

Универзитет у Крагујевцу
Факултет медицинских наука

Метод примене пропофола и нежељени ефекти
дубоке седације током дијагностичке колоноскопије

докторска теза

Др Вера Вучићевић

Ментор:

Доц. др Татјана Вуловић

Крагујевац

2017

Садржај

1. УВОД	3
1.1. СЕДАЦИЈА: ПРИМЕНА ТОКОМ КОЛОНОСКОПИЈЕ	3
1.2. НИВОИ СЕДАЦИЈЕ.....	4
1.2.1. Дубока седација.....	5
1.3. БЕЗБЕДНОСТ СЕДАЦИЈЕ	7
1.3.1. Припрема пацијента.....	7
1.3.2. Мониторинг пацијента.....	9
1.4. ЛЕКОВИ ЗА СЕДАЦИЈУ ТОКОМ КОЛОНОСКОПИЈЕ.....	14
1.4.1. Пропофол.....	14
1.4.2. Мидазолам.....	22
1.4.3. Фентанил.....	23
1.4.4. Фармаколошки антагонисти:аминофилин,флумазенил и налоксон	25
1.5. КОМФОР КОЛОНОСКОПСКОГ ПРЕГЛЕДА: ЗНАЧАЈ АНЕСТЕЗИОЛОГА	26
2. ЦИЉЕВИ РАДА	29
3. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ	30
3.1. ВРСТА СТУДИЈЕ	30
3.2. ПОПУЛАЦИЈА КОЈА СЕ ИСТРАЖУЈЕ	30
3.3. УЗОРКОВАЊЕ.....	31
3.4. ВАРИЈАБЛЕ КОЈЕ СЕ МЕРЕ У СТУДИЈИ.....	31
3.5. СНАГА СТУДИЈЕ И ВЕЛИЧИНА УЗОРКА	34
3.6. СТАТИСТИЧКА МЕТОДОЛОГИЈА	34
4. РЕЗУЛТАТИ РАДА	35
4.1. ДЕМОГРАФСКЕ КАРАКТЕРИСТИКЕ ИСПИТАНИКА.....	35
4.2. ХЕМОДИНАМСКИ И РЕСПИРАТОРНИ ПАРАМЕТРИ	58
4.2.1. Пре колоноскопије.....	58
4.2.2. Током колоноскопије.....	62
4.2.3. После колоноскопије.....	70
4.3. ОСТАЛИ НЕЖЕЉЕНИ ДОГАЂАЈИ ТОКОМ КОЛОНОСКОПИЈЕ.....	80
4.4. ИНТРАВЕНСКА ПРИМЕНА ЛЕКОВА	85
4.5. МЕРНА ВРЕМЕНА.....	
5. ДИСКУСИЈА	95
5.1. АНАЛИЗА ПОПУЛАЦИЈЕ.....	95
5.2. АНАЛИЗА ХЕМОДИНАМСКОГ И РЕСПИРАТОРНОГ МОНИТОРИНГА.....	96
5.3. АНАЛИЗА НЕЖЕЉЕНИХ ДОГАЂАЈА ТОКОМ КОЛОНОСКОПИЈЕ	104
5.4. АНАЛИЗА ИНТРАВЕНСКИ ДАТИХ ЛЕКОВА	108
5.5. АНАЛИЗА МЕРНИХ ВРЕМЕНА.....	113
6. ЗАКЉУЧАК	118
ЛИТЕРАТУРА:	123

1. УВОД

Тотална колоноскопија (у даљем тексту колоноскопија) је гастроинтестинална ендоскопска метода прегледа колона од ректума до илеоцекалне валвуле. Преглед се ради колоноскопом, савитљивим оптичким инструментом. Највећа предност ове технике прегледа је визуелизација слузнице колона (1). Колоноскопија је због тога индикована као дијагностичка метода код ректорагије, анемије, учесталих столица и дијареје уз могућност узимања биопсије. Колоноскопија је метода избора и за терапијске процедуре у колону (нпр. полипектомија, дилатација), као и за превентивне прегледе за колоректални канцер (*screening*) (2).

