



ARTICOL DE CERCETARE

Midazolam versus tiopental pentru inducția anesteziei generale. Analiza comparativă a modificărilor hemodinamice și relația acestora cu tonusul cardiac vegetativ preanestezic: studiu clinic prospectiv randomizat

Iuliana Feghiu^{1,3*}, Galina Frunză¹, Natalia Cernei², Sergiu Șandru^{1,2}

¹Catedra de anesteziologie și reanimatologie nr. 1 „Valeriu Ghereg”, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova;

²Departamentul Clinic de Anestezie și Terapie Intensivă, Institutul de Medicină Urgentă, Chișinău, Republica Moldova;

³Catedra de fiziopatologie și fiziopatologie clinică, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova.

Data primirii manuscrisului: 06.03.2020

Data acceptării spre publicare: 10.11.2020

Autor corespondent:

Iuliana Feghiu, asist. univ.

Catedra de fiziopatologie și fiziopatologie clinică
Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”
str. Nicolae Testemițanu, 27, Chișinău, Republica Moldova, MD-2025
e-mail: iuliana.feghiu@usmf.md

RESEARCH ARTICLE

Midazolam versus thiopental for induction of general anesthesia. A comparative analysis of hemodynamic changes and their relation with preanesthetic heart vegetative tonus: prospective, randomized clinical study

Iuliana Feghiu^{1,3*}, Galina Frunza¹, Natalia Cernei², Sergiu Sandru^{1,2}

¹Chair of anesthesiology and reanimatology no. 1 “Valeriu Ghereg”, Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova;

²Clinical Department of Anesthesia and Intensive Care, Institute of Emergency Medicine, Chisinau, Republic of Moldova;

³Chair of physiopathology and clinical physiopathology Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova.

Manuscript received on: 06.03.2020

Accepted for publication on: 10.11.2020

Corresponding author:

Iuliana Feghiu, assist. prof.

Chair of physiopathology and clinical physiopathology
Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy
27, Nicolae Testemitanu str., Chisinau, Republic of Moldova, MD-2025
e-mail: iuliana.feghiu@usmf.md

Ce nu este cunoscut, deocamdată, la subiectul abordat

Nu se cunoaște cum tonusul cardiac autonom preanestezic al pacientului poate condiționa modificarea tensiunii arteriale și a ritmului cardiac după inducția intravenoasă a anesteziei generale cu tiopental sau midazolam.

Ipoteza de cercetare

Simpaticotonia cardiacă sau vagotonia cardiacă preanestezică la pacient poate favoriza apariția evenimentelor hemodinamice după inducția anesteziei generale cu midazolam sau tiopental.

Noutatea adusă literaturii științifice din domeniu

Vagotonia cardiacă preanestezică reprezintă un factor de risc pentru dezvoltarea hipotensiunii arteriale și bradicardiei sinusale după administrarea midazolamului pentru inducția anesteziei generale.

What is not known yet, about the topic

There is not known how preanesthetic heart vegetative tonus of the patient is able to favor development of arterial hypotonia, arterial hypertonia, sinus tachycardia, sinus bradycardia and ectopic heart arrhythmias after induction of general anesthesia with thiopental or midazolam.

Research hypothesis

Enhanced preanesthetic sympathetic or parasympathetic heart tonus in the patient can favor development of adverse hemodynamic events after induction of general anesthesia with midazolam or thiopental.

Article's added novelty on this scientific topic

Preanesthetic heart vagotonia is a risk factor for development of arterial hypotension and sinus bradycardia after administration of midazolam for induction of general anesthesia.

Rezumat

Introducere. Administrarea tiopentalului sau midazolamului pentru inducția anesteziei generale se asociază cu modificări ale presiunii arteriale și a ritmului cardiac. Până la moment nu există studii clinice care ar fi dovedit riscul pentru dezvoltarea acestor evenimente hemodinamice în funcție de predominarea tonusului cardiac vegetativ simpatic sau parasimpatic la pacient.

Material și metode. Studiu de tip prospectiv, randomizat. Aviz pozitiv al CEC. Au fost înrolați după un acord informat semnat, 94 de pacienți, care au fost repartizați aleator în unul din cele 2 eșantioane: eșantionul M care a beneficiat de inducția anesteziei generale cu midazolam (0,2-0,3 mg/kg + fentanil 1,0 mkg/kg) și eșantionul T care a beneficiat de inducția anesteziei generale cu tiopental 5,0-6,0 mg/kg + fentanil 1,0 mkg/kg). Tonusul cardiac vegetativ preanestezic a fost determinat prin analiza ECG Holter a raportului LFun/HFun. Monitorizarea hemodinamică a inclus măsurarea neinvazivă a TAs, TAd, TAM și FCC. Rezultatele sunt prezentate drept medie și 95%CI (pentru variabilele cu distribuție simetrică) sau mediană și interval intercuartilic (pentru variabilele cu distribuție asimetrică).

Rezultate. În lotul M, TAs s-a redus cu 20,6% (129 mmHg (95%CI 124 - 133) vs 102 mmHg (95%CI 98 - 107) ($p=0,001$), TAd s-a redus cu 27,8% (78 mmHg (95%CI 74 - 81) vs 56 mmHg (95%CI 53 - 60) ($p<0,001$) iar TAM s-a redus cu 24,3% (97 mmHg (95%CI 94 - 101) vs 74 mmHg (95%CI 70 - 78) ($p=0,001$). La fel s-a redus și FCC cu 18,0% (74 (95%CI 70 - 77) vs 61 (95%CI 56 - 67) ($p=0,03$). După administrarea soluției de tiopental pentru inducția anesteziei generale TAs s-a redus cu 19,7% (129 mmHg (95%CI 125 - 132) vs. 103 mmHg (95%CI 99 - 108) ($p<0,0001$), iar TAd s-a redus cu 26,1% (77 mmHg (95%CI 75 - 80) vs 57 mmHg (95%CI 49 - 64) ($p<0,0001$), TAM s-a redus cu 23,0% (97 mmHg (95%CI 94 - 100) vs 75 mmHg (95%CI 71 - 79) ($p<0,0001$) iar FCC a crescut cu 8,0% (75,9 (95%CI 72 - 79) vs 82,5 (95%CI 79 - 86) ($p=0,02$). Parasimpaticotonia cardiacă preanestezică crește riscul de dezvoltarea a bradicardiei sinusale: RR - 4,5 (95%CI 1,7 - 11,4; $p=0,0002$), Se - 0,79 (95%CI 0,54 - 0,94), Sp - 0,77 (95%CI 0,58 - 0,91) și a hipotensiunii arteriale: RR - 4,8 (95%CI 1,6 - 14,5; $p=0,0003$), Se - 0,84 (95%CI 0,60 - 0,97), Sp - 0,70 (95%CI 0,59 - 0,86).

Concluzii. Parasimpaticotonia cardiacă preexistentă la pacient reprezintă un factor de risc pentru apariția hipotensiunii arteriale (riscul relativ - 4,8) și bradicardiei sinusale (riscul relativ - 4,5) după inducția anesteziei generale cu midazolam.

Cuvinte cheie: variabilitatea ritmului cardiac, tonus cardiac vegetativ, simpaticotonie cardiacă, vagotonie cardiacă.

Introducere

Midazolamul este un agent utilizat frecvent în practica anestezicologică pentru sedare sau pentru inducția anesteziei generale. Este un agent de inducție preferat datorită timpu-

Abstract

Introduction. Administration of thiopental or midazolam for induction of general anesthesia is associated with changes of arterial pressure and heart rhythm. There are no studies which proved the risk for development of these hemodynamic events in function of predominance of sympathetic or parasympathetic heart tonus.

Material and methods. Prospective, randomized study. Approved by Ethic Committee. A number of 94 patients was randomly distributed in 2 groups: group M, in which induction of general anesthesia was performed with midazolam (0,2-0,3 mg/kg + fentanyl 1,0 mkg/kg) and group T in which induction was performed with thiopental (5,0-6,0 mg/kg + fentanyl 1,0 mkg/kg). Preanesthetic vegetative heart tonus was assessed by ECG Holter and interpretation of LFun/HFun ratio. Hemodynamic monitoring involved non-invasive registration of SBP, DBP, MAP and HR. Results are presented as mean with 95%CI and median with IQR (for values with asymmetric distribution).

Results. In group M, SBP dropped by 20,6% (129 mmHg (95%CI 124 to 133) vs 102 mmHg (95%CI 98 to 107) ($p=0,001$), DBP dropped by 27,8% (78 mmHg (95%CI 74 to 81) vs 56 mmHg (95%CI 53 to 60) ($p<0,001$) and MAP dropped by 24,3% (97 mmHg (95%CI 94 to 101) vs 74 mmHg (95%CI 70 to 78) ($p=0,001$). The same was attested a reduction by 18,0% of HR (74 (95%CI 70 to 77) vs 60 (95%CI 56 to 67) ($p=0,03$). After induction of general anesthesia with midazolam the most patients presented normal HR (53,2%) and arterial hypotension (51,0%). After induction of general anesthesia with thiopental, SBP dropped by 19,7% (129 mmHg (95%CI 125 to 132) vs. 103 mmHg (95%CI 99 to 108) ($p<0,0001$), DBP dropped by 26,1% (77 mmHg (95%CI 75 to 80) vs 57 mmHg (95%CI 49 to 63) ($p<0,0001$), MAP reduced by 23,0% (97 mmHg (95%CI 94 to 100) vs 75 mmHg (95%CI 71 to 79) ($p<0,0001$) and HR enhanced by 8,0% (76 (95%CI 72 to 79) vs 82 (95%CI 79 to 86) ($p=0,02$). Preanesthetic enhanced parasympathetic heart tonus represents a risk factor for development of sinus bradycardia: RR - 4,5 (95%CI 1,7 to 11,4; $p=0,0002$), Se - 0,79 (95%CI 0,54 to 0,94), Sp - 0,77 (95%CI 0,58 to 0,91) and arterial hypotension: RR - 4,8 (95%CI 1,6 to 14,5; $p=0,0003$), Se - 0,84 (95%CI 0,60 to 0,97), Sp - 0,70 (95%CI 0,59 to 0,86).

Conclusions. Enhanced preanesthetic parasympathetic heart tonus is a risk factor for development of arterial hypotension (RR - 4,8) and sinus bradycardia (RR - 4,5) after induction of general anesthesia with midazolam.

Key words: heart rate variability, vegetative heart tonus, heart sympatheticotonia, heart vagotonia.

Introduction

Midazolam is an agent frequently used in anesthesiology for sedation or for induction of general anesthesia. Is a preferred drug for induction due to its short duration of action and

lui scurt de acțiune și a efectelor adverse relative puține [1, 2, 3]. Combinarea midazolamului cu un opioid este cea mai frecventă metodă utilizată pentru a asigura sedarea în endoscopia gastrointestinală [3, 4]. Efectele hipnotice, sedative, anxiolitice și anticonvulsivante ale medicamentului se datorează efectelor pe receptorii pentru acidul gama-aminobutiric (receptorii GABAA), care deasemenea sunt implicați și în reglarea sistemului nervos vegetativ [2]. Deși se consideră că midazolamul are efecte minimale asupra sistemului cardiovascular, Zhang R. *et al.* (2018) și Frolich M. *et al.* (2011) au dovedit că dozele recomandate de 0.2-0.3 mg/kg de midazolam pentru inducția anesteziei generale pot cauza hipotensiune severă. În consecință, cu scop de sedare se recomandă administrarea unui bolus care nu v-a depăși 5 mg midazolam. Această doză însă nu este suficientă pentru a asigura inducția anesteziei generale, iar creșterea dozei injectate va crește și riscul instabilității hemodinamice a pacientului [3, 5].

