

3 luni			
AVC	2,2%(1)	4,3%(2)	1, 0.495
Decese	2.2%(1)	6.5%(3)	1, 0.617
6 luni			
AVC	6.7%(3)	8.7%(4)	1, 1.000
Decese	2.2%(1)	10.9%(5)	1, 0.203
mRS initial			
mRS – 0 p	2.2%(1)	0%()	
mRS – 1 p	10.9%(5)	8.7%(4)	
mRS – 2 p	15.2%(7)	6.5%(3)	
mRS – 3 p	23.9%(11)	19.6%(9)	
mRS – 4 p	23.9%(11)	13%(6)	
mRS – 5 p	21.7%(10)	45.7%(21)	
mRS – 6 p	2.2%(1)	6.5%(3)	6, 0.158
mRS 1 luna			
mRS – 0 p	2.2%(1)	4.3%(2)	
mRS – 1 p	15.2%(7)	10.9%(5)	
mRS – 2 p	8.7%(4)	30.4%(14)	
mRS – 3 p	10.9%(6)	17.4%(8)	
mRS – 4 p	41.3%(19)	10.9%(5)	
mRS – 5 p	19.6%(9)	17.4%(8)	
mRS – 6 p	2.2%(1)	8.7%(4)	6, 0.010
mRS 3 luni			
mRS – 0 p	2.2%(1)	4.3%(2)	
mRS – 1 p	17.4%(8)	15.2%(7)	
mRS – 2 p	6.5%(3)	17.4%(8)	
mRS – 3 p	19.6%(9)	15.2%(7)	
mRS – 4 p	39.1%(18)	10.9%(5)	
mRS – 5 p	10.9%(5)	21.7%(10)	
mRS – 6 p	4.3%(2)	15.2%(7)	6, 0.023
mRS 6 luni			
mRS – 0 p	4.3%(2)	2.2%(1)	
mRS – 1 p	13%(6)	19.6%(9)	
mRS – 2 p	6.5%(4)	34.8%(16)	
mRS – 3 p	23.9%(11)	6.5%(3)	
mRS – 4 p	34.8%(16)	8.7%(4)	
mRS – 5 p	10.9%(5)	2.2%(1)	
mRS – 6 p	6.5%(3)	26.1%(12)	6, 0.000
Severitatea AVC înrolare			
AVC minor	30.4%(14)	19.6%(9)	
AVC moderat	50%(23)	54.325%()	
AVC moderat - sever	15.2%(7)	23.9%(11)	
AVC sever	4.3%(2)	2.2%(1)	3, 0.495
Severitatea AVC ziua 3			
AVC minor	30.4%(14)	23.3%(10)	
AVC moderat	47.8%(22)	55.8%(24)	

AVC moderat - sever	13%(6)	16.3%(7)	
AVC sever	8.7%(4)	4.7%(2)	3, 0.706
Severitatea AVC externare			
AVC minor	37.2%(16)	29.3%(12)	
AVC moderat	48.8%(21)	56.1%(23)	
AVC moderat - sever	9.34%(4)	12.2%(5)	
AVC sever	4.7%(2)	2.41%()	3, 0.787
Barthel externare			
Dependență severă	15.2%(7)	23.9%(11)	
Dependență moderată	56.5%(26)	54.3%(25)	
Dependență ușoară	28.3%(13)	21.7%(10)	2, 0.522
Barthel 1 luna			
Dependență severă	4.3%(2)	15.2%(7)	
Dependență moderată	41.3%(19)	28.3%(13)	
Dependență ușoară	54.3%(25)	56.5%(26)	2, 0.141
Barthel 3 luni			
Dependență severă	6.5%(3)	23.9%(11)	
Dependență moderată	13%(6)	23.9%(11)	
Dependență ușoară	80.4%(37)	52.2%(24)	2, 0.012
Barthel 6 luni			
Dependență severă	6.5%(3)	26.1%(12)	
Dependență moderată	6.53%()	15.2%(7)	
Dependență ușoară	87%(40)	58.7%(27)	2, 0.009
Dizabilitatea (mRS) externare			
Dizabilitate ușoară	28.9%(13)	16.3%(7)	
Dizabilitate moderată	48.9%(22)	34.9%(15)	
Dizabilitate severă	22.210%()	48.8%(21)	2, 0.030
Dizabilitatea (mRS) 1 luna			
Dizabilitate ușoară	26.7%(12)	50%(21)	
Dizabilitate moderată	53.3%(24)	31%(13)	
Dizabilitate severă	20%(9)	19%(8)	2, 0.058
Dizabilitatea (mRS) 3 luni			
Dizabilitate ușoară	27.3%(12)	43.6%(17)	
Dizabilitate moderată	61.4%(27)	30.8%(12)	
Dizabilitate severă	11.4%(5)	25.6%(10)	2, 0.018
Dizabilitatea (mRS) 6 luni			
Dizabilitate ușoară	27.9%(12)	76.5%(26)	
Dizabilitate moderată	60.5%(26)	20.6%(7)	
Dizabilitate severă	11.6%(5)	2.9%(1)	2, 0.000
Valori medii			
Vârsta	66.04±10.25	71.80±8.79	0.005
NIHSS_1	9.17±6.26	10.50±5.49	
NIHSS_2	9.13±6.77	9.96±5.83	
NIHSS_3	7.98±6.26	9.39±5.85	
BI_0	58.59±16.55	54.57±21.93	
mRS_0	3.30±1.42	4.00±1.41	0.021

BI_1	67.50±16.85	61.30± 22.96	
mRS_1	3.41±1.46	3.07±1.66	
BI_3	75.87±21.55	60.22±30.55	0.006/ 0.006*
mRS_3	3.24±1.46	3.39±1.85	
BI_6	78.59±24.53	60.43±38.12	0.007/ 0.011*
mRS_6	3.29±1.52	3.11±1.98	

Tabelul A 4. 4 Caracteristica generală a subiecților din sub- studiul II (lot 1+lot3)

Parametru	(nr = 92 p)
Vârsta medie (ani)	68.03±10.48
Grup	
AVC+CI	50%(46)
FRV+CI	50%(46)
Sex	
Bărbat	50%(46)
Femeie	50%(46)
Studii	
Medii incomplete	8.7%(8)
Medii	32.5%(30)
Superioare	58.7%(54)
Semne clinice	
Cefalee	20.7% (19)
Sd. Vestibular	14.1%(13)
Sd. Cohlear	3.3%(3)
Pareza	42.4%(39)
Sd. Sensitiv	38%(35)
Ataxia	9.8%(9)
Disfagia	26.1%(24)
Pareza facială	38%(35)
Neglect	10.9%(10)
Tulb. Vizuale	15.2%(14)
Tulb. Constienta	0%()
Tulb. Cognitive	5.4%(5)
Sd. Bulbar	3.3%(3)
Sd. Pseudobulbar	15.2%(14)
Sd. convulsiv	1.1%(1)
Factori de risc cardiovasculari	
HTA	91.3%(84)
FA	83.7%(77)
FA persistenta	59.8%(55)
HTA grad 0	8.7%(8)
HTA grad 1	7.6%(7)
HTA grad 2	45.7%(42)
HTA grad 3	38%(35)
DZ	26.1%(24)
Dislipidemia	60.9%(56)
Obezitatea	27.2%(25)
Surse cardioembolice	17.4%(16)
Fumatul	15.2%(14)

Profilaxia	
Primară	10.9%(10)
Secundară	56.5%(52)
Tertiara	35.9%(33)
Satisfacție	
Deloc (nu)	10.9%(10)
Neutru	40.2%(37)
Foarte	48.9%(45)
Toleranta	
Deloc (nu)	16.3%(15)
Neutru	38%(35)
Foarte	45.7%(42)
Reactii adverse	
Roseată	33.7%(31)
Petehii	19.6%(18)
Parestezii	33.7%(31)
Edem	17.4%(16)
Cefalee	17.4%(16)
Ameteală	13%(12)
Greață	10.9%(10)
Valori medii	
Intensitatea durerii	3.10 ±2.04 (min 1, max 8)

Tabelul A 4. 5 Analiza stratificată (lot 1 vs lot 3).