1.1. Седација: примена током колоноскопије

Током колоноскопије долази до промена у кардиоваскуларном систему: хипотензије, хипертензије, тахикардије, брадикардије, аритмије и исхемије миокарда (3). Мада су ове промене најчешће пролазне, дешавају се и озбиљне компликације, као што су инфаркт миокарда и вентрикуларне фибрилације (4). Егзактни патогенетски механизам кардиоваскуларних промена током колоноскопије није познат. Међутим, претпоставља се да активација симпатикуса као последица анксиозности и некомфорност прегледа, има значајну улогу (5).

Комплексност колоноскопије и бројност прегледа у последње две декаде, довела су до учесталости примене седације са циљем да:

- преглед буде урађен комплетно (тотална колоноскопија) у релативно кратком периоду и безбедно,
- да пацијенту буде обезбеђен комфор у смислу анксиолизе, аналгезије, амнезије и брзог опоравка и да
- лекар ендоскописта има већи комфор у раду и прецизност при прегледу.

Лекови који се примењују за седацију током колоноскопије дају се интравенски и најчешће обухватају примену (6):

- бензодиазепина (мидазолам, диазепам), којима се обезбеђује анксиолиза и амнезија, а могу се дати сами или у комбинацији са
- опиоидима (меперидин, фентанил, алфентанил и ремифентанил), са којима се обезбеђује аналгезија.

Осим ових лекова, све је чешћа примена и краткотрајног интравенског анестетика пропофола.

Мада се колоноскопски прегледи могу обавити без седације, резултати студије су показали да се 16% до 56% процедура прекида због бола (7). Важан циљ колоноскопије је интубација цекума, а без адекватне седације, ендоскопом је отежан завршетак колоноскопије, чиме се повећава могућност не откривања патолошког супстрата (8).

Пракса примене седације током колоноскопије зависи од организације здравствене заштите и неуједначена је (9): у САД се код више од 98% колоноскопија примењује седација, а у европским земљама зависи од културолошког обрасца. У Немачкој је заступљена у 87%, а Грчкој код 20% прегледа, док се у Француској ови прегледи раде у општој анестезији код 90% пацијената. С обзиром на деликатност и тежину, код деце до дванаесте године колоноскопија се ради у општој анестезији (10).

У нашој земљи колоноскопија се генерално ради без седације. Примена седације индикована је код пацијената који имају страх од прегледа, низак праг толеранције на бол или претходно неуспешне покушаје прегледа, најчешће због природе обољења.

1.2. Нивои седације

Америчко удружење анестезиолога (*American Society of Anesthesiologists – ASA*) дефинисало је четири нивоа седације (11): минимална, умерена, дубока и општа анестезија.

Минимална седација/анксиолиза је лековима индуковано стање у коме пацијент адекватно одговара на вербалне команде, при чему когнитивне функције

и координација могу да буду поремећени, а респираторне и кардиоваскуларне функције су непромењене.

Умерена седација/аналгезија (раније "свесна седација") је лековима индукована депресија свести, уз адекватну реакцију на физичку или вербалну стимулацију, задржавање заштитних рефлекса и спонтано дисање.

Дубока седација/аналгезија је лековима индукована депресија свести из које пацијент тешко може да се доведе у стање пробужености вербалним или физичким стимулусима при чему спонтано дисање постаје инсуфицијентно.

Општа анестезија је лековима индукована депресија свести уз неосетљивост на болне стимулусе, губитак рефлекса и мишићну релаксацију. Постоји депресија спонтаног дисања и кардиоваскуларне функције.

Клиничке студије и водичи добре праксе потврђују клинички бенефит адекватног нивоа седације/аналгезије (12, 13). Током колоноскопије пацијент може да пролази кроз различите нивое седације, од анализације до опште анестезије, због чега је неопходан стални мониторинг виталних параметара, а у случају престанка спонтаног дисања или срчаног застоја, брза и адекватна реанимација пацијента (14).