Tiopentalul este un agent din grupa barbituricelor utilizat pentru inducția anesteziei generale [1, 6]. În pofida implementării în practica clinică a agenților de inducție noi, tiopentalul este încă larg folosit în Republica Moldova dar și în alte țări, de preferință în obstetrică și neurochirurgie. Farmacologia agentului de inducție este bine cunoscută iar efectele acestuia se datorează interacțiunii cu aceiași receptori GABAA, ca și în cazul midazolamului, deci este de așteptat ca și efectele cardiovasculare să fie asemănătoare [2, 6]. Inducția cu tiopental se asociază cu micșorarea tensiunii arteriale sistolice (TAs) și diastolice (TAd) și modificarea ritmului cardiac, deaceia cel mai frecvent tiopentalul este folosit în co-inducție, asociat cel mai frecvent cu o benzodiazepină [7, 8]. Fentanilul este un opioid utilizat pentru premedicație și se asociază la barbiturice sau benzodiazepine pentru inducția anesteziei generale [9].

Influențele sistemului nervos vegetativ simpatic și parasimpatic asupra nodului sinusal se manifestă clinic prin variațiile intervalului RR pe ECG, fenomen cunoscut drept variabilitatea ritmului cardiac (VRC). Prin analiza spectrală a VRC este posibil de a determina prezența vagotoniei sau simpaticotoniei cardiace la pacient, iar acest fapt poate fi utilizat și în anesteziologie [10-12]. Padley J. *et al.* (2018) și Reimer P. *et al.* (2017) au demonstrat eficacitatea analizei VRC pentru aprecierea rezervelor fiziologice și a riscului de dezvoltare a instabilității hemodinamice după inducția anesteziei generale în chirurgia abdominală majoră [13, 14]. Mahajan A. *et al.* (2017) și Toptaș M. *et al.* (2014) au utilizat analiza VRC pentru aprecierea tonusului cardiac vegetativ și predicția riscului de dezvoltare a hipotensiunii arteriale după anestezia spinală sau epidurală [15, 16].

Acest studiu clinic prospectiv randomizat a comparat efectele hemodinamice ale tiopentalului și midazolamului și a testat ipoteza că simpaticotonia cardiacă sau vagotonia cardiacă preanestezică pot fi factori predictibili pentru dezvoltarea fenomenelor hemodinamice adverse după inducția anesteziei generale cu acești agenți de inducție.

relative few side effects [1, 2, 3]. Combination of midazolam with an opioid is the most frequently used methods for sedation in gastrointestinal endoscopy [3, 4]. Hypnotic, sedative, anxiolytic and anticonvulsivants effects of midazolam are attributed to interaction with receptors for gama-aminobutiric acid (GABAA receptors), which the same are involved in regulation of vegetative nervous system [2]. Although there is considered that midazolam has minimal effects on cardiovascular system, Zhang R. *et al.* (2018) and Frolich M. *et al.* (2011) proved the fact that the recommended doses of 0.2-0.3 mg/kg of midazolam can cause severe arterial hypotension. In consequences, recommended sedative dose of midazolam will not exceed 5,0 mg. This dose, anyway, is not enough to perform induction of general anesthesia, and enhancing the dose the same will increase the risc for hemodynamic instability in patients [3, 5].

Thiopental is an agent from barbiturates used in anesthesiology for induction of general anesthesia [1, 6]. Despite the fact that new induction agents were introduced in the clinical practice, thiopental is still frequently used in the Republic of Moldova and in other countries mainly in obstetrics and neurosurgery. Pharmacology of the agent is well known and its effects the same are due to interaction with the same GABAA receptors, as midazolam, so there is expected to see the same cardiovascular effects [2, 6]. Induction with thiopental is associated with drop in systolic blood pressure (SBP), diastolic blood pressure (DBP) and changes in heart rate (HR), this is why most frequently thiopental is used in co-induction with another agent, preferably a benzodiazepine [7, 8]. Fentanyl is an opioid used for premedication and is associated with barbiturates or benzodiazepines for induction of general anesthesia [9].

Influences of sympathetic and parasympathetic nervous system on sinus node of the heart clinically are represented by variations of RR intervals on ECG, phenomenon known as heart rate variability (HRV). By spectral analysis of HRV there is possible to determine the presence of heart vagotonia or heart sympaticotonia in the patient, and this information can be useful in anesthesiology [10, 11, 12]. Padley J. *et al.* (2018) and Reimer P. *et al.* (2017) proved efficiency of HRV analysis for appreciation of physiological reserves and the risk for hemodynamic instability after induction of general anesthesia in major abdominal surgery [13, 14]. Mahajan A. *et al.* (2017) and Toptaș M. *et al.* (2014) used HRV analysis for prediction of the risk for arterial hypotension after spinal or epidural anesthesia [15, 16].

This clinical prospective randomized study compared the hemodynamic effects of thiopental and midazolam and tested the hypothesis that preanesthetic heart parasympathicotonia or sympaticotonia can be predictable factors for development of adverse hemodynamic effects after induction of general anesthesia with these agents.

Material și metode

Studiu de tip prospectiv, randomizat, conceput pentru a evalua comparativ modificările tensiunii arteriale și a frecvenței cardiace în timpul inducției intravenoase a anesteziei generale cu tiopental sau midazolam și relația acestor modificări cu tonusul cardiac vegetativ preanestezic la pacienți. Studiul s-a realizat în perioada iunie 2014 – august 2017 la Catedra de anesteziologie și reanimatologie nr. 1 „Valeriu Ghereg” (baza clinică de anestezie și terapie intensivă a Institutului de Medicină Urgentă din Chișinău). Protocolul de cercetare a fost aprobat de către Comitetul de Etică a Cercetării (CEC) al Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” (înregistrat cu nr. 28 din 08.02.2016. Președinte al CEC – Prof. Nacu Viorel). Toți pacienții înrolați au semnat acordul informat de participare în studiu. Randomizarea s-a realizat cu tabele de randomizare cu raportul 1:1.

Criteriile de includere în studiu au fost:

- pacient adult (≥ 18 ani și ≤ 60 ani), pentru a exclude influența vârstei asupra VRC;
- semnarea acordului scris de înrolare în studiu;
- ASA I-II;
- intervenții chirurgicale în care aria operată nu interfeera cu electrozii plasați pentru înregistrarea continuă a ECG Holter;
- ritm sinusal pe electrocardiogramă în perioada preoperatorie;
- BMI ≤ 30 kg/m².

Criteriile de non-includere în studiu au fost:

- prezența maladiilor care se asociază cu modificarea tonusului cardiac vegetativ (maladii cardiovasculare, maladii endocrine, maladii neurologice);
- alt ritm decât cel sinusal pe electrocardiograma preoperatorie;
- administrarea cronică a medicamentelor care pot interfeera cu tonusul cardiac vegetativ (β -adrenoblocante, β -adrenomimetice, inhibitori ai enzimei de conversie, sedative, anticonvulsivante, anxiolitice, glucocorticoizi, tiroxină);
- pe traseul ECG Holter intra-anestezic mai mult de 20% artefacte;
- intervenții chirurgicale în care aria operată interfeerează cu electrozii ECG Holter;
- BMI ≥ 30 kg/m².

Tonusul cardiac autonom preanestezic la pacienți a fost determinat prin aprecierea VRC prin intermediul ECG Holter. Pentru aceasta pe toracele și abdomenul pacienților s-au amplasat 10 electrozi care s-au conectat la dispozitivul ECG Holter Contec TLC 5000 (USA). Metodologia nu diferă semnificativ de procedura de înregistrare a ECG. Pentru înregistrarea corectă a VRC prin metodologia ECG Holter pacientul s-a plasat în decubit dorsal, cu toracele și membrele descoperite. Plasarea electrozilor este precedată de degresarea cu alcool a pielii iar în scopul măririi conductibilității electrice s-a folosit o pasta specială care asigură adeziunea electrozilor. Din

Material and methods

Prospective, randomized study to performe a comparative evaluation of changes in arterial pressure and heart rate during induction of general anesthesia with thiopental or midazolam and the relation of these changes with preanesthetic vegetative heart tonus of patients. The study was carried out within june 2014 – august 2017 at the Chair of anesthesiology and reanimathology nr. 1 „Valeriu Ghereg” (institute of Emergency Medicine from Chisinau). The protocol of study was approved by Ethic Committee of the State University of Medicine and Pharmacy „Nicolae Testemițanu” (registered nr. 28 from 08.02.2016, signed by the president of the Committee Viorel Nacu). All patients involved in the study sign an inform concent. Randomization was performed in tables with ratio 1:1.

Criteria for inclusion were:

- adult patient (≥ 18 years and ≤ 60 years), in order to avoid the influence of age on HRV;
- patients who signed the informed concent;
- ASA I-II;
- surgical intervention in the areas which didn't interfere with electrodes for registration of ECG Holter and HRV analysis;
- preoperative sinus rhythm on ECG;
- BMI ≤ 30 kg/m²

Non-inclusion criteria were:

- presence of diseases which are associated with changes in heart vegetative tonus (cardiovascular disorders, endocrine disorders, neurological disturbances);
- other than sinus rhythm on preoperative ECG;
- chronic administration of drugs which can interfere with vegetative heart tonus (β -adrenoblockers, β -adrenomimetics, inhibitors of conversive enzymes, sedative drugs, anxyolytics, anti-convulsivants, glucocorticoids, thyroxin);
- on Holter ECG more than 20% artefacts;
- surgical intervention in the areas which interfere with electrodes for ECG Holter;
- BMI ≥ 30 kg/m².

Preanesthetic vegetative heart tonus was attested by analysis of HRV by mean of HRV. For this on the thorax and abdomen of the patients were placed 10 electrodes which were connected to ECG Holter Contec TLC 5000 (USA). The methods doesn't differ from the method for registration of ECG. For correct registration of HRV with ECG Holter the patients were placed in supine position. Placement of electrodes was preceded by skin degreasing and in order to enhance electric conductivity a special pasta was applied to enhance adherence. From 10 electrodes used, 4 were placed on the root of limbs, the other 6 were placed as follows:

- V1 – parasternal right IV intercostal space;
- V2 – parasternal left IV intercostal space;
- V3 – in the middle of the distance between V2 and V4;
- V4 – intercostal V space, on the medioclavicular line (apex of the heart);

cei 10 electrozi folosiți pentru înregistrarea ECG Holter, 4 s-au amplasat pe rădăcina membrului (s-au evitat zonele osoase), ceilalți 6 electrozi s-au poziționat după cum urmează:

- V1 – spatial intercostal IV parasternal drept;
- V2 – spatial intercostal IV parasternal stâng;
- V3 – la mijlocul distanței dintre V2 și V4;
- V4 – spatial intercostal V, pe linia medioclaviculară stângă (vârful inimii);
- V5 – spatial intercostal V, pe linia axilară anterioară stângă;
- V6 – spatial intercostal pe linia axilară mijlocie stângă.

Înregistrarea ECG Holter s-a realizat timp de 10-20 minute dimineață până la intervenția chirurgicală (etapa T1). Înregistrarea s-a efectuat la temperatura de confort (20-22°C), evitându-se temperaturile scăzute (determină frison cu contracții musculare) sau temperaturile ridicate (transpirația determină modificări de conductibilitate prin piele), care pot produce erori de înregistrare a potențialelor electrice a cordului. Înregistrarea ECG Holter a continuat și pe parcursul inducției anesteziei generale pentru a monitoriza modificările frecvenței cardiace și momentul apariției și frecvența aritmiilor cardiace normotopice și ectopice.

