

C.Z.U.:616.831=005.4-07

DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2024.3-80.24>

METODOLOGIA CONDIȚIONĂRII ISCHEMICE LA DISTANȚĂ LA PACIENȚII CU CARDIOEMBOLISM CEREBRAL

¹Rodica LUCHIANCIUC,^{1,2}Mihail GAVRILIUC¹Catedra de neurologie nr.1, IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu",
Chișinău, Republica Moldova²IMSP Institutul de Neurologie și Neurochirurgie "Diomid Gherman", Chișinău, Republica Moldova
e-mail: rodykka@gmail.com

Rezumat.

În ultimii ani, tratamentul accidentului vascular cerebral ischemic acut a cunoscut progrese semnificative, datorită utilizării crescute a trombolizei intravenoase și trombectomiei mecanice. Acest articol examinează dacă terapia neuroprotectoare non-farmacologică își menține relevanța în contextul modern al tratamentelor de reperfuzie. În articol sunt discutate diferitele tipuri și mecanisme posibile de neuroprotecție, declanșate în timpul și după condiționarea ischemică la distanță. Analiza include rezultatele unui studiu clinic caz-control, având ca obiectiv evaluarea eficienței clinice a procedurii de condiționare ischemică la distanță la pacienții cu accident vascular cerebral cardioembolic și cu risc pentru cardioembolism cerebral. Studiul a inclus 138 de persoane cu accident vascular cerebral ischemic cardioembolic și fără accident vascular ischemic cardioembolic, dar cu factori de risc pentru cardioembolism cerebral, la care a fost investigată procedura de condiționare la distanță.

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

Summary. Methodology of remote ischemic conditioning in patients with cerebral cardioembolism.

In recent years, the treatment of acute ischemic stroke has seen significant progress due to the increased use of intravenous thrombolysis and mechanical thrombectomy. This article examines whether non-pharmacological neuroprotective therapy remains relevant in the current context of reperfusion treatments. The article discusses various types and possible mechanisms of neuroprotection triggered during and after remote ischemic conditioning. The analysis includes the results of a case-control clinical study aimed at evaluating the clinical efficacy of the remote ischemic conditioning procedure in patients with cardioembolic stroke. The study included 138 individuals with ischemic cardioembolic stroke and those without ischemic cardioembolic stroke but with risk factors for cerebral cardioembolism, who underwent the remote conditioning procedure.

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

Резюме. Методология дистанционного ишемического кондиционирования у пациентов с церебральным кардиоэмболизмом.

В последние годы лечение острого ишемического инсульта значительно продвинулось благодаря увеличению использования внутривенной тромболизы и механической тромбэктомии. В этой статье рассматривается, сохраняет ли нефармакологическая нейропротекторная терапия свою актуальность в современном контексте реперфузионных методов лечения. В статье обсуждаются различные типы и возможные механизмы нейропротекции, запускаемые во время и после дистанционного ишемического кондиционирования. Анализ включает результаты клинического исследования «случай-контроль», целью которого была оценка клинической эффективности процедуры дистанционного ишемического кондиционирования у пациентов с кардиоэмболическим инсультом. В исследование вошли 138 человек с ишемическим кардиоэмболическим инсультом и без ишемического кардиоэмболического инсульта, но с факторами риска кардиоэмболизма мозга, у которых была исследована процедура дистанционного кондиционирования.

Ключевые слова: дистанционное ишемическое кондиционирование, нейропротекция, кардиоэмболический инсульт, источники кардиоэмболизма мозга.

Introducere.

Condiționarea ischemică a prezentat o nouă direcție pentru cercetare din domeniul neuroprotecției. Condiționarea ischemică la distanță se instalează la aplicarea ciclurilor de ischemie care alternează cu cele de reperfuzie. Numărul ciclurilor și respectiv timpul ischemie /reperfuzie diferă în dependență de studii. Această metodă are ca scop protejarea unui organ țintă la distanță, cum ar fi inima, rinichii sau creierul, de leziunile ulterioare provocate de evenimentele de ischemie-reperfuzie [1–4].