Умерена (свесна) седација, применом анксиолитика и опиоида је стандардни метод седације током колоноскопије (15).

1.2.1. Дубока седација

За продужене и комплексне процедуре, примењује се и дубоки ниво седације. То је најчешће, али не и лимитирано, за ендоскопску ретроградну холангиопанкреатографију (*retrograd cholangiopancreatografio-ERCP*), ендоскопски ултразвук (*endoscopy ultra sound-EUS*) и хитне терапеутске процедуре. Такође, пацијенти за које се претпоставља да ће бити интолерантни на стандардну седацију, планирају се за дубоку седацију или општу анестезију. То су пацијенти са хроничном употребом наркотика, бензодиазепина, алкохола, медикаментозни зависници и неуропсихијатријски пацијенти (16). У последње две деценије, током

колоноскопије у амбулантним условима, све је чешћа примена дубоке седације при спонтаном дисању пацијента (17).

Процена дисајног пута пацијента је од кључне важности при прегледу пацијента с обзиром да током дубоке седације може да дође до инсуфицијенције спонтаног дисања. Америчко удружење анестезиолога наводи следеће факторе ризика који могу да доведу до опструкције дисајног пута током дубоке седације (18):

- у анамнези: претходни проблеми са анестезијом/седацијом, стридор, гласно хркање, апнеа током спавања, постојање реуматоидног артритиса, хромозомске аберације (нпр. тризомија 21),

- током физикалног прегледа:

- гојазност (наручито на лицу и врату),
- глава и врат (кратак врат, ограничена естензија врата, хиоидно-ментални размак < 3 cm, широк врат, траума или обољење цервикалног дела кичме, трахеална девијација, дисморфија лица),
- уста (могућност отварања уста < 3 cm, макроглосија, тонзиларна хипертрофија и немогућност визуелизације увуле),
- вилични зглоб (микрогнатија, ретрогнатија, тризмус, евидентна малоклузија).

Највећи ризик за опструкцију дисајног пута везан је за апнеу током спавања (*obstructive sleep apnea-OA*), која може да доведе до кардиопулмоналних компликација током седације. *OSA* је чест поремећај везан за спавање и карактерише га рекурентни престанак дисања током спавања. Студије су показале да је хркање дуже од 10 секунди током колоноскопије предиктор појаве *OSA* (19, 20).

Такође, велики ризик за опструкцију дисајног пута је гојазност и пацијенти класификације III и IV према Малампати класификација (*Mallampati classification*) (21). Она је базирана на основу визуелизације орофаринкса: када се тонзиле и увула комплетно визуелизују, дисајни пут је рангиран класом I; класа II је када се увула и тонзиле делимично виде; класа III односи се на визуелизацију меког непца и дела

увуле; када се види тврдо непце, а језик опструира визуелизацију осталих структура, то је IV класа.

1.3. Безбедност седације

Безбедност током седације се повећава (22):

- анамнезом, тј. увидом у историју болести пацијента,
- физикалним прегледом, који обухвата: регистровање виталних параметара, аускултацију срца и плућа и процену дисајног пута,
- увидом у основне лабораторијске анализе, које се спроводе на основу општег стања пацијента и према потребама планиране процедуре.

1.3.1. Припрема пацијента

Пацијент треба да је информисан и сагласан за извођење седације. У преседацијској визити узима се детаљна анамнеза која би имала за циљ процену могућих ризика од планиране седације, као и сагледавање општег здравственог стања пацијента.

Анамнеза везана за седацију, односи се на (23):

- утврђивање постојања претходних алергија, могућност алергија на лекове који се користе током седације и интерреакција са лековима у већ постојећој терапији пацијента,
- претходне операције, анестезије и нежељене реакције током претходних седација,
- навике пацијента везане за конзумирање дувана, алкохола и психоактивних супстанци, а
- код жена у репродуктивном периоду узима се податак о могућности постојања трудноће.