Parametru	AVC+CI (nr = 46)	FRV + CI (nr=46)	Df, p
Vârsta medie	66.04±10.25	70.02±10.45	0.069
Sex			
Bărbat	45.7%(21)	54.3%(25)	
Femeie	54.3%(25)	45.7%(21)	1, 0.532
Studii			
Medii incomplete	17.4%(8)	0%()	
Medii	54.3%(25)	10.9%(5)	
Superioare	28.3%(13)	89.1%(41)	2, 0.000
Semne clinice			
Cefalee	39.1%(18)	2.2%(1)	1, 0.000
Sd. Vestibular	19.6%(9)	8.7%(4)	1, 0.231
Sd. Cohlear	2.2%(1)	4.3%(2)	1, 1.000
Pareza	84.8%(39)	0%()	1, 0.000
Sd. Sensitiv	76.1%(35)	0%()	1, 0.000
Ataxie	19.6%(9)	0%()	1, 0.003
Disfagie	52.2%(24)	0%()	1, 0.000
Pareza facial	76.1%(35)	0%()	1, 0.000
Neglect	21.7%(10)	0%()	1, 0.001
Tulb. Vizuale	30.4%(14)	0%()	1, 0.000
Tulb. Cognitive	10.9%(5)	0%()	1, 0.056
Sd. Bulbar	6.5%(3)	0%()	1, 0.242
Sd. Pseudobulbar	30.4%(14)	0%()	1, 0.000
Sd. convulsiv	2.2%(1)	0%()	1, 1.000

Factori de risc cardiovasculari			
HTA	97.8%(45)	84.8%(39)	1, 0.059
FA	89.1%(41)	78.3%(36)	1, 0.259
FA persistenta	71.7%(33)	47.8%(22)	1, 0.033
HTA grad 0	2.2%(1)	15.2%(7)	
HTA grad 1	6.5%(3)	8.7%(4)	
HTA grad 2	23.9%(11)	67.4%(31)	
HTA grad 3	67.4%(31)	8.7%(4)	3, 0.000
DZ	15.2%(7)	37%(17)	1, 0.031
Dislipidemie	52.2%(24)	69.6%(32)	1, 0.134
Obezitate	23.9%(11)	30.4%(14)	1, 0.640
Surse cardioembolice	8.7%(4)	26.1%(12)	1, 0.052
Fumat	28.3%(13)	2.2%(1)	1, 0.001
Profilaxia			
Primară	6.5%(3)	15.2%(7)	1, 0.315
Secundară	26.1%(12)	87%(40)	1, 0.000
Tertiară	71.7%(33)	0%(0)	1, 0.000
Satisfacție			
Deloc (nu)	4.3%(2)	17.4%(8)	
Neutru	39.1%(18)	41.3%(19)	
Foarte	56.5%(26)	41.3%(19)	2, 0.095
Toleranta			
Deloc (nu)	8.7%(4)	23.9%(11)	
Neutru	34.8%(16)	41.3%(19)	
Foarte	56.5%(26)	34.8%(16)	2, 0.052
Reactii adverse			
Roseată	26.1%(12)	41.3%(19)	1, 0.093
Petehii	15.2%(7)	23.9%(11)	1, 0.431
Parestezii	26.1%(0)	41.3%(19)	1, 0.093
Edem	10.9%(5)	23.9%(11)	1, 0.084
Cefalee	17.4%(8)	17.4%(8)	1, 0.608
Ameteala	15.2%(7)	10.9%(5)	1, 0.379
Greata	10.9%(5)	10.9%(5)	1, 0.630
Valori medii			
Intensitatea durerii	3.39±2.18	2.80±1.88	0.171

Tabelul A 4. 6 Analiza modificării indicilor vitali la subiecții cercetați în timpul CoID

		<i>Media</i>	<i>DS</i>	<i>ES</i>	<i>Minim</i>	<i>Maxim</i>	<i>Valoarea P</i>
<i>Pulsul (PS)</i>							
PS-1	Lot 1	73,09	±12,84	1,894	55	112	,654
	Lot 3	74,15	±9,66	1,425	58	93	
PS-2	Lot 1	77,76	±10,70	1,578	60	118	,190
	Lot 3	75,15	±8,04	1,186	55	90	
PS-3	Lot 1	77,54	±10,03	1,480	63	115	,271
	Lot 3	75,52	±7,26	1,071	60	90	

PS-4	Lot 1	74,52	±10,32	1,522	50	110	,901
	Lot 3	74,28	±7,85	1,158	54	90	
Saturația cu O₂							
SPO ₂ -1	Lot 1	95,63	±1,87	0,277	88	97	,317
	Lot 3	94,98	±3,97	0,586	77	97	
SPO ₂ -2	Lot 1	97,00	±1,50	0,222	90	99	,102
	Lot 3	97,41	±0,77	0,115	95	99	
SPO₂-3	Lot 1	97,04	±1,54	0,228	89	99	0,02
	Lot 3	97,83	±0,677	0,100	96	99	
SPO ₂ -4	Lot 1	97,13	±1,327	0,196	91	98	0,06
	Lot 3	97,72	±0,502	0,074	97	99	
TA sistolică							
TAS1	Lot 1	132,28	±17,56	2,58996	90,00	180,00	,736
	Lot 3	131,08	±16,36	2,41229	90,00	160,00	
TAS2	Lot 1	124,34	±14,08	2,07707	100,00	160,00	,708
	Lot 3	123,26	±13,67	2,01574	100,00	170,00	
TAS3	Lot 1	125,00	±14,22	2,09670	100,00	160,00	,237
	Lot 3	121,73	±11,98	1,76669	90,00	150,00	
TAS4	Lot 1	127,71	±12,36	1,82380	100,00	160,00	,556
	Lot 3	126,08	±14,05	2,07302	100,00	160,00	
TA diastolică							
TAD1	Lot 1	81,52	±10,74	1,58396	60,00	100,00	,186
	Lot 3	78,69	±9,57	1,41109	60,00	90,00	
TAD2	Lot 1	75,21	±8,87	1,30917	60,00	90,00	,298
	Lot 3	73,36	±8,03	1,18418	60,00	90,00	
TAD3	Lot 1	74,67	±9,51	1,40223	55,00	90,00	,256
	Lot 3	72,60	±7,72	1,13932	60,00	90,00	
TAD4	Lot 1	75,65	±8,53	1,25887	50,00	90,00	,453
	Lot 3	74,34	±8,06	1,18982	60,00	90,00	
Țimpul dispariției PS și SPO₂							
TIMP-1	Lot 1	11,39	±9,914	1,462	0	40	<0.01
	Lot 3	0,28	±0,779	0,115	0	3	