Condiționarea ischemică prezintă două faze distincte: (1) Faza precoce: survine imediat și durează aproximativ 1-2 ore. (2) Faza tardivă: se instalează în decurs de 24 de ore și poate dura între 3-4 zile până la 1 săptămână [1–3]. Expunerea diferitelor țesuturi și organe la perioade scurte de ischemie, urmate de reperfuzie, activează o protecție semnificativă împotriva ischemiei severe ulterioare. Acest proces, numit condiționare ischemică, determină creierul să dezvolte o toleranță ischemică [3, 5], cunoscută și ca cerebroprotecție sau neuroprotecție [1, 2]. *Faza inițială* include adaptarea metabolică prin reducerea ratei metabolice și scăderea nivelului de ATP, activând canalele ATP dependente de K⁺, ceea ce crește producția de adenosină. *Faza tardivă* implică exprimarea genică, rezultată din modificările imune și histochimice [2, 4]. Mecanismul CoID implică aplicarea unor perioade scurte de ischemie prin ocluzia temporară a unui vas, urmate de reperfuzie. Această condiționare ischemică inițială activează diverse căi de semnalizare și mecanisme celulare, care nu sunt încă complet elucidate. Unul dintre principalele mecanisme este considerat activarea proteinelor kinază C (PKC) și a factorului de transcripție nuclear factor kappa B (NF-κB), care declanșează expresia genelor ce protejează celulele împotriva stresului oxidativ și a apoptozei. [6].

Condiționarea ischemică la distanță (CoID) poate fi clasificată în funcție de momentul aplicării față de instalarea accidentului vascular cerebral așa precum urmează: precondiționare ischemică la distanță (PreCoID) – înainte de accidentul vascular cerebral; percondiționare ischemică la distanță (PerCoID) – în timpul accidentului vascular cerebral, și postcondiționare ischemică la distanță (PostCoID) – după accidentul vascular cerebral [3, 4, 6].

Mecanismele exacte ale CoID rămân neclare, se presupune că aceasta reduce leziunile ischemie/reperfuzie prin eliberarea de factori umorali și substanțe locale (cum ar fi oxidul nitric, nitriții și adenosina), care activează căile neuronale și umorale. Acești factori ajută la reducerea daunelor oxidative și

suprimă răspunsurile inflamatorii din creier, care pot persista câteva zile după revascularizare [7, 8].

Studiul RICAMIS din China (2018-2020) a implicat 1800 de pacienți supuși procedurilor de PerCoID/PostCoID 5x5 (5 cicluri de 5 minute de ischemie/reperfuzie la 200 mmHg, aplicate la ambele mâini) timp de 10-14 zile. Rezultatele au arătat că pacienții cu accident vascular cerebral ischemic acut moderat, care au primit tratament medicamentos combinat cu procedura de condiționare ischemică la distanță, au avut o probabilitate semnificativ mai mare de îmbunătățire a funcțiilor neurologice după 90 de zile, comparativ cu tratamentul obișnuit [10].

În 2023, un articol publicat în revista «CNS Neuroscience and Therapeutic» intitulat «Eficacitatea și siguranța condiționării ischemice la distanță pentru accident vascular cerebral ischemic acut: o meta-analiză cuprinzătoare din studii controlate randomizate» a revelat următoarele constatări. Analizând datele combinate din 17 studii clinice randomizate controlate, care au implicat un total de 6392 de pacienți, s-a observat că condiționarea ischemică cronică poate avea efecte pozitive, inclusiv reducerea recurenței accidentului vascular cerebral ischemic. De asemenea, condiționarea ischemică la distanță (CoID) a fost asociată cu o reducere semnificativă a recurenței AVC la finalul obiectivului [11].

În urma analizei literaturii de specialitate, autorii, susținători ai fenomenului de toleranță ischemică [12, 13], au investigat efectul condiționării ischemice la distanță asupra pacienților cu AVC cardioembolic și a celor cu risc de cardioembolism cerebral, având ca scop identificarea metodologiei și evaluarea siguranței procedurii.

Metodologia studiului.

Analiza siguranței și tolerabilității procedurii de condiționare ischemică la distanță, precum și impactul asupra indicatorilor vitali, a fost realizată pe două grupuri: grupul 1 – pacienți cu accident vascular cerebral ischemic cardioembolic și grupul 2 – subiecți fără accident vascular cerebral, dar cu factori de risc pentru cardioembolism. Ambele grupuri au beneficiat de procedura de condiționare ischemică la distanță. Pentru evaluarea siguranței și tolerabilității, pacienții au fost chestionați și observați pentru reacțiile adverse, iar impactul asupra indicatorilor vitali a fost monitorizat. Rezultatele au fost înregistrate și analizate statistic.

Rezultate și discuții.