Пацијент се упознаје са понашањем везано за узимање хране и течности пре седације (не узимање чврсте хране 6 сати, а течности 2 сата пре процедуре).

Напомене се дају везано за ограничења у понашању после процедуре: немогућност управљања моторним возилом и потписивања докумената истог дана када је била процедура у седацији. Такође, пацијент се упозорава о могућности

појаве вртоглавице и нестабилности при ходу, као и и потребе за аналгетицима и антиеметицима.

На основу анамнезе и прегледа врши се ASA класификација тј. процена соматског стања пацијента изражена степенима од I до V утврђена од стране Америчког удружења анестезиолога.

ASA I - су здрави пацијенти; ASA II - су пацијенти са умереним системским обољењем; ASA III - су пацијенти са тешким системским обољењем које ограничава активности (компензовани); ASA IV - су пацијенти са тешким системским обољењем (декомпензовани); ASA V - су морибудни пацијенти.

Пацијенти из групе ASA I и II не захтевају никакву корекцију у извођењу седације, сем ако не наводе алергију на лекове који ће се користити или непредвиђене реакције на претходно извођене процедуре.

Код пацијената из групе ASA III и IV седацију треба прилагодити њиховом здравственом стању, уз детаљнију преседацијску евалуацију и мониторинг током извођења саме процедуре. Поред наведених прегледа, често су потребни додатни прегледи везано за присутна обољења пацијента.

Одређени пацијенти захтевају посебну пажњу:

Гојазност је често удружена са плућном хипертензијом, слип апнеом и рестриктивном болести плућа (24). Студије су показале да је индекс телесне тежине (*body mass index-BMI*) независни показатељ појаве компликација везаних за седацију током колоноскопије и да са његовим порастом расте број компликација од којих је најчешћа хипоксемија (25).

Хронично обољење јетре, може значајно да измени метаболизам лекова који се дају током седације с обзиром на редукцију активности ензима *CYP 450* (26). Код ових пацијената је препорука да се за седацију користи пропофол с обзиром на кратко полувреме елиминације и мањи ризик у провокацији хепатичне енцефалопатије (27).

Током трудноће колоноскопија се ради само у хоспиталним условима, за строге индикације и у другом триместру трудноће (28). Процедура се изводи ако је могуће без седације или са минималном дозом мидазолама (29).

Старији пацијенти имају коморбидитете и могуће компликације због бројне медикаментозне терапије. Хепатични клиренс лекова може да буде смањен и до 30%, а код већине старијих постоји смањење реналног клиренса због хипертензије и обољења коронарних артерија (30). Примена мидазолама током ендоскопије се препоручује за старије пацијенте с обзиром да се активност *CYP3A4* са годинама не мења. Може да дође до мањег пада средњег артеријског притиска и хипоксемије, али без ризика од конфузног стања пацијента. Пропофол се такође примењује, током колоноскопије за пацијенте преко 90 година и даје се око 40 mg анестетика (31).

1.3.2. Мониторинг пацијента

Клиничком опсервацијом пацијента и употребом инструмената, оптимизује се примена лекова током колоноскопије у седацији, смањује се ризик од неадекватног нивоа седације, повећава се безбедност и толеранција пацијента на колоноскопски преглед.

1.3.2.1. Мониторинг пацијента током седације

Адекватан мониторинг током седације је од фундаменталног значаја за безбедност пацијента, а прати се :

1 - Дубина седације кроз одговор пацијента на вербалне или тактилне стимулусе кроз скале седације тј. скале (32).

Приказ једне од скала, Модификована скала за објективну процену будности /седације (*Modified Observer's Assessment of Alertness/Sedation-MOAA/S*) (33) дат је у табели број 1.