TIMP-2	Lot 1	28,22	$\pm 13,127$	1,935	3	54	<0.01
	Lot 3	5,39	$\pm 2,343$	0,345	1	12	
TIMP-3	Lot 1	41,09	$\pm 16,982$	2,504	5	76	<0.01
	Lot 3	10,65	$\pm 4,458$	0,657	5	25	

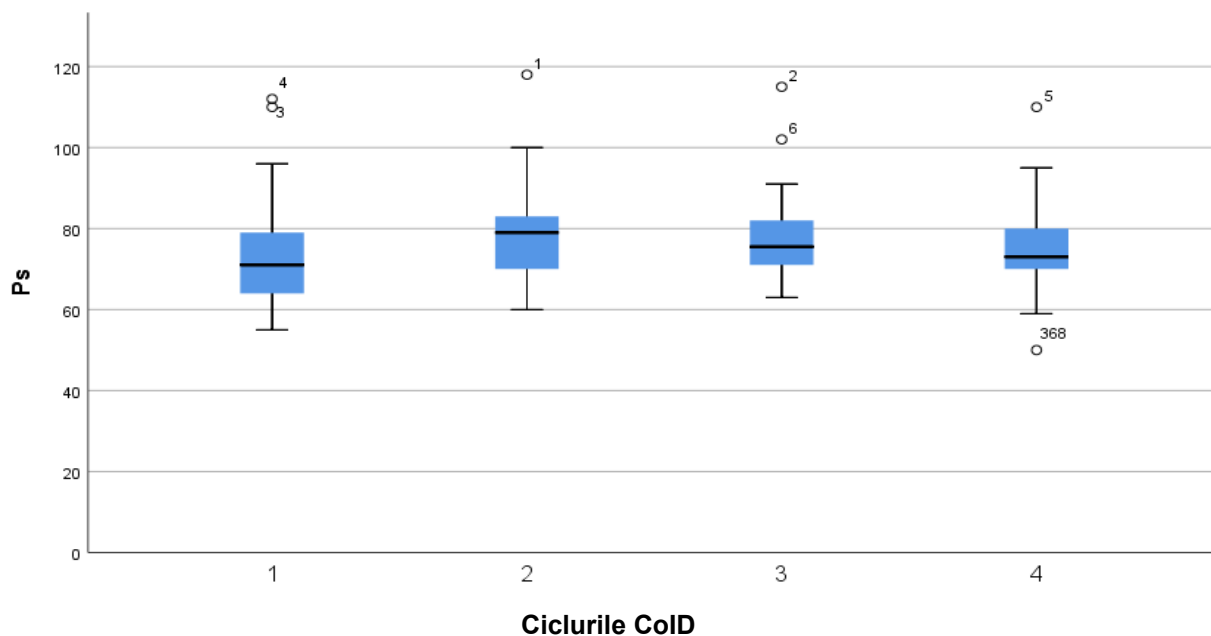


Fig. A 4.1 Evoluția pulsului în lotul 1

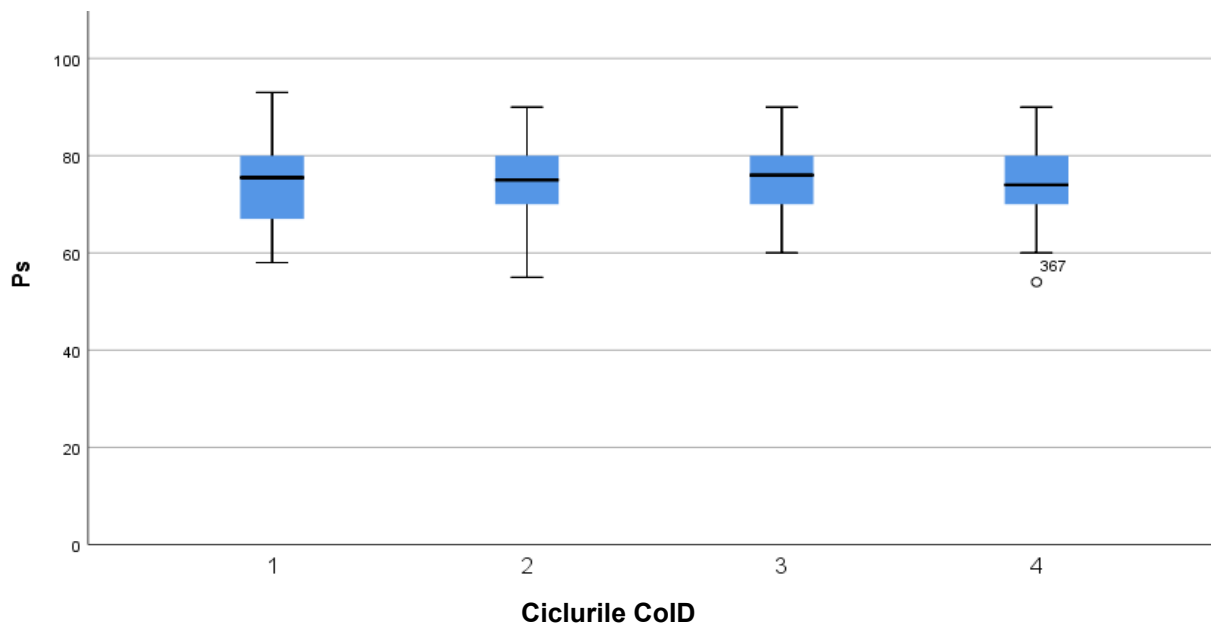