Premedicația a fost realizată cu fentanil (1,0-1,5 mkg/kg) (etapa T2). Pentru premedicație s-a evitat administrarea oricărui altor droguri care interferează cu tonusul cardiac vegetativ (colinoblocante, barbiturice, benzodiazepine). Inducția anesteziei generale s-a realizat cu midazolam (0,2-0,3 mg/kg) și fentanil (1,0-1,5 mkg/kg) sau tiopental (5,0-6,0 mg/kg) și fentanil (1,0-1,5 mkg/kg) (etapa T3). Pentru înregistrarea modificărilor hemodinamice (TAs, TAd, TAM) în timpul inducției anesteziei generale pe brațul pacientului s-a amplasat o manjetă care a permis măsurarea neinvazivă în fiecare minut a presiunii arteriale timp de 25-30 minute cât a durat studiul. Oxigenoterapia s-a realizat prin masca facială prin care s-a administrat un FiO_2 standard de 0,8-0,9 pe parcursul studiului. Dacă la pacient s-a dezvoltat hiponee sau apnee a fost asigurată ventilația prin masca facială iar parametrii ventilatorii au fost standardizați astfel încât ventilatorul să asigure pacientului un FiO_2 de 0,8-0,9; s-a asigurat o frecvență respiratorie astfel ca $EtCO_2$ să fie în limitele 35-40 mmHg; volumul curent de 7,0-8,0 ml/kg.

VRC preoperatorie a fost apreciată prin metoda standard, recomandată de Societatea Europeană de Cardiologie și Societatea nord-americană de ritmologie și electrocardiologie [17]. Analiza spectrală sau de frecvență presupune compartimentarea perioadelor de intervale examinate (cantitatea intervalelor într-o anumită perioadă de timp) cu ajutorul transformării rapide Fourier și analiza de tip autoregresiv a spectrelor de frecvență de diferită intensitate. În analiza spectrală a VRC clasic se utilizează fragmente a câte 5 minute. În rezultatul analizei înscrisurilor Holter, după o redactare minuțioasă a principalelor evenimente ECG, în mod automat au fost primiți următorii indicatori ai frecvenței ritmului sinusal pe perioada analizată:

- valoarea LFun și a HFun pentru determinarea raportului LFun/HFun, care permite evaluarea tonusului cardiac autonom (valoarea LFun/HFun peste 2,0 indică simpati-

- V5 – intercostal V space, on the left anterior axillary line;
- V6 – intercostal V space on the left middle axillary line.

Registration of ECG was performed 10-20 minutes in the morning before surgical intervention (stage T1). ECG Holter was performed at temperature 20-22°C, to avoid shivering caused by low ambient temperature, as well as excessive sweating (change of skin conductivity) caused by high ambient temperature, such avoiding errors in recording electric potential of the heart. ECG Holter registration continued during induction of general anesthesia for surveillance of changes in HR as well as to monitor the type and the moment of development of normotopic and ectopic heart arrhythmias.

Premedication was performed with fentanyl (1,0-1,5 mkg/kg) (stage T2). For premedication any other drug which can interfere with vegetative heart tonus (colinoblockers, benzodiazepines, barbiturates) were avoided. Induction of general anesthesia was performed with midazolam (0,2-0,3 mg/kg) and fentanyl (1,0-1,5 mkg/kg) or thiopental (5,0-6,0 mg/kg) and fentanyl (1,0-1,5 mkg/kg) (stage T3). For registration of SBP, DBP, MAP on the arm of the patient was placed a cuff for non-invasive measurement of these hemodynamic parameters every minute during 25-30 minutes of the study. Oxygenotherapy was supplied by facial mask by administration of oxygen with standard FiO_2 of 0,8-0,9 during the study. If in the patient was attested hypopnea or apnea, mask ventilation was started in order to ensure a FiO_2 of 0,8-0,9; ventilatory frequency was adjusted to have an $EtCO_2$ within 35-40 mmHg; tidal volume 7,0-8,0 ml/kg.

Preanesthetic HRV was assessed by standard methods recommended by European Society of Cardiology and American Society of Rythmology and Electrocardiology [17]. Spectral analysis (or frequency analysis) of HRV is done by fragmentation of examined ECG in intervals by rapid Fourier transformation and auto-regressive analysis of frequency distribution. In a classical spectral analysis of HRV, 5-minutes intervals are used. In the result of spectral analysis of recorded ECG, after a careful analysis of main changes, automatically were given following parameters of HRV:

- value of LFun and HFun for calculation of LFun/HFun ratio, which allow evaluation of vegetative tonus of the heart (a LFun/HFun ratio above 2,0 shows enhanced sympathetic tonus of the heart and a LFun/HFun ratio less than 1,0 mark enhanced parasympathetic tonus of the heart);
- frequency of heart beats pe minut (HR), the average for every stage of the study;
- type, frequency, duration and moment of development of heart arrhythmias registered by ECG Holter during the study.

Hemodynamic monitoring involved non-invasive measurement of SBP, DBP, and MAP. Systolic arterial hypotension was defined as a SBP <90 mmHg, or a decrease by 20% from baseline value. Diastolic hypotension was defined as DBP <60 mmHg or a decrease by 20% from baseline values. Arterial hypertension was defined as SBP >139 mmHg or enhanced by 20% from baseline value. Sinus tachycardia was defined as a

cotonie cardiacă iar valoarea raportului LFun/HFun sub 1,0 indică vagotonie cardiacă);

- frecvența contracțiilor cardiace (FCC), media pentru fiecare etapă a studiului;
- tipul, frecvența, momentul apariției și durata aritmiilor cardiace înregistrate pe perioada studiului.

Monitorizarea hemodinamică a inclus măsurarea neinvazivă a TAs, TAd, TAM și FCC. Hipotensiunea arterială sistolică a fost definită drept TAs <90 mmHg, sau scăderea valorilor cu cel puțin 20% față de valorile inițiale. Hipotensiunea arterială diastolică a fost definită drept TAd <60 mmHg sau scăderea valorilor cu cel puțin 20% față de valorile inițiale. Hipertensiunea arterială a fost definită drept TAs >139 mmHg sau creșterea valorilor mai mult de 20% față de valorile inițiale. Tahicardia sinusală a fost definită drept FCC >100 bpm iar bradycardia sinusală a fost considerată când FCC <60 bpm. FCC a fost determinată cu dispozitivul ECG Holter în fiecare minut din cele 5 minute al celor 3 etape ale studiului, iar pentru fiecare etapă ECG Holter a calculat o medie.

Toate variabilele numerice obținute au fost importate în softul de analiză statistică GraphPad Prism, versiunea 8 (Graph Pad Software Inc, CA, SUA). Analiza statistică a fost realizată conform instrucțiunilor de analiză și a luat în considerație tipul de date, distribuția (normală sau asimetrică). Pentru compararea variabilelor cu distribuție simetrică în cadrul aceleiași grup s-a utilizat testul statistic t-Student pentru eșantioane perechi. Pentru compararea rezultatelor cu distribuție asimetrică în cadrul aceleiași grup s-au utilizat testul statistic Wilcoxon al rangurilor pereche. Pentru analiza statistică a variabilelor cu distribuție simetrică între loturile de studiu s-au utilizat testele statistice t-Student pentru eșantioane neperechi iar pentru variabilele cu distribuție asimetrică s-a utilizat testul statistic Mann-Whitney. Datele sunt prezentate sub formă de valori absolute și relative, sau medie și interval de încredere de 95% (95%CI) pentru datele cu distribuție simetrică și mediană cu interval intercuartilic (IQR) pentru datele cu distribuție asimetrică. A fost aplicat testul Fisher exact pentru datele de tip categorie 2×2, pentru a determina riscul relativ (RR), sensibilitatea (Se) și specificitatea (Sp). Un p<0,05 a fost considerat statistic semnificativ.

Rezultate

Pentru a descrie rezultatele studiului, lotul de pacienți care au beneficiat de inducția anesteziei generale cu tiopental și fentanil va fi numit lotul T, iar lotul pacienților care au beneficiat de inducția anesteziei generale cu midazolam și fentanil – lotul M. Loturile de pacienți a studiului nu s-au diferențiat semnificativ după vîrstă, masa corporală și riscul anestezic ASA. În ambele loturi au predominat femeile (Tabelul 1). Spectrul intervențiilor chirurgicale în ambele loturi este reprezentat în Tabelul 2. În ambele loturi cei mai mulți pacienți au beneficiat de colecistectomie laparoscopică.

Preoperator în lotul M cei mai mulți pacienți (48,9%) aveau tonusul cardiac simpatic sporit iar în lotul T cei mai mulți pacienți (44,7%) aveau tonusul cardiac parasimpatic sporit (Tabelul 3).

HR >100 bpm and sinus bradycardia was defined as a HR <60 bpm. HR was register by ECG Holter every minute during the study, and the Holter computerized system gave an average for every stage of the study.

All numeric parameters were imported in the soft for statistical analysis GraphPad Prism, version 8 (Graph Pad Software Inc, CA, SUA). Statistical analysis was performed according to type of data and distribution (symmetric or assymetric). For comparing results within the same grup was used paired t-Student test (for values with symmetric distribution) and Wilcoxon matched pair signed rank test (for values with assymetric distribution). For comparison of results between groups was used unpaired t-Student test (for values with symmetric distribution) and Mann-Whitney test (for values with assymetric distribution). Data are presented as mean with 95% confidence interval (95%CI) (for values with symmetric distribution) and median with intercuartilic range (IQR) (for values with assymetric distribution). Fisher's exact test was applied for cathegorical data and for calculation of relative risk (RR), sensibility (Se) and specificity (Sp). A p<0,05 was considered statistically significant.

Results

For description of the results of the study, the group of patients who received midazolam for induction of general anesthesia will be named group M, and the group of patients who received thiopental will be named group T. There were not found significant differences between the groups when referring to age, body weight and ASA risk. In both groups females where more than males (Table 1). The spectrum of surgical procedures is represented in the Table 2. In both groups most patients beneficiated of laparoscopic cholecistectomy.

Preoperatively, most (48,9%) patients in the M group presented enhanced sympathetic heart tonus while in the group T most (44,7%) patients presented with enhanced parasympathetic heart tonus (Table 3).

In both groups analysis of ECG Holter in T1 showed presence of sinus rythm in all patients. In both groups, initially there was attested normal arterial pressure and normal HR on ECG (Figure 1).

In the group M, in T1 in 5 (10,6%) patients was found sinus tachycardia and all 5 patients presented enhanced sympathetic heart tonus. Maximal HR registered by ECG Holter in M group in T1 was 106 bpm. In 6 (12,8%) patients ECG Holter registered sinus bradycardia, 5 from these presenting enhanced parasympathetic heart tonus and one heart eutonia in T1. Minimal HR registered by ECG Holter in M group in T1 was 45 bpm. In 10 (21,2%) patients from M group, ECG Holter registered ectopic heart arrythmias (Figure 2).

In 6 patients were registered single supraventricular extrasystole (SE) and in 4 patients – single ventricular extrasystoles (VE). Most (70%) patients with ectopic heart arrythmias in T1 on HRV presented enhanced sympathetic tonus of the heart. In 18 patients from group M, in T1 was attested arterial hypertension and most (75%) of these where with enhanced

Tabelul 1. Caracteristica demografică a pacienților loturilor de cercetare (n = 94).**Table 1.** Demographic characteristics of patients in the study groups (n = 94).

Parametrii demografici <i>Demographic parameters</i>	Lotul M / Group M (n = 47)	Lotul T / Group T (n = 47)	t	p
Vârsta, ani <i>Age, years</i>	38,0±12,0	35,4±11,2	1,44	0,15
BMI (kg/m ²)	24,5±3,3	23,9±4,1	0,83	0,40
Bărbați / Femei <i>Males / Females</i>	20/27	23/24	-	NS
ASA I / II	21/26	19/28	-	NS

Notă: BMI – indice de masa corporală; NS – nesemnificativ; ASA – risc anestezic după American Society of Anesthesiologists. Analiza statistică: testul t-Student impar.