Табела број 1. Модификована скала за објективну процену будности /седације (*Modified Observer's Assessment of Alertness/Sedation-MOAA/S*)

Одговор пацијента	Скор
Агитиран	6
Одговара на позив	5
Успорено одговара на позив	4
Одговара на поновљен позив	3
Одговара на умерени физички стимулус	2
Не одговара на умерени физички стимулус	1
Не одговара на болни физички стимулус	0

Прецизнији начин праћења дубине седације је применом Биспектралног индекса монитора (*BIS, Aspect Medical Systems, Inc. Newton, MA*). Скор 80 односи се на умерени ниво седације, а 60 означава почетак опште анестезије (34).

2 - Оксигенација, транспорт кисеоника у крв, једна је од примарних функција дисања, због чега је примена пулсног оксиметра најважнији чинилац монитора током колоноскопије. Пожељно је да постоји звучни сигнал током рада који олакшава препознавање промена пулса и сатурације (33).

3 - Вентилација, транспорт угљен диоксида из крви, такође је једна од примарних функција дисања. Примена капнографа као детектора угљен диоксида у издахнутом ваздуху је прецизнији начин мониторинга вентилације од опсервације. Његова примена се препоручује код продужених ендоскопских процедура, *ERCP*-а, *EUS*-а и током колоноскопског и гастроскопског прегледа у педијатрији (35).

4 - Хемодинамски мониторинг, мерење артеријског крвног притиска, аутоматски или ручно и електрокардиограм, се примењују у одређеним ситуацијама током процедура у седацији. Праћењем *V5* одвода региструје се више од 80% миокардне исхемије. Према *ASA* водичу за седацију, ЕКГ мониторинг није неопходан, али се препоручује код јако стресних процедура, пацијената са кардиоваскуларним обољењем и током дубоке седације (36).

1.3.2.2. Мониторинг пацијента после седације

Сви пацијенти који су били интравенски седирани морају бити адекватно праћени током периода опоравка. Ово је неопходно због ризика од компликација везаних за седацију, који током опоравка могу бити исти или већи у односу на сам процедурални ток (37, 38).

Пацијенте опсервира обучено особље у адекватном простору (соба за буђење). Прати се оксигенација (нарочито уколико је пацијент у ризику од хипоксемије), вентилација и циркулација. Уобичајено време опсервације је 2 сата и у том периоду се прати могућност реседације пацијента. Међутим, опоравак сваког пацијента је индивидуалан и зависи од дубине седације, општег стања и врсте процедуре (39).

Критеријуми за опоравак и отпуст пацијента формирају се најчешће на основу стања свести и виталних параметара који треба да се стабилизују на ниво пре седације. У ту сврху примењују се и Алдрет (*Aldrete*) скор за опоравак пацијента (40) и Модификован скор за отпуст пацијента (41) приказани у табели број 2 и 3.

Табела број 2. Алдрет (*Aldrete*) скор за опоравак пацијента

КАТЕГОРИЈА	ОПИС	СКОР
Свест	Потпуно будан, оријентисан	2
	Буди се на позив	1
	Не одговара на позив	0
Активност	Покреће сва 4 екстремитета	2
	Покреће 2 екстремитета	1
	Не покреће се	0
Дисање	Дише дубоко и искашљава се	2
	Дише отежано или убрзано	1
	Престанак дисања	0
Артеријска тензија	± 20% мерења пре седације	2
	± 20-40% мерења пре седације	1
	± 50% мерења пре седације	0
Кисеонична сатурација крви	> 92% на собном ваздуху	2
	> 90% уз оксигенацију	1
	<92% уз оксигенацију	0

Максималан скор

10

Табела број 3. Модификован скор за отпуст пацијента

КАТЕГОРИЈА	ОПИС	СКОР
Витални параметри	± 20% мерења пре седације	2
	± 20-40% мерења пре седације	1
	± 40% мерења пре седације	0
Бол	0 - 3 према Рс* (0 – 10)	2
	4 - 6 према Рс (0 -10)	1
	7 - 10 према Рс (0 -10)	0
Мучнина	нема	2
	умерена	1
	изражена	0
Повраћање	нема	2
	умерено	1
	изражено	0
Вртоглавица	нема	2
	мала	1
	има	0

Максималан скор

10

*** Рангирајућа скала од 0 до 10.**

Важно је да на отпусту пацијент буде будан са хемодинамским и респираторним параметрима у физиолошким границама, у пратњи одрасле особе и са упутством да не управља моторним возилом или потписује документа у наредних 24 сата.