Fig. A 4.2 Evoluția pulsului în lotul 3

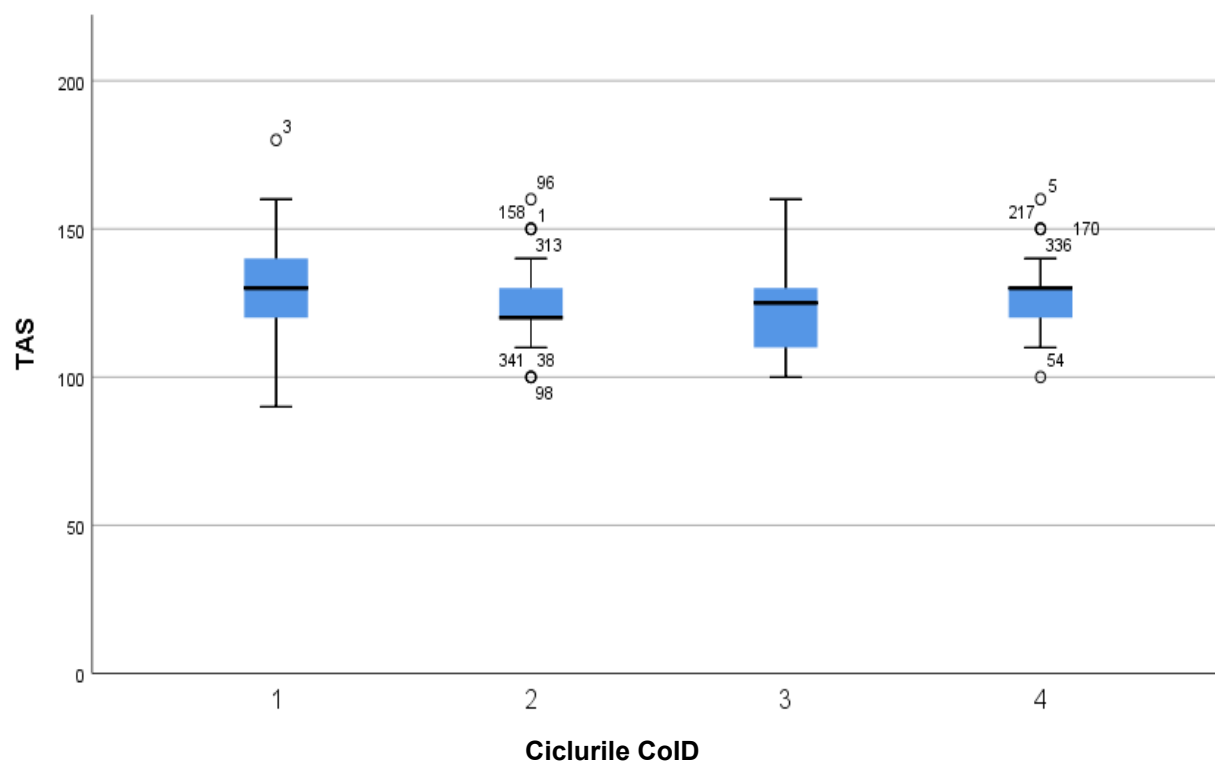


Fig. A 4.3 Evoluția tensiunii arteriale sistolice în lotul 1

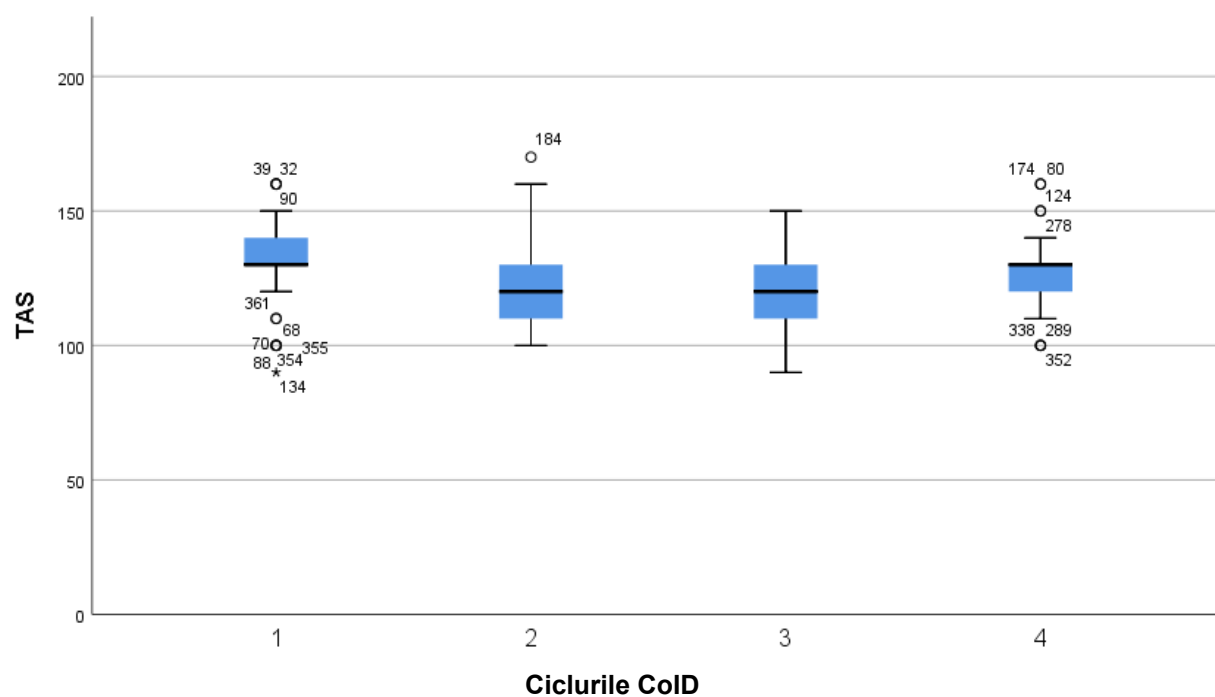


Fig. A 4.4 Evoluția tensiunii arteriale sistolice în lotul 3

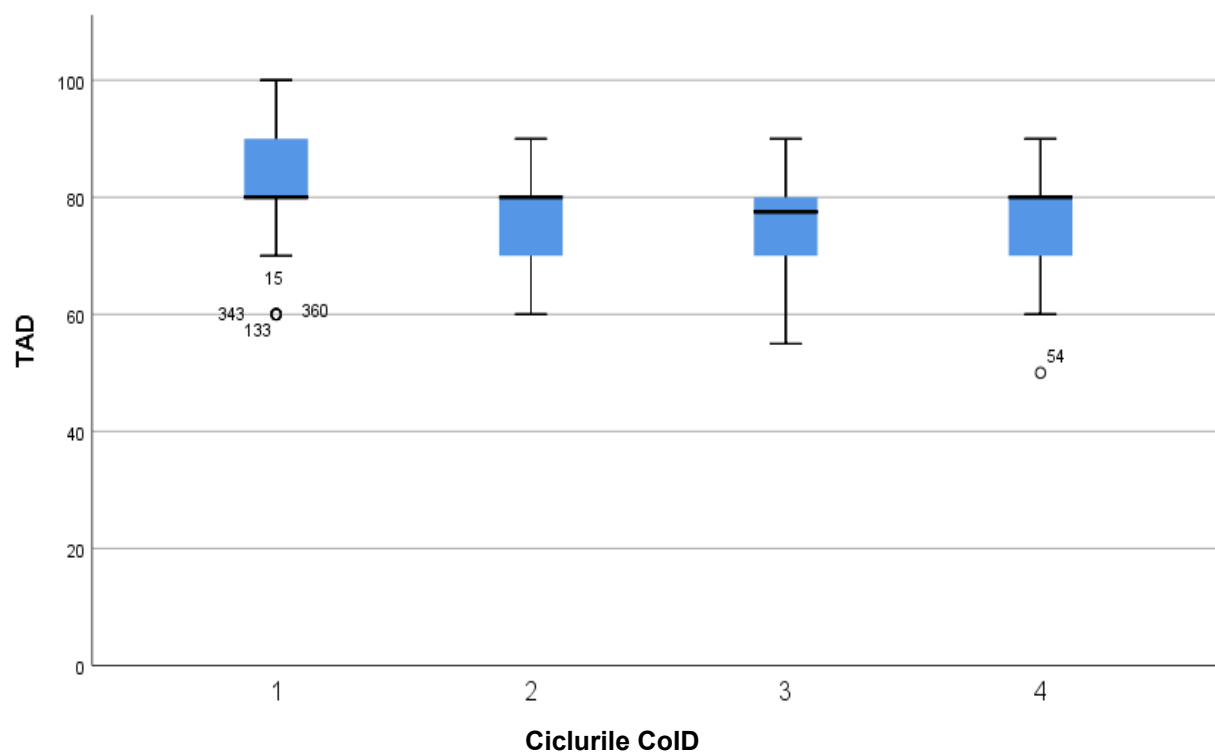