Note: BMI – body mass index; NS – non-significant, ASA – anesthetic risk according to American Society of Anesthesiologists. Statistical analysis: unpaired t-Student test.

Tabelul 2. Distribuția intervențiilor chirurgicale în loturile de cercetare.**Table 2.** Distribution of surgical interventions in the study groups.

Intervenția chirurgicală <i>Surgical intervention</i>	Lotul T / Group T (n = 47)	Lotul M / Group M (n = 47)
Colecistectomie laparoscopică <i>Laparoscopic cholecistectomy</i>	18	18
Osteosinteza mandibulei <i>Mandible osteosynthesis</i>	9	9
Dissectomie <i>Dissectomy</i>	3	12
Sinusotomie <i>Sinusotomy</i>	2	3
Sialoadenectomie <i>Sialoadenectomy</i>	3	3

Tabelul 3. Structura loturilor după frecvența simpaticotoniei / parasimpaticotoniei / eutoniei cardiace, valorile tensiunii arteriale, valorile FCC și frecvența aritmiilor cardiace ectopice în preoperator.**Table 3.** Structure of the study groups in function of frequency of heart sympatheticotonia / vagotonia / eutonia, values of arterial pressure, values of HR and frequency of ectopic heart arrhythmias in preoperative stage.

Parametri / Parameters	Lotul M / Group M (n = 47)	Lotul T / Group T (n = 47)
Simpaticotonie cardiac / Enhanced cardiac sympathetic tonus	23	20
Parasimpaticotonie cardiac / Enhanced cardiac parasympathetic tonus	19	21
Eutonie cardiac / Heart eutonia	5	6
Normotensiune arterial / Normal arterial blood pressure	31	29
Hipertensiune arterial / Arterial hypertension	16	18
FCC normal / Normal HR	36	28
Tahicardie sinusală / Sinus tachycardia	5	11
Bradycardie sinusală / Sinus bradycardia	6	8
Aritmii cardiace ectopice / Ectopic heart arrhythmias	10	2

În ambele loturi la analiza ECG Holter în T1 a fost determinată prezența ritmul sinusal la toți pacienții. În ambele loturi cei mai mulți pacienți au prezentat inițial normotensiune arterială și FCC normală pe ECG Holter (Figura 1).

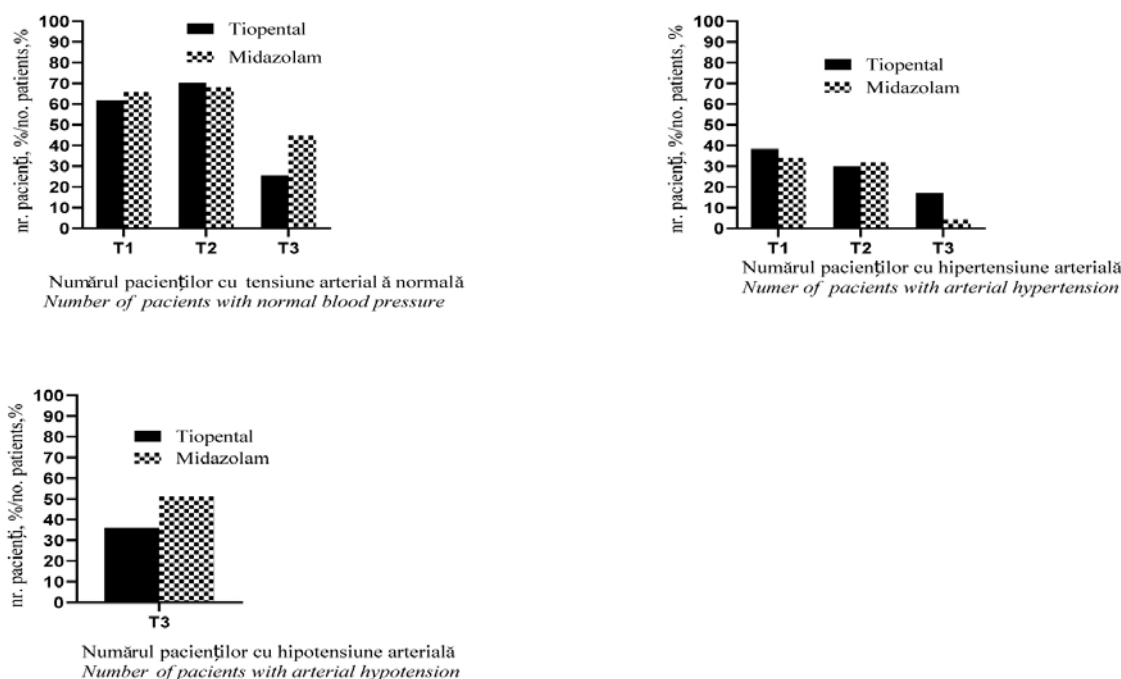


Fig. 1 Structura eșantioanelor studiului după frecvența tensiunii arteriale normale, hipertensiunii arteriale și hipotensiunii arteriale.
Fig. 1 Structure of the study groups in function of frequency of normal arterial tension, arterial hypertension and arterial hypotension.

În lotul M la 5 (10,6%) pacienți inițial s-a instalat tahicardie sinusală și toți prezentau simpaticotonie cardiacă preanestezică. FCC maximală înregistrată ECG Holter în T1 a fost de 106 bpm. La 6 (12,8%) pacienți din lotul M s-a înregistrat bradicardie sinusală, dintre aceștia 5 pacienți fiind cu parasimpaticotonie cardiacă iar unul cu eutonie cardiacă preoperatorie. FCC minimală înregistrată ECG Holter în T1 a fost de 45 bpm. La 10 (21,2%) pacienți din eșantionul M s-a depistat la analiza ECG Holter prezența aritmiilor cardiace ectopice în T1 (Figura 2).

La 6 pacienți, ECG Holter a înregistrat extrasistolii supra-ventriculare unice (ESV) iar la 4 – extrasistolii ventriculare unice (EV). Cei mai mulți (70%) pacienți care au prezentat aritmii cardiace unice în T1 aveau tonusul cardiac simpatic crescut. La 18 pacienți din lotul M preanestezic s-a constatat hipertensiune arterială și cei mai mulți (75%) dintre aceștia au prezentat tonus cardiac simpatic crescut. TAs maximală în eșantionul M în etapa T1 a fost de 188 mmHg iar TAd maximală a fost de 120 mmHg.

La 11 (23,4%) pacienți din lotul T inițial s-a instalat tahicardie sinusală și dintre aceștia, 8 prezentau simpaticotonie cardiacă preanestezică (Figura 2). FCC maximală înregistrată ECG Holter în lotul T a fost de 121 bpm. La 8 (17,0%) pacienți s-a înregistrat bradicardie sinusală în T1, dintre aceștia la 7 fiind prezentă parasimpaticotonia cardiacă și la unul tonus ve-

sympathetic tonus of the heart. Maximal SBP in M group in T1 was 188 mmHg and maximal DBP was 120 mmHg.

In 11 (23,4%) patients from the group T, initially was attested sinus tachycardia, and from these in 8 patients was found en-

hanced sympathetic tonus of the heart (Figure 2). Maximal HR in T group in T1 was 121 bpm. In 8 (17,0%) patients where was attested sinus bradycardia in T1 and 7 from these had enhanced parasymphatic heart tonus. Minimal HR registered by ECG Holter in the group T in T1 was 53 bpm. In 2 (4,3%) patients from the group T, ECG Holter analysis showed ectopic heart arrhythmias (one case of SVE and one case of VE). Both these patients had enhanced parasymphatic tonus in T1. In 18 patients initially was found arterial hypertonia, and in 10 (55,5%) patients from these there was attested enhanced sympathetic tonus of the heart. Maximal systolic blood pressure in T1 in the group T was 168 mmHg, and minimal diastolic blood pressure in T1 was – 104 mmHg. Maximal MAP was 168 mmHg.

After administration of fentanyl (1,0-1,5 mkg/kg) for premedication there were not found significant changes in SBP, DBP, MAP and HR (Table 4, Figure 1, Figure 2). In the group M, SBP has reduced by 4,6%, DBP has reduced by 6,5% and TAM has reduced by 5,9%, insignificantly when comparing with stage T1 (Table 4). In 15 patients (31,9%) there was found arterial hypertension. Should be remarked that from these in 12 (80,0%) patients was attested enhanced sympathetic heart tonus in T1. Maximal SBP registered in T2 in the group M was 170 mmHg, maximal DBP was 101 mmHg and maximal MAP was 124 mmHg. In 7 (14,9%) patients from the group M in T2 on ECG Holter were founded ectopic heart arrhythmias in

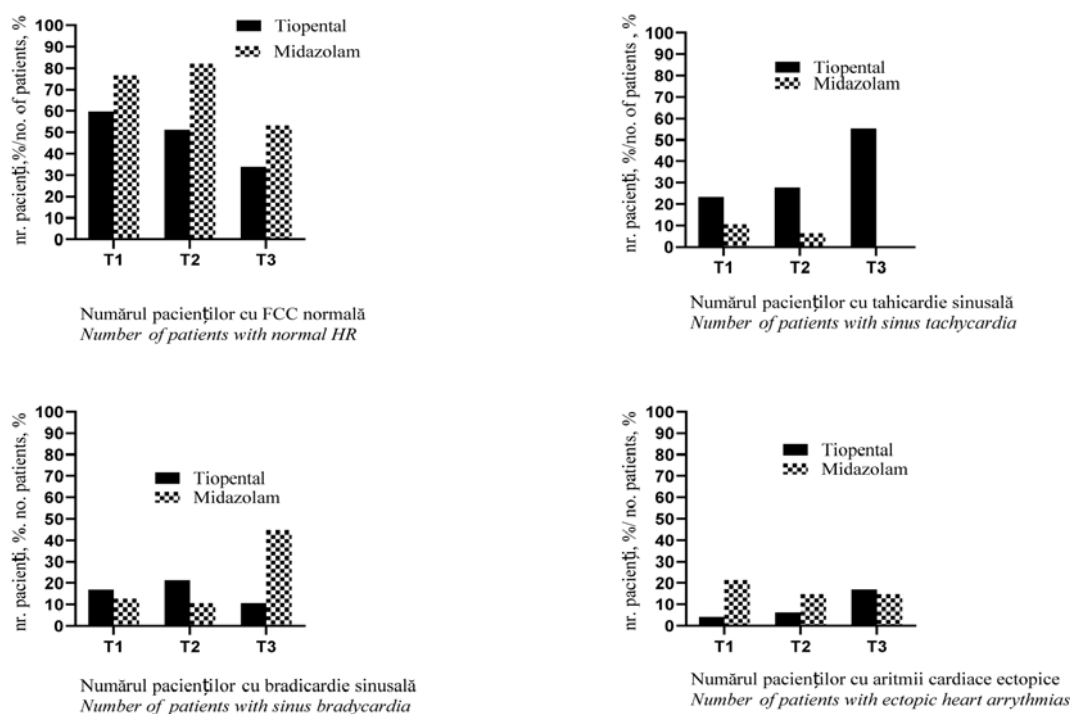


Fig. 2 Structura eşantioanelor studiului după frecvența tahicardiei sinusale, bradicardiei sinusale și a aritmiilor cardiace ectopice.
Fig. 2 Structure of the study groups in function of frequency of sinus tachycardia, sinus bradycardia and ectopic heart arrhythmias.

getativ cardiac simpatic sporit. FCC minimală înregistrată ECG Holter a fost de 53 bpm. La 2 (4,3%) pacienți din eşantionul T s-a depistat la analiza ECG Holter prezența aritmiilor cardiace ectopice (un caz de ESV unică și un caz de EV unică). Ambii pacienți au prezentat tonus cardiac vegetativ parasimpatic în T1. La 18 (38,3%) pacienți s-a înregistrat hipertensiune arterială (Tabelul 3, Figura 1). Din cei 18 pacienți cu hipertensiune arterială în T1, 10 (55,5%) prezentau tonus cardiac vegetativ simpatic crescut. Hipertensiunea sistolică maximală înregistrată în această etapă a fost de 168 mmHg, iar cea diastolică maximală – 104 mmHg. TAM maximală înregistrată a fost 168 mmHg.