1.3.2.3. Мониторинг нежељених догађаја

Седација током колоноскопије омогућује комфор пацијенту и ефикасност лекара колоноскописте нарочито током продужених процедура (42). Као и колоноскопија, примена седације носи и ризик за појаву компликација

Рани, велики нежељени догађаји (дешавају се у сали за колоноскопију) (43) су: перфорација и крварење везани за процедуру, бронхоаспирација, бронхоспазам као и аритмија, брадикардија, хипотензија и респираторна депресија које захтевају реанимацију и чешћи су код седираних пацијената.

Најтеже компликације везане су за аспирацију јер ју је тешко предвидети, а чак и мале епизоде аспирације могу довести до пролонгираног кашља, бронхоспазма и плућне инфекције.

Као једну од компликација током ендоскопских процедура у седацији, прати се појава кашља, чија је инциденца појаве врло ниска: 13% испитиваних пацијената је кашљало најмање једном, а 3% је имало пролонгирани кашаљ (44).

Потенцијално, кашаљ може да узрокује пост процедуралну плућну инфекцију, а клинички узроци појаве су: дубљи ниво седације, примена пропофола, продужено време трајања процедуре, штучање и ротација у супинациони положај током колоноскопије када долази до пада артеријске тензије и брадикардије (45).

Рани, мали нежељени догађаји су уобичајени и јављају се код 25% седираних пацијената. Односе се на пролазне кардиореспираторне дисбалансе (хипоксемија, брадикардија, тахикардија), абдоминални бол, мучнину и повраћање. Ризик од малих нежељених догађаја повећава се са годинама пацијента и *ASA* скором (45).

Најчешћи нежељени догађај је хиповентилација индукована седацијом, било да је депресија дисања централна или је опструкција дисајног пута који се дешава током седације.

Физиолошки одговор на седацију је индивидуалан и код неких пацијената доминира дејство парасимпатикуса и појава брадикардије. Хипотензија се развија током померањем сигмоидног мезентеријума при пласирању колоноскопа. Тахикардија се јавља код неадекватно седираних пацијената, а хипертензија код пацијената који не узимају редовно антихипертензивну терапију (46).

Касни, велики нежељени догађаји (дешавају се у оквиру једног месеца од колоноскопије) су: перфорација, крварење, инфекција и кардиореспираторни догађаји који захтевају реанимацију.

Касни, мали нежељени догађаји, односе се на: абдоминални бол, дистензију, грозницу, дијареју, опстипацију, вртоглавицу, главобољу, муку и повраћање.

1.4. Лекови за седацију током колоноскопије

Мидазолам, као анксиолитик, фентанил као аналгетик и пропофол као анестетик су лекови који се најчешће у нашим условима користе за интравенску седацију током колоноскопије.

С обзиром да су бензодиазепини липосолубилни (нарочито мидазолам), понављањем давања, лек се акумулира у масном ткиву и доводи до продуженог дејства, што је један од разлога за све чешћу примену анестетика пропофола.

1.4.1. Пропофол

Пропофол је хемијски 2.6 диизопропил фенол, интравенски анестетик, ултра кратког и брзог дејства. Користи се за интравенску седацију, увод и одржавање анестезије (47). Фармакокинетски параметри пропофола (48, 49) приказани су у табели број 4.

Табела број 4. Фармакокинетски параметри пропофола

Волумен дистрибуције равнотеж. стања	Везивање за протеине плазме	Почетак дејства	Трајање дејства	Полу-време елиминације t _{1/2}	Клиренс Cl
V _{dss} (L/kg)	(%)	(min)	(min)	(три фазе)	(ml/min)
2-10	97	< 1	3-10	2,2 min, 10 min, 8h	20-30

Метаболизам пропофола се одвија у јетри, а излучивање путем бубрега (47).