Fig. A 4.5 Evoluția tensiunii arteriale diastolice în lotul 1

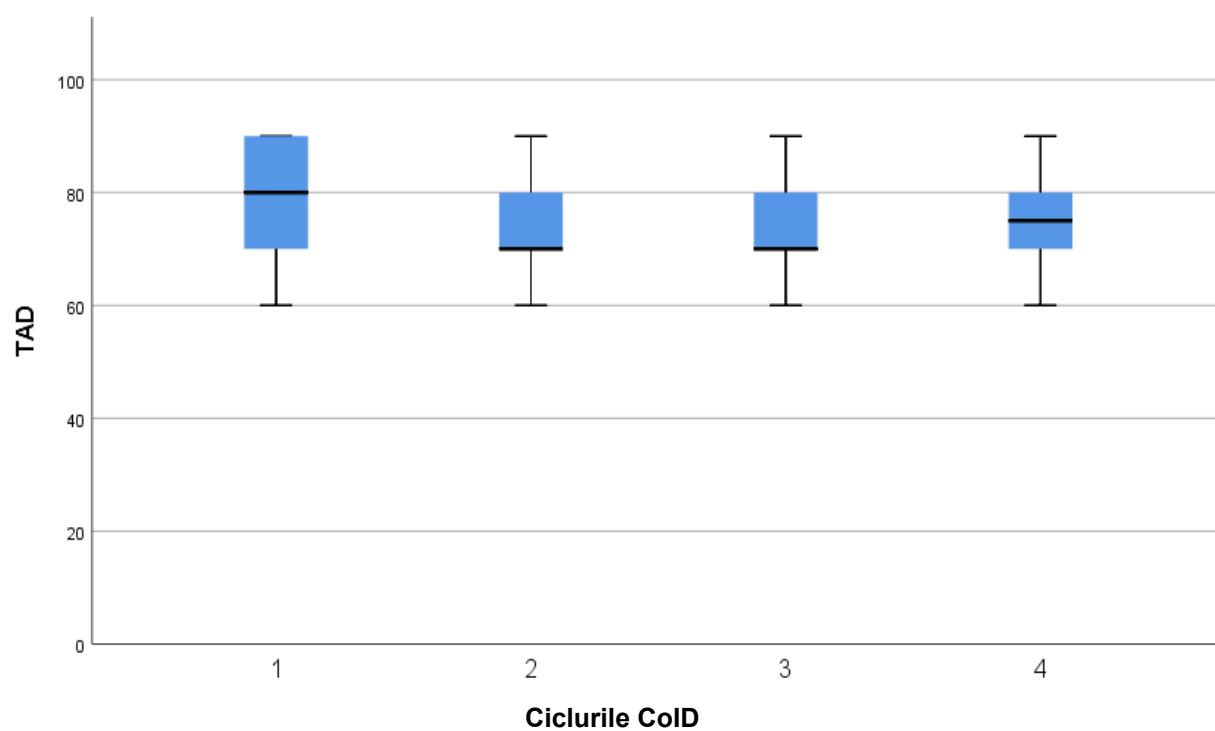


Fig. A 4.6 Evoluția tensiunii arteriale diastolice în lotul 3

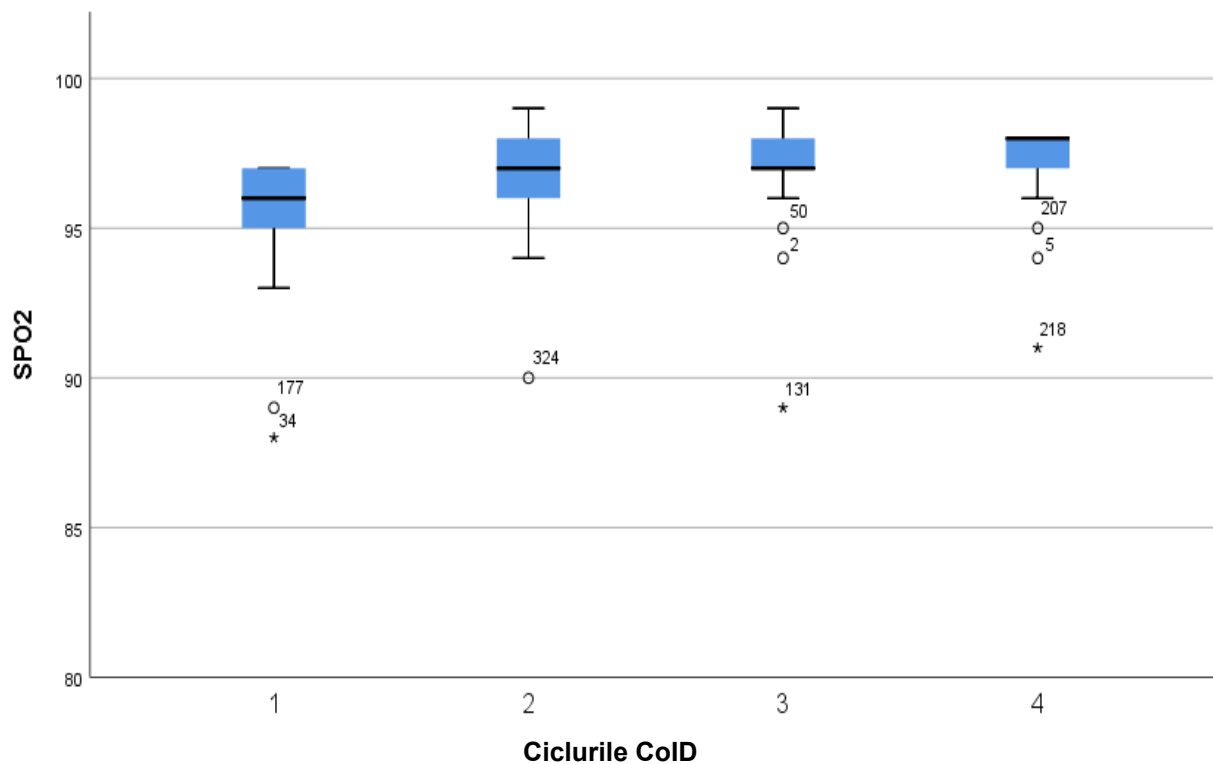


Fig. A 4.7 Evoluția saturației cu O2 în lotul 1

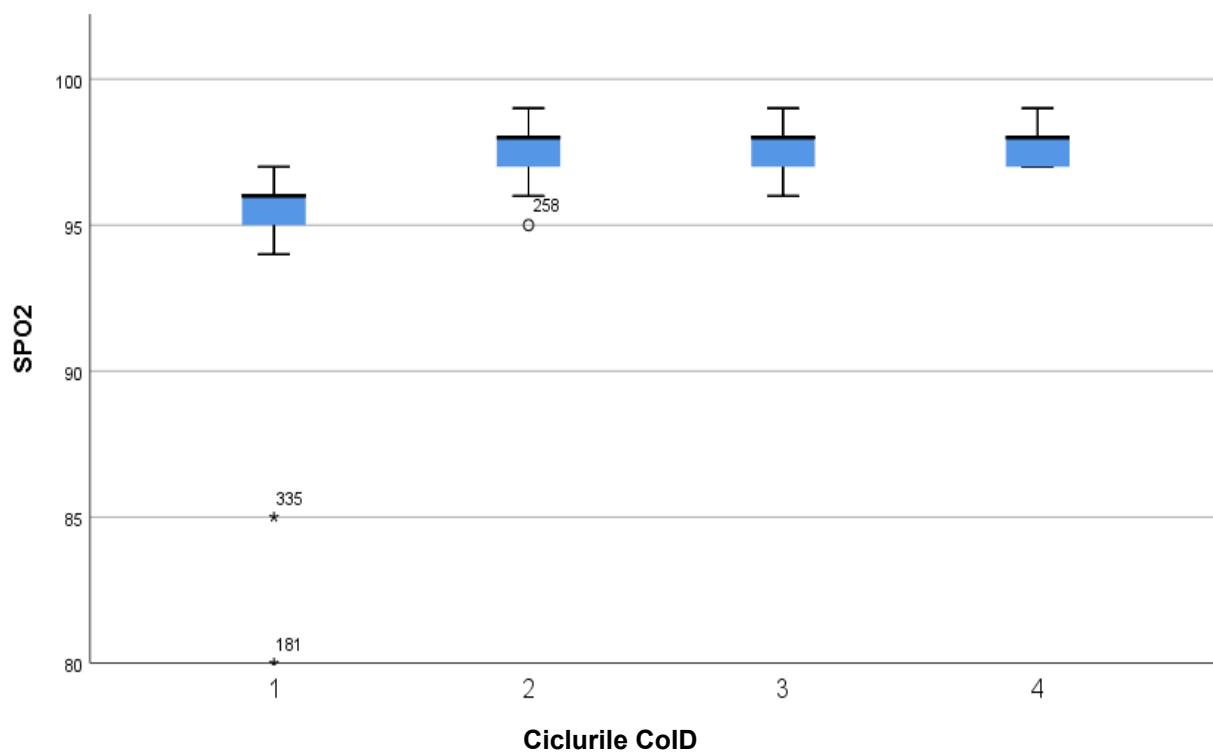


Fig. A 4.8 Evoluția saturației cu O2 în lotul 3