După administrarea fentanilului (1,0-1,5 mkg/kg) pentru premedicație nu s-au constatat modificări semnificative ale TAs, TAd, TAM și FCC nici într-un eşantion (Tabelul 4, Figura 1, Figura 2). În lotul M, TAs s-a redus cu 4,6%, TAd s-a redus cu 6,5% iar TAM cu 5,9%, nesemnificativ comparativ cu etapa T1 (Tabelul 4). La 15 (31,9%) pacienți s-a dezvoltat hipertensiune arterială. De remarcat că, 12 (80,0%) dintre ei au prezentat tonus cardiac vegetativ simpatic sporit în T1. TAs maximală înregistrată în T2 a fost de 170 mmHg, TAd maximală – 101 mmHg iar TAM maximală – 124 mmHg. La 7 (14,9%) pacienți din lotul M s-au înregistrat la ECG Holter aritmii cardiace ectopice unice sub formă de ESV sau EV. La 4 dintre aceștea (57,1%) s-a constatat simpaticotonie cardiacă în T1.

În lotul T după administrarea soluției de fentanil cu scop de premedicație TAs s-a redus cu 5,3%, TAd s-a redus cu 5,9% iar TAM s-a redus cu 2,6%, fără modificări statistice semnificative comparativ cu valorile inițiale (Tabelul 4).

form of SVE or VE. In 4 patients from these, there was attested enhanced sympathetic tonus of the heart in T1.

In the group T after administration of fentanyl for premedication SBP has reduced by 5,3%, DBP has reduced by 5,9% and MAP has reduced by 2,6%, insignificantly when comparing with the values from T1 (Table 4).

In T2 in this group in 14 (29,8%) patients was found arterial hypertension (Figure 1). Should be remarked that in 8 patients from these there was found enhanced sympathetic heart tonus in T1. Maximal SBP was 163 mmHg, maximal DBP was – 106 mmHg and maximal MAP was 127 mmHg. In 13 (27,6%) patients from group T in T2 on ECG Holter was found sinus tachycardia and in 10 (21,3%) patients – sinus bradycardia (Figure 2). Maximal HR registered by ECG Holter in this stage was 108 bpm and minimal HR was 52 bpm. Should be mentioned the fact that from 10 patients with sinus bradycardia in T2, in 9 was found enhanced parasympathetic tonus of the heart in T1. In the group T in T2 in 3 (6,4%) patients were attested ectopic heart arrhythmias – all cases were SVE.

In the stage T3 there were attested significant changes of SBP, DBP, MAP and HR in both groups of the study (Table 4).

In the group M, SBP has reduced by 20,6% (129 mmHg (95%CI 124 to 133) vs 102 mmHg (95%CI 98 to 107) ($p=0,001$)), DBP has reduced by 27,8% (78 mmHg (95%CI 74 to 81) vs 56 mmHg (95%CI 53 to 60) ($p<0,001$)) and MAP has reduced by 24,3% (97 mmHg (95%CI 94 to 101) vs 74 mmHg (95%CI 70 to 78) ($p=0,001$)). The same there was attested a drop in HR by 18,0% (74 (95%CI 70 to 77) vs 60 (95%CI 56 to 67) ($p=0,03$)). In the stage T3, structure of the group M changed

Tabelul 4. Modificările TAs, TAd, TAM și FCC în loturi în timpul inducției intravenoase a anesteziei generale.
Table 4. Changes of SBP, DBP, MAP and HR in the study groups during intravenous induction of general anesthesia.

Secvențe și parametri Sequences and parameters	Lotul M / Group M (n = 47)	Lotul T / Group T (n = 47)	t	p	
T1	TAs / SBP (mmHg)	135 (130 – 139)	136 (132 – 139)	0,22	0,82
	Tad / DBP (mmHg)	83 (79 – 87)	82 (78 – 87)	0,16	0,86
	TAM / MAP (mmHg)	103,4 (99 – 107)	100 (94 – 105)	1,02	0,30
	FCC / HR*	75 (72 – 79)	77 (74 – 81)	–	0,55
T2	TAs / SBP (mmHg)	129 (124 – 133)	129 (125 – 132)	0,01	0,98
	TAd / DBP (mmHg)	78 (74 – 81)	77 (75 – 80)	0,36	0,71
	TAM / MAP (mmHg)	97 (94 – 101)	97 (94 – 100)	0,13	0,89
	FCC / HR*	74 (70 – 77)	76 (72 – 79)	–	0,46
T3	TAs / SBP (mmHg)	102 (98 – 107)	103 (99 – 108)	0,29	0,76
	TAd / DBP (mmHg)	56 (53 – 60)	57 (49 – 64)	0,41	0,67
	TAM / MAP (mmHg)	74 (70 – 78)	75 (71 – 79)	0,42	0,67
	FCC / HR	60 (56 – 67)	83 (79 – 84)	–	0,0009

Notă: Teste statistice utilizate: testul t-Student pentru eșantioane neperechi și testul Mann-Whitney. Valorile prezentate sub formă de medie ± 95%CI. * – media obținută la ECG Holter.

Note: Applied statistical tests were unpaired t-Student test and Mann-Whitney test. Values are represented as mean ± 95%CI. * – mean obtained at Holter ECG.

În etapa T2, la 14 (29,8%) pacienți s-a instalat hipertensiune arterială (Figura 1). Merită de remarcat faptul că 8 dintre pacienții care au dezvoltat hipertensiune arterială în T2 aveau tonusul cardiac simpatic crescut în T1. Hipertensiune sistolică maximală înregistrată în T2 a fost de 163 mmHg, iar hipertensiunea diastolică maximală – 106 mmHg. TAM maximală în T2 a fost 127 mmHg. La 13 (27,6%) pacienți din eșantionul T la ECG Holter s-a înregistrat tahicardie sinusală iar la 10 (21,3%) pacienți – bradicardie sinusală (Figura 2). FCC maximală înregistrată ECG Holter a fost de 108 bpm. Merită a fi menționat faptul că din cei 10 pacienți care au dezvoltat bradicardie sinusală în T2, 9 au prezentat parasimpaticotonie cardiacă inițială. FCC minimală înregistrată ECG Holter în etapa T2 în lotul T a fost de 52 bpm. În etapa T2 aritmii cardiace ectopice s-au înregistrat la 3 (6,4%) pacienți din eșantion – în toate cazurile fiind înregistrate la ECG Holter ESV unice.

În etapa T3 au avut loc modificări însemnate a TAs, TAd, TAM și a FCC în ambele loturi (Tabelul 4).

În lotul M, TAs s-a redus cu 20,6% (128,8 mmHg (95%CI 124 – 133) vs 102 mmHg (95%CI 98 – 107) (p=0,001)), TAd s-a redus cu 27,8% (78 mmHg (95%CI 74 – 81) vs 56 mmHg (95%CI 53 – 60) (p<0,001) iar TAM s-a redus cu 24,3% (97mmHg (95%CI 94 – 101) vs 74 mmHg (95%CI 70 – 78) (p=0,001). La fel s-a redus și FCC cu 18,0% (74 (95%CI 70 – 77) vs 60 (95%CI 56 – 67) (p=0,03). În etapa T3 structura lotului M s-a modificat astfel încât cei mai mulți pacienți au prezentat FCC normală (53,2%) și hipotensiune arterială (51,0%) (Figura 1, Figura 2).

Cei mai mulți (51,0%) pacienți din eșantionul M au prezentat hipotensiune sistolică-diastolică sau diastolică în T3 (Figura 1). Cei mai mulți (66,6%) dintre aceștia aveau parasimpaticotonie cardiacă preanestezică. TAs minimală înregistrată a fost de 74 mmHg. Cei mai mulți pacienți prezentau hipotensiune sistolică la 4,1±0,5 minute după administrarea

in manner that most of patients were with normal HR (53,2%) and arterial hypotension (51,0%) (Figure 1, Figure 2).

Most (51,0%) patients from the group M, in T3 presented systolic-dyastolic hypotension or diastolic hypotension (Figure 1). In most (66,6%) of these was found enhanced parasympathetic tonus of the heart in T1. Minimal SBP was 74 mmHg, minimal DBP was 38 mmHg and minimal MAP was 53 mmHg. Most frequently arterial hypotension was registered at 4,1±0,5 minutes after administration of midazolam and fentanyl. In 9 (19,1%) patients from this group in T3 was found arterial hypertension, but there should be mentioned that in 7 patients arterial hypertension was present only the first 1-2 minutes after initiation of induction, and in one patient initial arterial hypertension turned to arterial hypotension at minute 4,0 after administration of midazolam. So there are reasons to consider that only in 2 patients from the group M in T3 was found arterial hypertension (both patients were with enhanced sympathetic tonus of the heart in T1).

In the group M, in 25 patients HR was normal, in other 21 (44,7%) patients ECG Holter registered sinus bradycardia. From these 21 patients with sinus bradycardia, in 15 (71,4%) patients was found enhanced parasympathetic tonus of the heart in T1. So we can make the statement that from 19 patients with heart vagotonia in T1, only in 4 patients was not found sinus bradycardia after administration of midazolam and fentanyl for induction of general anesthesia. Minimal HR registered by ECG Holter in T3 in the group M was 24 bpm, most patients presenting bradycardia at 4,5±0,4 minutes after injection of midazolam. Sinus tachycardia in the group M was found in 5 (10,6%) patients but there should be mentioned that in all patients tachycardia was present only the first 0,5-1,0 min after injection of midazolam, after in all patients on ECG Holter was present normal HR, so sinus tachycardia shouldn't be consider an effect of the drug (was not represent-

midazolamului și fentanilului. TAd minimală înregistrată a fost de 38 mmHg. TAM minimală înregistrată în T3 a fost de 53 mmHg. La 9 (19,1%) pacienți din eșantionul M în etapa T3 s-a înregistrat hipertensiune arterială, dar se v-a menționa faptul că la 7 dintre ei aceasta a fost prezentă dar primele 1-2 minute de la inițierea inducției cu midazolam, iar la un pacient hipertonia arterială inițială a trecut în hipotonie sistolo-diastolică la minutul 4,0 după administrarea soluției de midazolam și fentanil. Astfel se v-a considera că doar la 2 pacienți din eșantion după administrarea midazolamului s-a dezvoltat hipertensiune arterială (ambii prezentând tonus cardiac vegetativ simpatic sporit preanestezic).