Procedura de condiționare ischemică implică utilizarea unei manșete de tensiometru, cu presiunea ajustată conform diferitelor recomandări din literatură. Această metodă este recunoscută de comitetele de

bioetică la nivel global și a fost patentată în Statele Unite încă din 2010. Pentru realizarea CoID se recomandă o presiune de 200 mmHg $\pm$ 10 mmHg sau ajustarea presiunii cu 50-80 mmHg (sau 10-30%) peste tensiunea arterială sistolică inițială, dar fără a depăși 180 mmHg sau limita tolerată de pacient. Din cauza recomandărilor variate din literatură privind umflarea manșetei tensiometrului [9], am folosit un pulsoximetru pe degetul I sau II al mâinii supuse condiționării ischemice la distanță.

1. Caracteristica lotului de cercetare.

În studiu au fost incluși 92 subiecți cu și fără accident vascular cerebral ischemic cardioembolic. Analiza stratificată a comparat lotul 1 cu lotul 2 și a demonstrat următoarele: Vârsta medie: 66.04 ± 10.25 ani pentru lotul 1 vs. 70.02 ± 10.45 ani pentru lotul 2, $p = 0.069$. Repartizarea pe sexe: 45.7% bărbați și 54.3% femei în lotul 1 vs. 54.3% bărbați și 45.7% femei în lotul 2, $df = 1$, $p = 0.532$.

Factori de risc cardiovasculari: Hipertensiune arterială: 97.8% în lotul 1 vs. 84.8% în lotul 2, $df = 1$, $p = 0.059$. Fibrilație atrială: 89.1% în lotul 1 vs. 78.3% în lotul 2, $df = 1$, $p = 0.259$. Fibrilație atrială persistentă: 71.7% în lotul 1 vs. 47.8% în lotul 2, $df = 1$, $p = 0.033$. Diabet zaharat: 15.2% în lotul 1 vs. 37% în lotul 2, $df = 1$, $p = 0.031$. Dislipidemie: 52.2% în lotul 1 vs. 69.6% în lotul 2, $df = 1$, $p = 0.134$. Obezitate: 23.9% în lotul 1 vs. 30.4% în lotul 2, $df = 1$, $p = 0.640$. Alte surse de cardioembolism: 8.7% în lotul 1 vs. 26.1% în lotul 2, $df = 1$, $p = 0.052$. Fumat: 28.3% în lotul 1 vs. 2.2% în lotul 2, $df = 1$, $p = 0.001$.

Astfel, loturile de cercetare comparate au fost omogene în privința vârstei și repartizării pe sexe. În privința factorilor de risc cardiovasculari, lotul 2 a avut mai puțină fibrilație atrială persistentă și fumat, dar un procent mai mare de diabet zaharat și alte surse de cardioembolism.

În timpul procedurii de CoID, indicatorii vitali (pulsul, tensiunea arterială și saturația de oxigen) s-au modificat după fiecare ciclu de ischemie/reperfuzie. Datele au fost înregistrate într-un tabel și reprezentate sub formă grafică.

2. Evoluția pulsului (PS) pe parcursul procedurii de condiționare.

În Lotul 1, media pulsului a fost de 73.09 ± 12.84 , cu valori între 55 și 112, $p=0,654$ (fără semnificație statistică).

Figura 1 arată o creștere bruscă a pulsului după primul ciclu de ischemie, mai ales în Lotul 1. Aceasta poate fi explicată prin faptul că pacienții cu AVC ischemic recent au avut ischemie cerebrală, provocând depleția depozitelor energetice, stimularea bioenergetică pentru menținerea funcțiilor neuronale și eliberarea de neurotransmițători.

3. Evoluția tensiunii arteriale sistolice (TAS) și a tensiunii arteriale diastolice (TAD) pe parcursul procedurii de condiționare.

În Lotul 1 până la condiționarea ischemică la distanță, media tensiunii arteriale sistolice a pacienților condiționați a fost aproximativ 132 mmHg, iar după finisarea procedurii a scăzut cu cca 5 mmHg, constituind aproximativ 127 mmHg.

Valorile tensiuni diastolice medii au fost următoarele Lot 1 TAD1= $81,52 \pm 10,74$, respectiv TAD4= $75,65 \pm 8,53$ și în Lot 2 TAD1= $78,69 \pm 10,64$ și TAD4= $74,34 \pm 8,06$. Observăm că și media tensiunii arteriale diastolice este în scădere în lotul 1 de la 81 mmHg până la 75, ceea ce ar constitui 6 mmHg, iar în lotul 2 media TA diastolică a coborât cu 4 mmHg (fig.2 (1,2)).