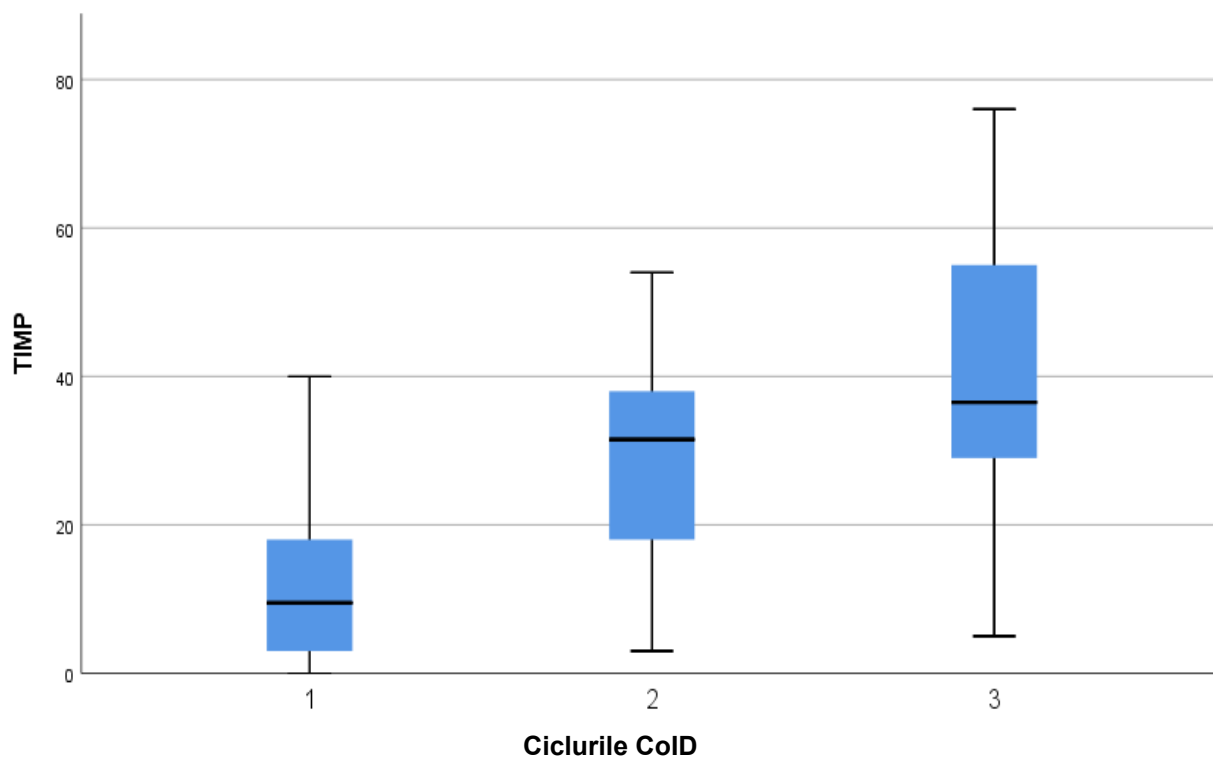


Fig. A 4.9 Evoluția timpului de dispariție a pulsului și a saturației la inițierea ischemiei în lotul 1

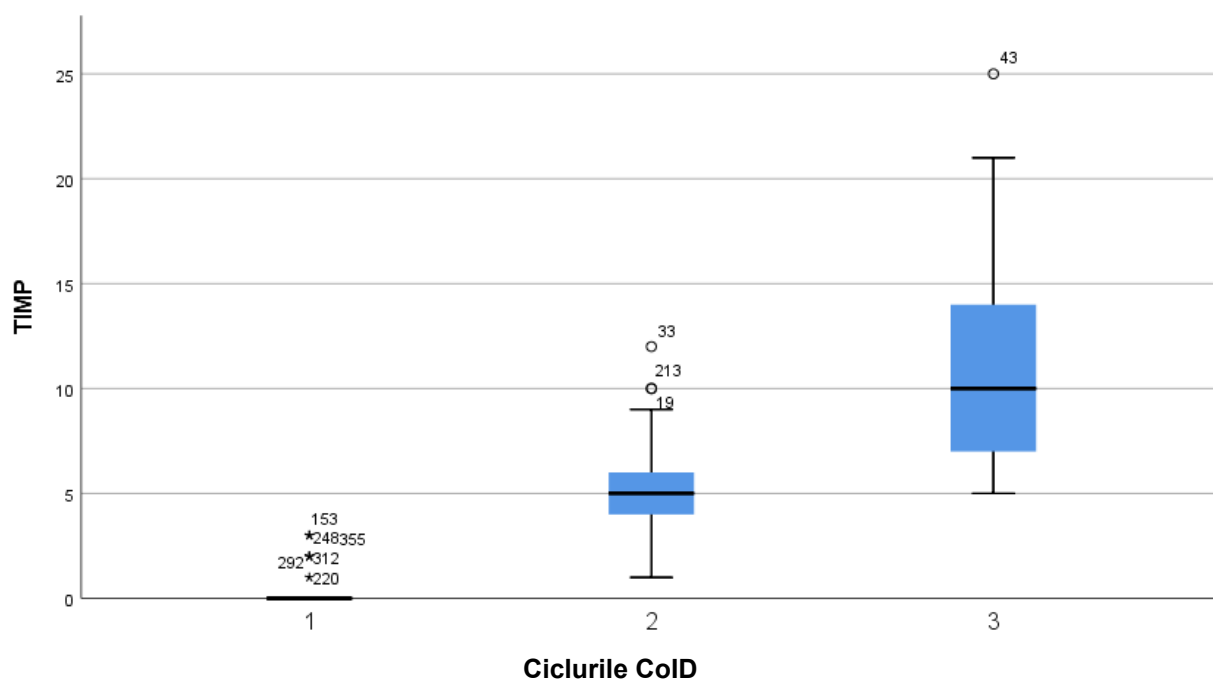


Fig. A 4.10 Evoluția timpului de dispariție a pulsului și a saturației la inițierea ischemiei în lotul 3