FCC normală a fost prezentă la 25 pacienți din eșantion, la alți 21 (44,7%) pacienți dezvoltându-se bradicardie sinusală după administrarea midazolamului și fentanilului. Din cei 21 pacienți care au dezvoltat bradicardie sinusală în T3, la 15 (71,4%) s-a constatat și parasimpaticotonie cardiacă preanestezică. Astfel, putem afirma că din cei 19 pacienți cu parasimpaticotonie cardiacă în T1, numai la 4 pacienți nu s-a dezvoltat bradicardie sinusală după administrarea midazolamului și fentanilului. FCC minimală înregistrată ECG Holter a fost de 24 bpm, cei mai mulți dintre pacienți dezvoltând bradicardie sinusală la minutul $4,5 \pm 0,4$ după administrarea midazolamului. Tahicardia sinusală în lotul M în T3 s-a pus în evidență la 5 (10,6%) pacienți dar, se va remarca faptul că la toți 5 pacienți, tahicardia sinusală a fost prezentă doar primele 0,5-1,0 min după administrarea midazolamului, ulterior înregistrându-se FCC normală, astfel că nu se va considera un efect al hipnoticului (nu s-a reprezentat în grafic). În etapa T3, la 7 (14,9%) pacienți s-a constatat prezența aritmiilor cardiace ectopice. La 5 pacienți au fost prezente aritmii cardiace unice sub formă de ESV sau EV, iar la 2 pacienți s-au dezvoltat aritmii cardiace care au persistat: un caz de EV multiple și un caz de pauză RR cu bradicardie severă (Figura 3). Se v-a remarca faptul că din cei 7 pacienți care au dezvoltat aritmii cardiace în T3, 5 aveau tonusul cardiac simpatic crescut preanestezic. Pacientul care a dezvoltat pauză RR pe ECG Holter avea parasimpaticotonie cardiacă în T1.

În eșantionul T după administrarea soluției de tiopental și fentanil pentru inducția anesteziei generale structura lotului s-a modificat astfel încât cei mai mulți pacienți au prezentat normotensiune (46,8%) și tahicardie sinusală (55,3%) (Figura 1, Figura 2). Astfel, tensiunea arterială sistolică s-a redus cu 19,7% (129 mmHg (95%CI 125 – 132) vs. 103 mmHg (95%CI 99 – 108) ($p < 0,0001$), iar cea diastolică s-a redus cu 26,1% comparativ cu etapa T2 (77 mmHg (95%CI 75 – 80) vs 57 mmHg (95%CI 49 – 63) ($p < 0,0001$). TAM s-a redus cu 23,0% (97 mmHg (95%CI 94 – 100) vs 75 mmHg (95%CI 71 – 79) ($p < 0,0001$) iar FCC a crescut cu 8,0% (76 (95%CI 72 – 79) vs 82 (95%CI 79 – 86) ($p = 0,02$) (Tabelul 4).

Din cei 26 pacienți care au dezvoltat tahicardie sinusală în etapa T3, 22 (86,4%) aveau tonus cardiac vegetativ simpatic crescut preanestezic. FCC maximală înregistrată ECG Holter în acest eșantion a fost de 125 bpm. FCC maximală cel mai frecvent s-a înregistrat la minutul $3,8 \pm 1,1$ după administrarea tiopentalului și fentanilului. Doar la 5 (10,6%) pacienți din

ed in the graph). In T3 in the M group ECG Holter registered ectopic heart arrhythmias in 7 patients (14,9%). In 5 patients were found single SVE and VE and in 2 patients were registered ectopic heart arrhythmias which persisted: in one case was a patient with multiple EV and in another patient ECG Holter registered RR pause with severe bradycardia (Figure 3). Should be remarked that in 5 patients who presented ectopic heart arrhythmias in T3 was found enhanced sympathetic heart tonus in T1. The patient who developed RR pause in T3 was with enhanced parasympathetic heart tonus in T1.

In the group T after administration of thiopental and fentanyl for induction of general anesthesia the structure of the group has changed in a manner that most patients were with normal blood pressure (46,8%) and sinus tachycardia (55,3%) (Figure 1, Figure 2). SBP has reduced by 19,7% (129 mmHg (95%CI 125 to 132) vs. 103 mmHg (95%CI 99 to 108) ($p < 0,0001$), DBP has reduced by 26,1% (77 mmHg (95%CI 75 to 80) vs 57 mmHg (95%CI 49 to 63) ($p < 0,0001$) and MAP has reduced by 23,0% (97 mmHg (95%CI 94 to 100) vs 75 mmHg (95%CI 71 to 79) ($p < 0,0001$), meantime the HR has enhanced by 8,0% (80 (95%CI 72 to 79) vs 82 (95%CI 79 to 86) ($p = 0,02$) (Table 4).

From 26 patients who developed sinus tachycardia in T3, 22 (86,4%) patients were with enhanced sympathetic heart tonus in T1. Maximal HR registered by ECG Holter in T group was 125 bpm. Maximal HR most frequently was registered at $3,8 \pm 1,1$ minute after administration of thiopental. Only in 5 (10,6%) patients from T group ECG Holter registered sinus bradycardia in T3. From these, in 3 patients was found enhanced parasympathetic heart tonus in T1. Minimal HR registered by ECG Holter in T group was 45 bpm, at minute $3,3 \pm 1,6$ after administration of thiopental and fentanyl.

In 17 (36,2%) patients from T group in T3 was found arterial hypotension, and in 8 patients (17,0%) – arterial hypertension (Figure 1). Minimal SBP registered was 79 mmHg, minimal DBP was – 36 mmHg and minimal MAP was 53 mmHg. Most frequently arterial hypotension was registered at $4,3 \pm 0,8$ min after administration of thiopental and fentanyl. In 9 patients who developed arterial hypotension was attested enhanced parasympathetic heart tonus in T1. Maximal registered SBP was 159 mmHg, maximal DBP was 98 mmHg and maximal MAP was – 121 mmHg.

In the group T in 8 (17,0%) patients ECG Holter registered ectopic heart arrhythmias (5 cases of single VE and 3 cases of single SVE). In 5 patients from these was attested enhanced parasympathetic heart tonus in T1 and in 3 – enhanced sympathetic heart tonus in T1.

In the group M there was observed a significant relation between development of sinus bradycardia and arterial hypotension in T3 and and the presence of enhanced parasympathetic heart tonus in T1. Statistical analysis of relation between baseline heart vagotonia and the risk for development of sinus bradycardia after administration of midazolam revealed: RR – 4,5 (95%CI 1,7 to 11,4; $p = 0,0002$) with Se – 0,79 (95%CI 0,54 to 0,94) and Sp – 0,77 (95%CI 0,58 to 0,91). So, enhanced preanesthetic parasympathetic heart tonus repre-



Fig. 3 Imagine ECG Holter Contec TLC 5000 (derivata II).

Pauză RR după administrarea midazolamului și fentanilului la un pacient ASA I, bărbat, 23 ani, BMI 22 kg/m², nefumător. ECG preoperator – ritm sinusal cu FCC – 72/min. Parasimpaticotonie cardiacă preanestezică.

Fig. 3 Image from ECG Holter Contec TLC 5000.

RR pause after administration of midazolam and fentanyl in a patient ASA I, 23 years, BMI-22 kg/m², non-smoker, preoperative ECG – sinus rythm with HR – 72/min. Enhanced baseline parasympathetic heart tonus.

eșantion s-a constatat la ECG Holter bradicardie sinusală după inducție. Dintre acestea, 3 prezentau parasimpaticotonie cardiacă în T1. FCC minimală înregistrată ECG Holter a fost de 45 bpm, la minutul 3,3±1,6 min după administrarea tiopentalului și fentanilului.

La 17 (36,2%) pacienți din eșantion după administrarea tiopentalului și fentanilului s-a constatat hipotensiune arterială iar la 8 (17,0%) pacienți – hipertensiune arterială (Figura 1). Hipotensiunea sistolică minimală înregistrată în acest eșantion a fost de 79 mmHg, iar cea diastolică – 36 mmHg. TAM minimală a fost de 53 mmHg. Cel mai frecvent hipotonia arterială s-a înregistrat la minutul 4,3±0,8 min după administrarea tiopentalului pentru inducția anesteziei generale. La 9 pacienți care au dezvoltat hipotensiune arterială după inducția cu tiopental și fentanil s-a constatat prezența parasimpaticotoniei cardiace preanestezice. TAS maximală înregistrată a fost de 159 mmHg, TAd maximală a fost de 98 mmHg, iar TAM maximală – 121 mmHg.

În eșantionul T la 8 (17,0%) pacienți s-a constatat la ECG Holter prezența aritmiilor cardiace ectopice (5 cazuri de EV și 3 cazuri de ESV unice). La 5 pacienți care au dezvoltat aritmii cardiace ectopice, a fost constatată vagotonia cardiacă în T1, iar la 3 analiza ECG Holter a pus în evidență prezența simpatotoniei cardiace preanestezice.

În eșantionul M s-a observat o relație semnificativă între dezvoltarea bradicardiei sinusale și a hipotensiunii arteriale în etapa T3 și prezența parasimpaticotoniei cardiace inițiale. Astfel, analiza statistică a relației între prezența bradicardiei sinusale după administrarea midazolamului și tonusul vegetativ cardiac parasimpatic crescut preanestezic a evidențiat:

sent a risk factor for development of sinus bradycardia when induction of general anesthesia is performed with midazolam and fentanyl. In the group M from 19 patients with enhanced preanesthetic parasympathetic heart tonus in 15 was found sinus bradycardia on ECG Holter in T3. The same, preanesthetic heart vagotonia enhanced the risk for development of arterial hypotension after administration of midazolam: RR – 4,8 (95%CI 1,6 to 14,5; p=0,0003) with Se – 0,84 (95%CI 0,60 to 0,97) and Sp – 0,70 (95%CI 0,59 to 0,86). In the group M from 19 patient with preanesthetic heart vagotonia, in 16 was attested arterial hypotension after induction of general anesthesia with midazolam.

In the group T was studied the relation between preanesthetic heart vegetative tonus and the risk for development of arterial hypotension and sinus tachycardia after administration of thiopental. From 20 patients with enhanced sympathetic heart tonus in baseline, 11 developed sinus tachycardia after administration of thiopental. Statistical analysis of relation between preanesthetic heart sympathetic tonus and the risk for sinus tachycardia revealed: RR – 0,99 (95%CI 0,58 to 1,66, p=0,1) with Se – 0,42 (95%CI 0,23 to 0,63) and Sp – 0,57 (95%CI 0,34 to 0,78) (p=0,06). So, enhanced preanesthetic sympathetic heart tonus doesn't represent a risk factor for development of sinus tachycardia after induction of general anesthesia with thiopental.

From 21 patients who presented enhanced parasympathetic tonus of the heart in baseline, in 9 patients was attested arterial hypotension after induction of general anesthesia with thiopental. The statistical analysis of the relation between preanesthetic heart vagotonia and development of arterial hypo-

RR – 4,5 (95%CI 1,7 – 11,4; p=0,0002) cu Se de 0,79 (95%CI 0,54 – 0,94) și Sp de 0,77 (95%CI 0,58 – 0,91). Astfel, parasimpaticotonia cardiacă inițială crește riscul de dezvoltarea a bradicardiei sinusale în timpul inducției anesteziei generale cu midazolam și fentanil. În eșantionul M din cei 19 pacienți care au prezentat vagotonie cardiacă preanestezică, 15 au dezvoltat bradicardie sinusală în T3.

La fel, tonusul cardiac vegetativ parasimpatic sporit inițial crește riscul de dezvoltare a hipotensiunii arteriale după administrarea soluției de midazolam: RR – 4,8 (95%CI 1,6 – 14,5; p=0,0003) cu Se de 0,84 (95%CI 0,60 – 0,97) și Sp de 0,70 (95%CI 0,59 – 0,86). În eșantionul M din cei 19 pacienți care au prezentat tonus cardiac vegetativ parasimpatic crescut în T1, 16 au dezvoltat hipotensiune arterială după administrarea midazolamului pentru inducția anesteziei generale.