Пропофол има липофилична својства, брзо пролази крвно мождану баријеру и доводи до депресије свести потенцирајући дејство гама аминокбутерне киселине у мозгу.

Пропофол се из крви брзо дистрибуира у ткивни простор богат крвним судовима, а споро у слабо прокрвљена ткива (50).

Примена пропофола доводи до брзе редукције интракранијалног и интраокуларног притиска, али и редукције церебралног перфузионог притиска уколико дође до пада средњег артеријског притиска (49).

Пропофол има малу терапијску ширину и његово давање носи ризик брзог развијања респираторне депресије (51). Епизоде респираторне депресије са неопходном повременом вентилаторном подршком су описане у великој серији пацијената код које је примењиван пропофол за ендоскопске процедуре (52).

Пропофол потенцира ефекат наркотичких аналгетика и анксиолитика, као што су фентанил и мидазолам, када дозу анестетика треба редуковати. Пролонгирана апнеа (дужа од 30 секунди) јавља се код претходног давања опијата (53).

Нежељени хемодинамски ефекти су дозно зависни, па је уз очувану спонтану вентилацију могућа појава хипотензије (некада већа и од 30%), а као последица смањења системског васкуларног отпора и контрактилности миокарда (54). Пропофол нема ваголитички ефекат, па са другим лековима (опиоиди) може да изазове брадикардију, ређе асистолију или срчани застој.

Клинички профил: Расте интерес за примену пропофола током колоноскопије због његових особина, као што је брз почетак хипнотичког дејства (45-60 секунди), што га чини погодним за процедуре у амбулантним условима. Такође, опоравак после седације пропофолом је брз (10-20 минута), са брзим враћањем когнитивних и психомоторних функција (55). Седација пропофолом праћена је осећањем задовољства са одличним амнестичким, али минималним аналгетичким ефектом и значајно смањеном инциденцом појаве муке, гађења и повраћања (56).

Пропофол је неопходно пажљиво доzirати, јер је дубина седације дозно зависна. Дозе анестетика треба смањити код старијих, пацијената са инсуфицијенцијом срца и јетре, а због смањења клиренса лекова (57).

Бол током интравенске примене, необјашњен феномен ексцитације пацијента, као и могућа бактеријска контаминација током припреме анестетика, важне су напомене за примену пропофола (58).

Специфичне контраиндикације за примену пропофола су алергија на компоненте анестетика (соја, лецитин), затим трудноћа и лактација код жена и пацијенти који припадају *ASA* IV или V соматске класификације (59, 60).

1.4.1.1. Методе примене пропофола у колоноскопији

У ендоскопској литератури описана су два начина примене пропофола (16):

а) ”Комбиновани” режим примене пропофола

Овај режим подразумева давање пропофола титрацијом или инфузионо после интравенског давања малих доза бензодиазепина и/или опијата. Везано за колоноскопске прегледе, ову технику је први описао *Cohen* са сарадницима, када је и примењен термин ”балансирана пропофолска седација” (*Balanced propofol sedation - BPS*) (61).

Фармакодинамски принцип балансиране седације је позитивна синергистичка интеракција два или три лека, при чему је укупно дејство примењених лекова веће од суме њихових индивидуалних ефеката. После индукције седације са малим дозама бензодиазепина и/или опиоида, дају се мале дозе пропофола и постиже се седација са амнезијом и аналгезијом, а минимизирају се нежељена дејства лекова с обзиром на то да се примењују мале дозе. Применом *BPS* се постиже жељени ниво седације, при чему је ниво комфора пацијента и лекара ендоскописте бољи, а комплијанса већа (62). Овом методом се укупна доза пропофола смањује и до 50% у односу на примену само пропофола (63).

У свету се скоро 30% колоноскопских прегледа ради у дубокој седацији и тај ниво седације је пожељан код здравих пацијената за дијагностичке процедуре (62). Последица те чињенице је да је све чешћа примена *BPS* до дубоког нивоа седације у колоноскопији (64).