ANEXA 5. Certificate de inovator

Republica Moldova
Ministerul Sănătății

CERTIFICAT DE INOVATOR

Nr. **6120**

Pentru inovația cu titlul
**PERCONDIȚIONAREA ISCHEMICĂ LA
DISTANȚĂ LA PACIENȚI CU ACCIDENT
VASCULAR ISCHEMIC CARDIOEMBOLIC**

Inovația a fost înregistrată pe data de
la Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie
"Nicolae Testemițanu"

Se recunoaște calitatea de autor(i)
**LUCIANCIUC Rodica,
GAVRILIUC Mihail**

22 August 2023

(Semnătura autorizată)



Republica Moldova
Ministerul Sănătății

CERTIFICAT DE INOVATOR

Nr. **6123**

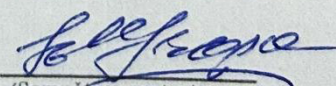
Pentru inovația cu titlul
**ALGORITMUL DE EVALUARE A
PACIENTULUI CU ACCIDENT VASCULAR
CEREBRAL CARDIOEMBOLIC**

Inovația a fost înregistrată pe data de
la Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie
"Nicolae Testemițanu"

Se recunoaște calitatea de autor(i)
**LUCHIANCIUC Rodica,
GAVRILIUC Mihail**



01 Septembrie 2023


(Semnătura autorizată)



ANEXA 6. Acte de implementare a rezultatelor în practică

	INSTITUȚIA PUBLICĂ UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE "NICOLAE TESTEMIȚANU" DIN REPUBLICA MOLDOVA	Pag. 6 / 6
Institutul Național de Cercetare în Medicină și Sănătate		
APROB Proector pentru activitate de cercetare, "Nicolae Testemițanu" din RM academician al AȘM, prof.univ., dr. hab. șt. med. Stanislav GROPPA 2023		
ACTUL nr.153 DE IMPLEMENTARE A INOVAȚIEI (în procesul științifico-practic)		
1. Denumirea ofertei pentru implementare: ALGORITMUL DE EVALUARE A PACIENTULUI CU ACCIDENT VASCULAR CEREBRAL CARDIOEMBOLIC 2. Autori: LUCHIANCIUC Rodica, medic, GAVRILIUC Mihail, dr. hab. șt. med, prof.univ. 3. Numărul inovației: Nr. 6123 din 01 Septembrie 2023. 4. Unde și când a fost implementată: IMSP INN "Diomid Gherman", perioada anilor 2013-2023. 5. Eficacitatea implementării: Metoda este utilă pentru medicii neurologi în managementul diagnosticului pacientului cu accident vascular ischemic și managementului abordării a unui pacient cu AVC cardioembolic în perioada acută a bolii. Problema managementului unui pacient cu AVC ischemic acut tromboembolic sunt larg abordate și actualizate în ghidurile recunoscute de lumea medicală în țările înalt dezvoltate, metoda de examinare a ținut cont de experiența de 15 ani a țărilor scandinave și ale poporului englez, care au stimulat și alte țări europene să introducă un sistem unitar pentru abordarea pacientului cu AVC acut, astfel rata mortalității a scăzut cu 18% de la iniția tratamentul accidentului vascular cerebral ischemic chiar de la debutul bolii de către echipa medicilor asistenței medicale de urgență prespitalicească și/sau medicilor din unitățile de, astfel micșorând ponderea complicațiilor asociate AVCCE inclusiv și rata mortalității. 6. Rezultatele: Implementarea metodei de percondiționare ischemică la distanță asigură ameliorarea evoluției clinice a pacienților cu accident vascular ischemic cardioembolic, preîntâmpinând instalarea complicațiilor precoce și tardive, scade rata de mortalitate, favorizează instalarea precoce a mecanismelor de toleranță ischemică la etapele inițiale a bolii. Metoda este sigură și inofensivă, se adresează medicilor de urgență, medicilor neurologi din unitățile de stroke, fiind utilizată în practica medicală în IMSP Institutul de Neurologie și Neurochirurgie "Diomid Gherman"		
<i>Prezenta inovație a fost implementată conform descrierii în cerere.</i>		
Departament Cercetare, Șef Departament, dr. hab. șt. med., conf. univ. Elena RAEVSCHI Director IMSP INN "Diomid Gherman" dr. hab. șt. med., prof. univ. Grigore ZAPUHLÎH		

ANEXA 7. Avizul favorabil al Comitetului de Etică

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA
INSTITUȚIA PUBLICĂ
UNIVERSITATEA
DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
«NICOLAE TESTEMIȚANU»
DIN REPUBLICA MOLDOVA

MINISTRY OF HEALTH OF THE REPUBLIC OF MOLDOVA
PUBLIC INSTITUTION
STATE UNIVERSITY
OF MEDICINE AND PHARMACY
«NICOLAE TESTEMIȚANU»
OF THE REPUBLIC OF MOLDOVA

MD 2004, Chișinău, bd. Ștefan cel Mare și Sfânt, 165; tel: (+37322) 24-34-08; fax: (+37322) 24-23-44; rector@usmf.md; www.usmf.md

nr. 7
la nr. 8 din 19.XII.2013

**Aviz favorabil al
Comitetului de Etică a Cercetării**

La Proiectul de doctorat cu titlul „*Cercetarea fenomenului de preconditionare ischemică la distanță în accidentul vascular cerebral ischemic cardioembolic*”, realizat de Luchianciuc Rodica, conducător științific: Gavriliuc Mihail, dr. hab. în medicină, prof. univ.

Comitetul de Etică a Cercetării USMF „Nicolae Testemițanu”, examinând la ședința din 16 decembrie 2013 următoarele documente:

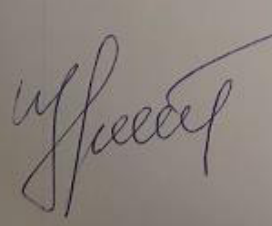
1. Forma de solicitare pentru evaluare etică a cercetării.
2. Protocolul proiectului.
3. Acordul informat.
4. Fișa de informare a participantului.
5. Angajamentul de confidențialitate.
6. Adnotarea la teza de doctor în medicină.
7. CV-urile conducătorului științific și al doctorandului.

A decis că proiectul de cercetare „*Cercetarea fenomenului de preconditionare ischemică la distanță în accidentul vascular cerebral ischemic cardioembolic*”, corespunde exigențelor etice.

Conflict de interese : Domnul Gavriliuc Mihail, fiind în conflict de interese, în conformitate cu decizia Comitetului de Etică a Cercetării s-a aflat în sala ședinței, fără a avea drept de vot cu privire la proiectul de cercetare examinat.