Alți cercetători au investigat efectul CoID asupra tensiunii arteriale, sugerând că aceasta are un efect hipotensiv [12]. Mecanismele presupuse includ reglarea sistemului nervos autonom, atât simpatic cât și parasimpatic [13]. Teoretic, CoID ar putea reduce patogeneza hipertensiunii arteriale prin îmbunătățirea funcției endoteliale. Totuși, rezultatele studiilor sunt controversate: unele indică o scădere a tensiunii arteriale, în timp ce altele nu găsesc o corelație semnificativă [12, 14].

4. Evoluția saturației (SPO2) pe parcursul procedurii de condiționare.

Deși datele privind pulsul și tensiunea arterială nu au fost semnificative statistic în studiul nostru, saturația cu oxigen (SPO2) au înregistrat date cu semnificație statistică.

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

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

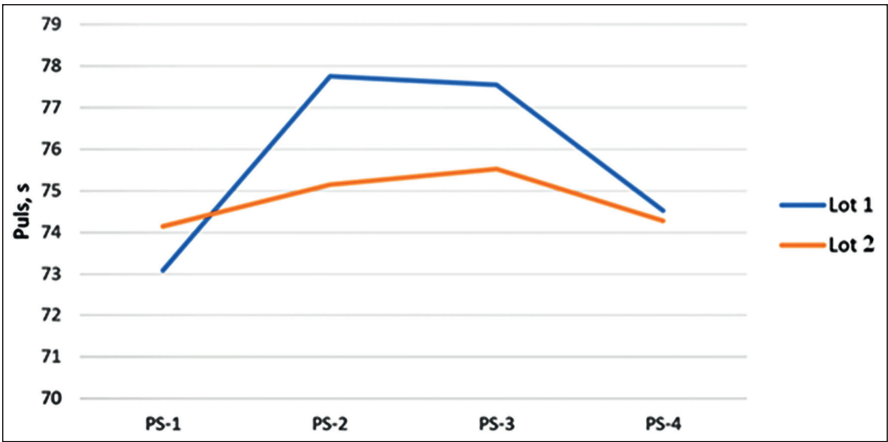


Figura 1. Evoluția pulsului pe parcursul condiționării.

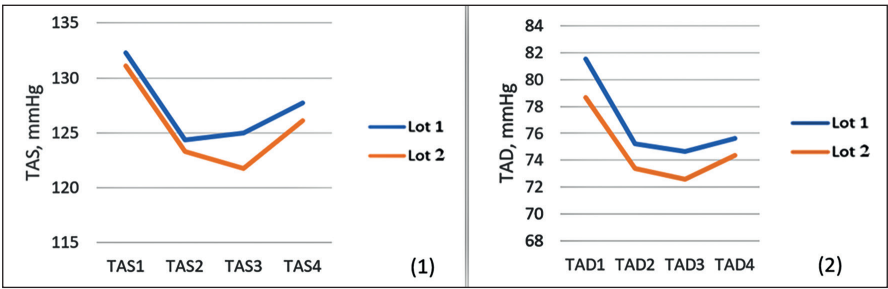


Figura 2. Evoluția tensiunii arteriale sistolice (1) și diastolice (2).

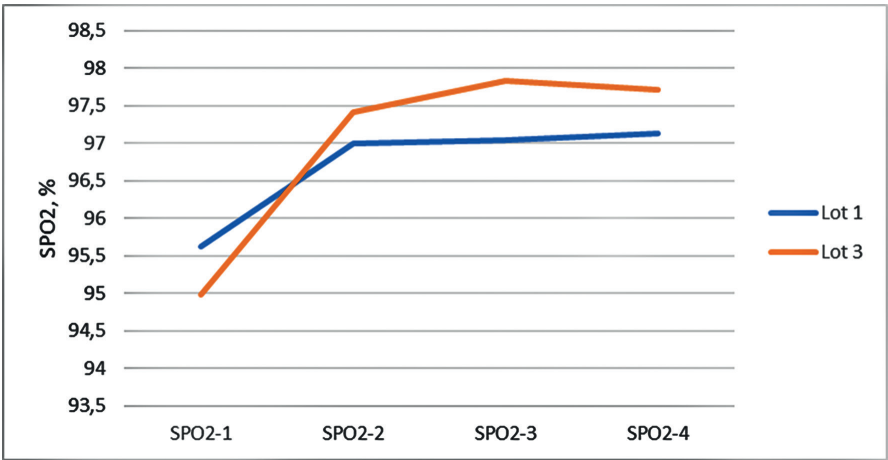


Figura 3. Evoluția saturației cu O2 pe parcursul condiționării.