În eșantionul T s-a studiat relația dintre tonusul cardiac vegetativ inițial și riscul de dezvoltare a hipotensiunii arteriale și a tahicardiei sinusale după administrarea tiopentalului și fentanilului pentru inducția anesteziei generale. Din cei 20 pacienți care au prezentat tonus vegetativ cardiac simpatic sporit în T1, 11 au dezvoltat tahicardie sinusală după administrarea tiopentalului și fentanilului pentru inducția anesteziei generale. Astfel, analiza statistică a relației între prezența tahicardiei sinusale și tonusul cardiac simpatic crescut inițial a evidențiat: RR – 0,99 (95%CI 0,58 – 1,66, p=0,1) cu Se de 0,42 (95%CI 0,23 – 0,63) și Sp de 0,57 (95%CI 0,34 – 0,78) (p=0,06). Astfel, tonusul cardiac simpatic sporit inițial nu este un factor de risc pentru dezvoltarea tahicardiei sinusale după administrarea tiopentalului pentru inducția anesteziei generale.

Din cei 21 pacienți care au prezentat parasimpaticotonia cardiacă inițială, la 9 s-a dezvoltat hipotensiune arterială după administrarea tiopentalului și fentanilului pentru inducția anesteziei generale. Analiza relației între tonusul cardiac vegetativ parasimpatic inițial și riscul de dezvoltare a hipotensiunii arteriale a scos în evidență: RR – 1,4 (95%CI 0,65 – 2,97, p=0,54) cu Se de 0,53 (95%CI 0,28 – 0,77) și Sp de 0,60 (95%CI 0,40 – 0,77). Astfel, parasimpaticotonia cardiacă inițială nu prezintă un factor de risc pentru dezvoltarea hipotensiunii arteriale după administrarea tiopentalului pentru inducția anesteziei generale.

Discuții

Ritmul cardiac este controlat de către nodul sinusal al cordului și se poate modifica în funcție de necesitățile fiziologice pentru a menține homeostazia hemodinamică. Schimbările ritmului cardiac, cunoscute drept VRC, sunt generate de modificările influențelor simpatică sau parasimpatică asupra nodului sinusal. Analiza VRC furnizează informație despre tonusul cardiac autonom și este utilizat în mai multe domenii clinice. Dispozitivele ECG Holter moderne permit măsurarea VRC [10-13]. Este deja acceptat și a fost demonstrat în multe studii că raportul LFun/HFun reprezintă balanța simpatică-parasimpatică a cordului [12-14].

Nu au fost găsite studii clinice care ar fi apreciat relația dintre tonusul cardiac autonom preanestezic și riscul de dez-

tenționare după administrarea de tiopental a arătat: RR – 1,4 (95%CI 0,65 to 2,97, p=0,54) with Se – 0,53 (95%CI 0,28 to 0,77) and Sp – 0,60 (95%CI 0,40 to 0,77). So, enhanced pre-anesthetic parasympathetic heart tonus doesn't represent a risk factor for development of arterial hypotension after induction of general anesthesia with thiopental.

Discussion

Heart rhythm is controlled by sinus node of the heart and can be changed depending on physiological needs for maintaining hemodynamic homeostasis. Changes in heart rhythm, known as HRV are generated by cyclic changes in sympathetic and parasympathetic influences on sinus node. Analysis of HRV gives information about vegetative heart tonus and can be useful in many medical fields. Modern ECG Holter devices permit measurement of HRV [10-13]. There is already accepted and was proved by many studies that the LFun/HFun represents sympathetic parasympathetic balance of the heart [12-14].

There were not found clinical studies which appreciated the relation between preanesthetic vegetative heart tonus and the risk for development of adverse hemodynamic events after induction of general anesthesia with thiopental or midazolam.

Zhang R. *et al.* (2018) and Tsai H. *et al.* (2015) appreciated the hemodynamic changes after administration of midazolam, but in these studies the doses of the drug were for sedation [3, 4]. In two recent studies, Hino H. *et al.* (2019) and Han D. *et al.* (2019) analyzed the effects of midazolam on hemodynamic parameters during induction of general anesthesia, but the used technique was co-induction [7, 20].

In a recent meta-analysis, Zhang R. *et al.* (2018) proved that sedation with midazolam for gastrointestinal endoscopy is safer than sedation with propofol [3]. Tsai H. *et al.* (2015) compared 5 randomized studies carried out between 2003-2012 and described the hemodynamic effects of midazolam administered for endoscopic procedures in patients with hepatic cirrhosis [4]. The incidence of bradycardia in these studies was 2,8% and in 13 patients from 182 there was attested arterial hypotension. In a study by Frolich M. *et al.* (2011) which involved 60 healthy volunteers, ASA I-II, was proved that intravenous administration of 3,0-5,0 mg/kg of midazolam was not associated with marked changes in SBP, DBP, MAP and HR when compared with the same hemodynamic parameters in patients in whom was given propofol or dexmedetomidine [5]. In another clinical study conducted by Uzman S. *et al.*, (2016) was proved that sedation with midazolam 0,05 mg/kg combined with 0,4 mg/kg meperidin is more safe from hemodynamic aspects than sedation with propofol 1,0 mg/kg. In none of patients who received midazolam with meperidine was attested arterial hypotension or sinus bradycardia [18].

Choi Y. *et al.* (2004) in a clinical study analyzed the changes in arterial pressure after administration of midazolam 2,0-4,0 mg for endotracheal intubation in emergency department [19]. The authors described a reduction by 10% in SBP and in 19,5% of patients was attested arterial hypotension. Patients

voltare a evenimentelor hemodinamice adverse după inducția anesteziei generale cu tiopental sau midazolam.

Zhang R. *et al.* (2018) și Tsai H.C. *et al.* (2015) au studiat efectele midazolamului asupra parametrilor hemodinamici, însă în aceste studii midazolamul a fost administrat în doze sedative [3, 4]. În alte două studii recente, Hino H. *et al.* (2019) și Han D. *et al.* (2019) au analizat efectele midazolamului asupra hemodinamicii în timpul inducției anesteziei generale, dar tehnica utilizată a fost co-inducția [7, 20].

Intr-o meta-analiză recentă, Zhang R. *et al.* (2018) a demonstrat că sedarea cu midazolam pentru endoscopia gastro-intestinală este mai sigură din punct de vedere hemodinamic decât sedarea cu propofol [3]. Tsai H. *et al.* (2015) a comparat 5 studii randomizate realizate între anii 2003-2012, care au descris efectele hemodinamice ale midazolamului administrat pentru endoscopie la pacienții cu ciroză hepatică [4]. Incidența bradicardiei a fost de 2,8% iar la 13 din 182 pacienți s-a înregistrat hipotensiune arterială. În studiul realizat de Frolich M. *et al.* (2011) care a inclus 60 de voluntari sănătoși, ASA I-II, a fost demonstrat că administrarea intravenoasă a midazolamului 3,0-5,0 mg/kg nu s-a asociat cu modificări majore ale valorilor TAs, TAd, TAM și FCC, când s-a comparat cu aceleași valori hemodinamice la pacienții la care s-a administrat propofol sau dexmedetomidină [5]. În alt studiu clinic, Uzman S. *et al.*, (2016) a dovedit că sedarea cu midazolam 0,05 mg/kg combinat cu 0,4 mg/kg meperidină este mai sigură din punct de vedere hemodinamic decât sedarea cu 1,0 mg/kg propofol. Nici unul din pacienții care au dezvoltat hipotensiune arterială și bradicardie sinusală nu a fost din grupul la care s-a administrat midazolam cu meperidină [18].

Choi Y. *et al.* (2004) a analizat modificările TA după administrarea midazolamului 2,0-4,0 mg/kg pentru a asigura intubația endotraheală în unitatea de urgențe medicale [19]. Autorii au descris o reducere cu 10% a TAs, iar 19,5% din pacienți au făcut hipotensiune arterială. Pacienții cu vârsta peste 70 ani au fost mai predispuși spre hipotensiune în acest studiu clinic.

În alt studiu clinic recent Han D. *et al.* (2019) a demonstrat că combinația între midazolam (0,2 mg/kg) cu sufentanil (1,0 mkg/kg) este o metodă sigură din punct de vedere hemodinamic pentru inducția anesteziei generale în chirurgia cardiacă pediatrică [20]. Chiar dacă după intubația endotraheală s-a constatat reducerea FCC, această combinație a fost mai favorabilă hemodinamic atunci când s-a comparat cu sevofluranul. În studiul prezent am remarcat o scădere mai marcată a TAd decât a TAs (27,8% vs 20,6%), deși toți pacienții au beneficiat de hidratare preanestezică 10 ml/kg cristaloidi. Bradicardia sinusală s-a dezvoltat la 44,7%, dar cei mai mulți pacienți au prezentat FCC normală (53,2%).

Siamak Y. *et al.* (2015) într-un studiu pilot a comparat efectele hemodinamice ale propofolului cu cele ale tiopentalului pentru sedarea pacienților cu leziuni cerebrale acute care se pregătesc pentru intervenții neurochirurgicale [21]. În acest studiu tiopentalul s-a administrat în doză de 2,0 mg/kg urmat de 2,0 mg/kg/h. Nu s-au găsit diferențe statistice semnificative în ceea ce privește modificările TAs, TAd, TAM și FCC între gru-

older that 70 years were more prone to develop hypotension in this study.

In another recent clinical study, Han D. *et al.* (2019) proved that combination between midazolam (0,2 mg/kg) and sufentanyl (1,0 mkg/kg) is a safe method for induction of general anesthesia in pediatric cardiac surgery [20]. Even if after endotracheal intubation there was attested a reduction in HR, this combination was safer from hemodynamic aspects when compared with sevoflurane. In present study there was attested a more decrease in DBP than SBP (27,8% vs 20,6%), even if all patients benefited of preanesthetic hydration with 10 ml/kg crystalloids. Sinus bradycardia was attested on ECH Holter in 44,7% patients, but most patients were with normal HR (53,2%).

Siamak Y. *et al.* (2015) in a pilot study compared the hemodynamic effects of propofol with that of thiopental for sedation in patients with acute brain injuries who prepare for neurosurgical interventions [21]. In this study thiopental was given in doses of 2,0 mg/kg followed by 2,0 mg/kg/h. there were not found significance differences in term of changes in SBP, DBP, MAP and HR between groups. Yunus O. *et al.* (2017) studied the efficacy and security of sedation with thiopental during magnetic resonance in a pediatric group (age 4,7±3,0 years, ASA I – II) which involved 300 subjects. Thiopental was given in doses of 3,0 mg/kg followed by 1,0 mg/kg for maintaining a Ramsay score = 4. In this study no one adverse hemodynamic event was attested. HR before sedation, 5 and 10 minutes after administration of thiopental didn't change significantly: 101,0±12.5 vs. 100,0±12.4 vs 100,0±12.2 bpm. In another clinical study (2016) were appreciated the hemodynamic effects of thiopental given during electroconvulsive therapy. This clinical research involved 100 patients, with average age 31,3±8,57, which randomly were distributed in the group who were sedated with thiopental 2,0 mg/kg or propofol 1,0-1,5 mg/kg. In the group where sedation was performed with propofol, the values of SBP, DBP, MAP and HR, 3 and 5 minutes after administration of sedative were lower than in the group where sedation was performed with thiopental [23].

Cwanestazia Z. *et al.* (2018) studied the hemodynamic changes after induction of general anesthesia with thiopental or propofol in neurosurgery (the study group involved patients with age 18-65 years, ASA I-II) [24]. In this double-blind randomized study, the dose of thiopental was 4,5 mg/kg. In both groups SBP, DBP, MAP reduced significantly and were lower in patients who received propofol. Regarding changes in HR there were not found significant differences.