Lista nominală a membrilor CEC prezenți în ședință: Diug Eugen, Spinei Larisa, Rusu Natalia, Gramma Rodica, Curocichin Ghenadie, Bețiu Mircea, Paulescu Andrei, Tagadiuc Olga, Nemerenco Ala, Rojnoveanu Gheorghe, Nacu Viorel, Veronica Gudumac, Tașnic Mihai, Gavriliuc Mihail.

Vice - președintele
Comitetului de Etică a Cercetării


Gramma Rodica

DECLARAȚIA PRIVIND ASUMAREA RĂSPUNDERII

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

Luchianciuc Rodica



LISTA PUBLICAȚIILOR LA TEMA TEZEI

1.1. 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.

1.2. 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. Paroxismele 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 accidentele 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*. Istambul, 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.

2.2. 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)

3.1 Certificate de inovator

- 3.1.1 LUCHIANCIUC, R., GAVRILIUC, M. *Percondiționarea ischemică la distanță la pacienți cu accident vascular ischemic cardioembolic*. Certificat de inovator Nr. 6120 din 22.08.2023.
- 3.1.2 LUCHIANCIUC, R., GAVRILIUC, M. *Algoritmul de evaluare a pacientului cu accident vascular cerebral ischemic cardioembolic*. Certificat de inovator Nr. 6123 din 01.09.2023.

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

3.1. Certificate de inovator

- 3.1.1. LUCHIANCIUC, R., GAVRILIUC, M. Percondiționarea ischemică la distanță la pacienți cu accident vascular ischemic cardioembolic. Certificat de inovator Nr. 6120 din 22.08.2023.
- 3.1.2. LUCHIANCIUC, R., GAVRILIUC, M. Algoritmul de evaluare a pacientului cu accident vascular cerebral ischemic cardioembolic. Certificat de inovator Nr. 6123 din 01.09.2023.

CURRICULUM VITAE

Informații personale



Nume/Prenume: ***Luchianciuc Rodica***

Adresă(e): Mun Chișinău, str. Calea Ieșilor 15, ap. 4

Telefon(oane) Mobil: (+373 68) 92 22 49

E-mail(uri): rodykka@gmail.com

Naționalitate(-tăți): Moldoveană, Română

Data: 25.10.1984

Sex: Femenin

Educație și formare

Perioada

Studentă **2003 – 2009** U.S.M.F. “Nicolae Testemițanu” Facultatea Medicină Generală.

Participantă la cercurile științifice:

(Medicină socială, Farmacologie, Neurologie).

Publicații: -Factorii de risc în osteocondroza vertebrală, Anale științifice, Ediția VIII, 2007, pag.431.

-Deregări vasculare ischemice medulare în traumatismul vertebromedular cervical închis (prezentare de caz clinic), Anale științifice, Ediția IX, 2008, pag.450.

-Cefaleea cervicogenă și unele aspecte etiopatogenetice, Anale științifice, Ediția X, 2009, pag.322.

Perioada

2007-2010

Studentă și asistent medical

**Tipul activității
sau sectorul de
activitate**

Asistentă medicală la IMSP Institutul Oncologic, secția Tumori Cap și Gât

Perioada	Octombrie, 2009 – Iulie 2012
Activități și responsabilități principale	Medic rezident neurologie, U.S.M.F. “Nicolae Testemițanu Lucrul teoretic și practic. Participantă la Congresul din București 2010. Curs educațional în Neurologie, organizat de către EFNS (European Federation of Neurological Societies), Chișinău, Republica Moldova, 2011
Publicații:	-Роль нейрососудистого фактора в патогенезе цервикогенной головной боли. Международный неврологический журнал, Донецк, Украина, 2010, pagg. 90-95. -Ischemic medular disturbances in osteoporotic spondylopathy induced by sexual hormones deficiency. In: <i>Romanian Journal of Neurology</i>. București, România, pagg. 5-11. -Impactul clinico-imagistic al hemangiomei cavernoase intramedulare (prezentare de caz clinic), Anale științifice Ediția XI, 2010, pag. 480 -Paroxisme vasculare în insuficiența vertebro-bazilară vertebrogenă. Buletinul Academiei de științe a Moldovei, 2011. -Dereglările ischemice cerebrale în patologia asociată a arterelor magistrale cervicale, Anale științifice, Ediția XIII, 2012, pag. 327
Perioada	Noiembrie 2012 – 2015
Numele și adresa angajatorului	U.S.M.F. “Nicolae Testemițanu”, Secția Doctorat.
Tipul activității sau sectorul de activitate	Medic doctorand neurologie, secția zi, U.S.M.F. “Nicolae Testemițanu”. Tema tezei: ”Cercetarea fenomenului de condiționare ischemică la distanță în accidentul vascular ischemic cardioembolic
Funcția sau postul ocupat	Medic doctorand neurologie
Activități și responsabilități principale	Lucrul științifico-practic.
Publicații:	- -Fenomenul de preconditionare ischemică la distanță în accidentele vasculare ischemice și hemoragice. Revista literaturii. În: Anale științifice ale USMF „Nicolae Testemițanu”. Chișinău, 2013. -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. -Ictusul criptogenic. Revista literaturii. Revista literaturii. În: Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale. Chișinău, 2015.

Perioada	Iulie 2017 – 2022
Numele și adresa angajatorului	Policlinica Cancelariei de Stat din Republica Moldova
Funcția sau postul ocupat	Medic neurolog secția consultativ diagnostică
Activități și responsabilități principale	Lucru practico-științific
Perioada	Februarie 2022 – present
Numele și adresa angajatorului	IMSP Policlinica de Stat
Funcția sau postul ocupat	Șef secție consultativ diagnostică, medic neurolog
Activități și responsabilități principale	Activitate managerială și științifico-practică
Sub-Investigator în studii clinice	- Efficacy and safety of the biosimilar Natalizumab PB006 in comparison to Tysabri in patients with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis - A Phase III, Multicenter, Randomized, parallel group, double blind, double dummy, active controlled study of Evobrutinib compared with Teriflunomide, in participants with Relapsing Multiple Sclerosis to evaluate efficacy and safety
Publicații:	-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. -Teza mea în 5 minute. Școala de neuroștiințe. Secțiunea de tineret al Societății Neurologilor din Republica Moldova. Orhei, 29 septembrie – 1 octombrie, 2023. -Percondiționarea ischemică la distanță la pacienți cu accident vascular ischemic cardioembolic. Certificat de inovator Nr. 6120 din 22.08.2023. -Algoritmul de evaluare a pacientului cu accident vascular cerebral ischemic cardioembolic. Certificat de inovator Nr. 6123 din 01.09.2023. -Metodologia condiționării ischemice la distanță la pacienții cu cardioembolism cerebral. În: Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale. Chișinău, 2024. -Effects of modified remote ischemic postconditioning procedure on cardioembolic stroke. International Journal of Stroke. Abu Dhabi, UAE, 2024. - Toleranța ischemică cerebrală. Școala de Toamnă în Neuroștiințe Moderne. Ediția a III-a. În: Volum de rezumate. Iași, România, 2024. - 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

Limba(i) străină(e) cunoscută(e)		Rusa- vorbire curentă Engleza Nivel B2 Germana Nivel A2.1
Competențe aptitudini organizatorice	și	Punctualitate, Lucru în echipă , Planificare, Coordonare
Competențe aptitudini PC.	și	Windows, MS Office: Word, Excel, Power Point, SPSS.