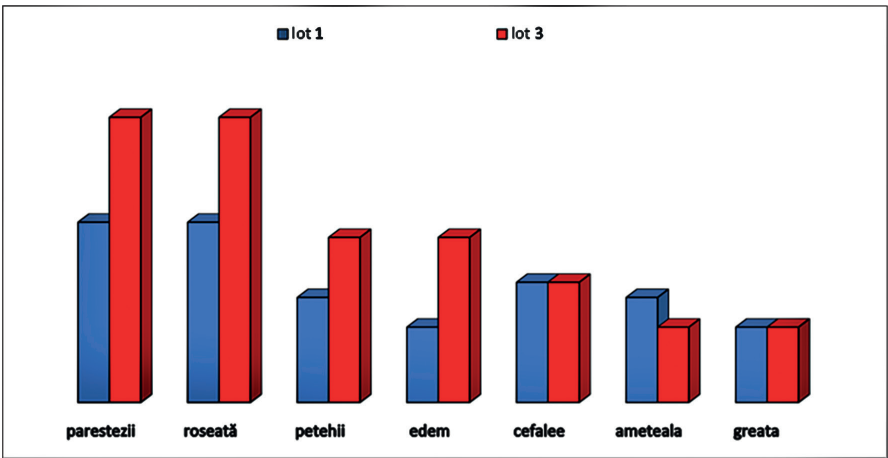


Figura 4. Reacțiile adverse relaționate procedurii CoID.

5. Analiza siguranței procedurii de condiționare ischemică la distanță

Analiza gradului de satisfacție și toleranță la procedura de condiționare ischemică, rata de reacții adverse relaționate procedurii și intensitatea durerii nu au prezentat diferențe statistic semnificative între loturile de cercetare (fig.4).

Aceste date susțin faptul că procedura de condiționare ischemică la distanță este sigură, se tolerează ușor de pacienții cu AVC cardioembolic și subiecții cu factori de risc cardiovasculari, nu prezintă reacții adverse majore și nu determină suferință.

Concluzii.

Aplicarea condiționării ischemice la distanță, împreună cu un pulsoximetru, este adecvată pentru aplicare la pacienții cu AVC ischemic cardioembolic și cei cu factori de risc pentru cardioembolism cerebral. Gradul de satisfacție și toleranță la procedură, precum și rata reacțiilor adverse și intensitatea durerii, nu au prezentat diferențe semnificative între grupurile de cercetare, indicând că procedura este sigură și bine tolerată. Modificările de puls, tensiune arterială sistolică și diastolică nu au arătat semnificație statistică, s-au observat diferențe semnificative la saturația cu oxigen și durata ischemiei în diferite cicluri de precondiționare ischemică.

Bibliografie.

1. Candilio L, Hausenloy DJ, Yellon DM. Remote Ischemic Conditioning: A Clinical Trial's Update. <https://doi.org/10.1177/1074248411411711>. 2016; 16:304–12.
2. Garcia-Bonilla L, Benakis C, Moore J, Iadecola C, Anrather J. Immune mechanisms in cerebral ischemic tolerance. *Frontiers in Neuroscience*. 2014; 8 MAR.
3. Gidday JM. Cerebral preconditioning and ischaemic tolerance. *Nature Reviews Neuroscience*. 2006;7.
4. 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.
5. Burda R, Burda J, Morochovič R. Ischemic Tolerance—A Way to Reduce the Extent of Ischemia—Reperfusion Damage. *Cells*. 2023;12.
6. Candilio L, Hausenloy DJ, Yellon DM. Remote ischemic conditioning: A clinical trial's update. In: *Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics*. 2011.
7. Hess DC, Hoda MN, Khan MB. Humoral mediators of remote ischemic conditioning: Important role of eNOS/NO/nitrite. In: *Acta Neurochirurgica, Supplementum*. 2016.
8. Landman TRJ, Schoon Y, Warlé MC, De Leeuw FE, Thijssen DHJ. Remote Ischemic Conditioning as an Additional Treatment for Acute Ischemic Stroke: Preclinical and Clinical Evidence. *Stroke*. 2019;50.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. NCT04915313. The Antihypertensive Effect of Remote Ischemic Conditioning (RIC-HTN). <https://clinicaltrials.gov/show/NCT04915313>. 2021.