In the present study the effects of induction with midazolam or thiopental on SBP, DBP, MAP were the same. Both anesthetic agent reduced values of arterial pressure, and there were not found differences between groups (Table 4). Anyway, frequency of arterial hypotension was higher in the group of patients who received midazolam. The effects of the drugs on HR was different, induction with midazolam was associated with a higher frequency of sinus bradycardia (44%) and induction with thiopental was associated with a high frequency of sinus tachycardia (55,3%). So, even if both agents exert

pe. Yunus O. *et al.* (2017) au studiat eficacitatea și siguranța sedării cu tiopental pentru realizarea rezonanței magnetice la un lot pediatric (vârsta $4,7 \pm 3,0$ ani, ASA I-II) care a inclus 300 subiecți [22]. Tiopentalul a fost administrat în doze de 3,0 mg/kg urmat de 1,0 mg/kg pentru a atinge un scor Ramsay = 4. În acest studiu nu s-a înregistrat nici un fenomen hemodinamic advers, care ar fi impus spitalizarea neprogramată a copiilor. FCC până la sedare, 5 minute și 10 minute după administrarea tiopentalului nu s-a modificat semnificativ: $101,0 \pm 12,5$ vs. $100,0 \pm 12,4$ vs $100,0 \pm 12,2$ bpm. Alt studiu clinic (2016) a evaluat efectele hemodinamice ale tiopentalului administrat pentru terapia electroconvulsivă. Acest studiu clinic a inclus 100 pacienți, cu vârsta medie $31,3 \pm 8,57$, care aleator au fost sedați cu tiopental 2,0 mg/kg sau propofol 1,0-1,5 mg/kg. În lotul care a beneficiat de sedare cu propofol, valorile medii ale TAs, TAd, TAM și FCC la 3 minute și 5 minute după administrare au fost mai joase comparativ cu valorile înregistrate în grupul sedat cu tiopental, iar diferența a fost statistic semnificativă [23].

Cwanestazia Z *et al.* (2018) au studiat efectele hemodinamice ale inducției cu propofol sau tiopental în neurochirurgie (lotul de pacienți cu vârsta 18-65 ani, ASA I-II) [24]. În acest studiu clinic dublu orb randomizat doza de tiopental a fost de 4,5 mg/kg. Valorile TAs, TAd și TAM în cele două loturi au diminuat semnificativ și au fost mai reduse în lotul de pacienți la care pentru inducția anesteziei generale s-a administrat propofol. În ceea ce privește FCC, nu s-au înregistrat diferențe semnificative între loturile de studiu.

În studiul prezent, efectele inducției cu midazolam sau tiopental asupra TAd, TAs, și TAM sunt aceleași. Ambii agenți de inducție reduc valorile tensiunii arteriale, iar între grupuri nu s-a constatat diferență statistic semnificativă (Tabelul 4). Totuși, frecvența hipotensiunii arteriale a fost mai mare în grupul pacienților care au beneficiat de inducția anesteziei generale cu midazolam. Efectele agenților de inducție asupra FCC sunt însă diferite, inducția cu midazolam asociindu-se cu o frecvență sporită a bradicardiei sinusale (44% pacienți) iar inducția cu tiopental s-a asociat cu frecvența sporită a tahicardiei sinusale (55,3% pacienți). Astfel, deși ambii agenți de inducție exercită efectul pe receptorii GABAA, efectele asupra nodului sinusal sunt diferite. La fel, în studiu s-a constatat că vagotonia cardiacă preexistentă este un factor predictiv pentru apariția bradicardiei sinusale și a hipotoniei arteriale după inducția anesteziei generale cu midazolam (riscul relativ 4,5 și 4,8 respectiv). Pe de altă parte, tonusul cardiac autonom preanestezic la pacient nu a fost un factor predictiv pentru evenimentele hemodinamice adverse după inducția anesteziei generale cu tiopental.

Un neajuns al acestui studiu a fost faptul că la pacienți nu a fost determinată profunzimea anesteziei.

Concluzii

- 1) Administrarea midazolamului sau tiopentalului pentru inducția anesteziei generale s-a asociat cu scăderea TAs, TAd și TAM, în timp ce efectele agenților de inducție asupra FCC au fost diferite.

their effects on GABAA receptors, the effects on sinus node of the heart is different. The same, this study proved that enhanced preanesthetic parasympathetic heart tonus was a risk factor for development of sinus bradycardia and arterial hypotension after induction of general anesthesia with midazolam (relativ risk 4,5 and 4,8 respectively). On the other hand, preanesthetic vegetativ tonus of the heart didn't represent a predictive factor for hemodynamic events in induction of general anesthesia with thiopental.

One drawback of the study was the fact that in patients the depth of anesthesia wasn't appreciated.

Conclusions

- 1) Administration of midazolam or thiopental for induction of general anesthesia was associated with reduction of SBP, DBP and MAP, meantime the effects on HR were different.
- 2) Thiopental administration was characterized by enhanced frequency of sinus tachycardia and midazolam administration was characterized by enhanced frequency of sinus bradycardia.
- 3) Preanesthetic heart vagotonia was a risk factor for development of sinus bradycardia and arterial hypotension after induction of general anesthesia with midazolam.

Declaration of conflicts of interests

Authors declare lack of any financial or non-financial conflict of interest.

Authors's contribution

IF and SŞ elaborated the hypothesis and design of the study. IF, GF and NC gathered the primary material. IF numerized data and performed statistical analysis.

- 2) Administrarea tiopentalului s-a caracterizat prin frecvența sporită a tahicardiei sinusale iar inducția cu midazolam prin frecvența sporită a bradicardiei sinusale.
- 3) Vagotonia cardiacă preexistentă la pacient a reprezentat un factor de risc pentru dezvoltarea bradicardiei sinusale sau a hipotensiunii arteriale după inducția anesteziei generale cu midazolam.

Declarația de conflict de interese

Autorii declară lipsa conflictului de natură financiară sau nonfinanciară, în legătură cu cercetarea sau publicația în cauză.

Contribuția autorilor

IF și SȘ au elaborat ipoteza și designul studiului și a realizat analiza statistică a datelor. IF, GF și NC au acumulat materialul primar. IF, GF și NC au numerizat datele, au scris draftul lucrării.

Referințe / references

1. Dumps C, Halbeck E, Bolkenius D. Drugs for intravenous induction of anesthesia: barbiturates. *Anaesthetist*, 2018; 67 (7): 535-552.
2. Maldifassi M., Baur R., Pierce D., Nourmahad A., Stuart A., Sigel E. Novel positive allosteric modulators of GABA-A receptors with anesthetic activity. *Sci Rep*, 2016; 6: 25943.
3. Zhang R, Lu Q, Wu Y. The comparison of midazolam and propofol in gastrointestinal endoscopy: a systematic review and meta-analysis. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech*, 2018; 28 (3): 153-158.
4. Tsai H., Lin Y., Ko C., Lou H., Chen T., Tam K., Chen C. Propofol versus midazolam for upper gastrointestinal endoscopy in cirrhotic patients: a metaanalysis of randomized controlled trials. *PLoS One*, 2015; 10 (2): e0117585.
5. Frölich M., Arabshahib A., Katholi C. Prasain J., Barnes S. Hemodynamic characteristics of midazolam, propofol, and dexmedetomidine in healthy volunteers. *J Clin Anesth*, 2011; 23 (3): 218-223.
6. Naseri M., Parham A., Moghimi A. The effect of sodium thiopental as a GABA mimetic drug in neonatal period on expression of GAD65 and GAD67 genes in hippocampus of newborn and adult male rats. *Iran J Basic Med Sci*, 2017; 20: 996-1001.
7. Hino H., Matsuura T., Kihara Y., Tsujikawa S., Mori T., Nishikawa K. Comparison between hemodynamic effects of propofol and thiopental during general anesthesia induction with remifentanyl infusion: a double-blind, age-stratified, randomized study. *J Anesth*, 2019; 33 (4): 509-515.
8. Aslan N., Vural Ç., Yilmaz A., Alanoğlu Z. Propofol versus thiopental for rapid-sequence induction in isolated systolic hypertensive patients: a factorial randomized double-blind clinical trial. *Turk J Anaesthesiol Reanim*, 2018; 46 (5): 367-72.
9. Suzuki J., El-Haddad S. A review: fentanyl and non-pharmaceutical fentanyl. *Drug Alcohol Depend*, 2017; 171: 107-116.
10. Anderson T. Heart rate variability: implications for perioperative anesthesia care. *Curr Opin Anaesthesiol*, 2017; 30 (6): 691-697.
11. Pichot V., Roche F., Celle S., Barthélémy J.C., Chouchou F. HRV analysis: a free software for analyzing cardiac autonomic activity. *Front Physiol*, 2016; 22 (7): 557.
12. Mazzeo A., La Monaca E., Di Leo R., Vita G., Santamaria L. Heart rate variability: a diagnostic and prognostic tool in anesthesia and intensive care. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2011; 55: 797-811.
13. Padley J., Ben-Menachem E. Low pre-operative heart rate variability and complexity are associated with hypotension after anesthesia induction in major abdominal surgery. *J Clin Monit Comput*, 2018; 32 (2): 245-252.
14. Reimer P., Máca J., Szturz P., Jor O., Kula R., Ševčík P., Burda M., Adamus M.. Role of heart-rate variability in preoperative assessment of physiological reserves in patients undergoing major abdominal surgery. *Ther Clin Risk Manag*, 2017; 13: 1223-1231.
15. Mahajan A, Takamiya T, Benharash P, Zhou W. Effect of thoracic epidural anesthesia on heart rate variability in a porcine model. *Physiol Rep*, 2017; 5 (7): pii: e13116.
16. Toptaş M, Uzman S, İstemiz İ, Uludağ Yanaral T, Akkoç İ, Bican G. A comparison of the effects of hyperbaric and isobaric bupivacaine spinal anesthesia on hemodynamics and heart rate variability. *Turk J Med Sci*, 2014; 44 (2): 224-231.
17. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Circulation*, 1996; 93 (5): 1043-1065.
18. Uzman S., Gurbulak B., Gurbulak E. K., Donmez T., Hut A., Yildirim D. A comparison of propofol and midazolam/mepredine sedation in upper gastrointestinal endoscopy. *Wideochir Inne Tech Maloinwazyjne*, 2016; 11 (3): 178-185.
19. Choi Y., Wong T., Lau C. Midazolam is more likely to cause hypotension than etomidate in emergency department rapid sequence intubation. *Emerg Med J*, 2004; 21 (6): 700-702.
20. Han D., Liu Y., Pan S. *et al.* Comparison of sufentanil-midazolam and sevoflurane for anesthesia induction in children undergoing cardiac surgery by real-time hemodynamic and cardiac efficiency monitoring: a prospective randomized study. *Heart Surg Forum*, 2019; 22 (1): E038-E044.
21. Siamak Y., Marzieh B. *et al.* A pilot study of cerebral and hemodynamic changes during sedation with low dose of thiopental sodium or propofol in patients with acute brain injury. *J Clin Diagn Res*, 2015; 9 (8): UC05-UC07.
22. Atalay Y., Leman T., Tobias J. Efficacy and safety of intravenous thiopental for sedation during magnetic resonance imaging in pediatric patients: a retrospective analysis. *Saudi J Anaesth*, 2017; 11 (2): 185-189.
23. Jarineshin H., Kashani S., Fekrat F. *et al.* Seizure duration and hemodynamic state during electroconvulsive therapy: sodium thiopental versus propofol. *Glob J Health Sci*, 2016; 8 (2): 126-31.
24. Cwanestasia Z., Achsannuddin H., Akhyar H. Comparison of hemodynamic response between propofol and thiopental as an induction agent in neurosurgery anesthesia at Haji Adam Malik General Hospital Medan, Indonesia. *Bali Med J*, 2018; 7 (3): 717-722.