б) Режим примене само пропофола

Овај режим седације се користи за кратке ендоскопске процедуре, таргетирајући умерени ниво седације или за продужене процедуре у дубокој седацији, а примена пропофола је интравенском титрацијом или инфузионом пумпом.

1. Давање пропофола интравенском титрацијом

Применом ове технике пропофол се даје у иницијалној болус дози од 0,5mg/kg која се администрира током 3-5 минута, да би се избегла хипотензија и апнеа. Уобичајена болус доза за колоноскопију је 40 до 60 mg за одраслу популацију, а

затим се титрацијом малих доза лека, од 10 до 20 mg, свака 1 до 2 минута, постиже стабилан ток жељеног нивоа седације (65). Клинички одговор пацијента одређује брзину титрације. Убрзање фреквенције пулса, промена притиска и пружање отпора у току извођења процедуре индукују повећање фреквенције титрације.

Водич за седацију/аналгезију Америчког удружења анестезиолога препоручује пажљиву титрацију пропофола чиме се омогућује комфор и безбедност пацијента и избегава ризик неадекватне дубине седације (66). Америчко удружење за гастроинтестиналну ендоскопију (*The American Society for Gastrointestinal Endoscopy*) прихватило је ову препоруку, тако да се давање пропофола за колоноскопске прегледе најчешће врши интравенском титрацијом, уз континуирани мониторинг пацијента и праћење жељеног нивоа седације (67).

2. Давање пропофола путем инфузионе пумпе

Примена пропофола путем инфузионе пумпе је други начин примене само пропофола, када се количина лека и брзина давања програмирају према телесној тежини пацијента. После болусне примене, пропофол се са концентрацијом од 1% програмира за давање у микрограмима по килограму телесне тежине на минут ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) (68). На овај начин анестетик се титрира до жељеног нивоа седације. Индукциона болус доза је мала, 250-1000 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (2-4 ml), а доза за одржавање инфузије је од 40-100 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ (69). Неке инфузионе пумпе могу бити програмиране за повремено болусно давање анестетика (70).

Описане су одређене предности примене пропофола инфузионом пумпом у односу на примену лека титрацијом, као што је: већа хемодинамска стабилност, брже буђење пацијента, смањена инциденца нежељених догађаја и мања укупна доза лека (69).

С обзиром на то да је кинетика пропофола линеарна, већина мануелних инфузионих шема захтева давање болуса уз повећање брзине инфузије како би се у крви повећала концентрација анестетика (71).

Процена величине болуса је некада отежана с обзиром на карактеристике пацијента и потребну промену дозе лека. Ако је потребно да се смањи концентрација лека у крви што је брже могуће, инфузија може привремено да се

искључи, али у сали пуној особља, постоји реалан ризик да неће поново да се укључи.

Са циљано контролисаном инфузијом (*Target-controlled infusion - TCI*) ове промене се врше аутоматски, омогућавајући прецизну и брзу контролу концентрације лека у крви или на месту дејства (72).

Због тога су системи циљано контролисаних пумпи популарни код анестезиолога, који су их оценили као лаке за коришћење уз висок ниво предвидљивости анестетичког ефекта (73).

1.4.1.2. Техника циљано контролисане инфузије

Систем за циљано контролисану инфузију је први пут описан 1981. године (74), а омогућавао је компјутерски контролисану инфузију према фармакокинетском моделу специфичног лека.

Први комерцијални систем за циљано контролисану инфузију пропофола је доступан од 1996. године као Диприфусор (*Astra – Zeneca Pharmaceuticals, Macclesfield, UK*) (75). Сада су доступни комплекснији системи као што је Аларис (*Alaris Medical Systems, Bejzinstouk, UK*) и Фресениус (*Fresenius Kabi, Bad Homburg, Germany*) (68).

Међу различитим системима доступним за администрацију пропофола, циљано контролисане инфузионе пумпе су најсофистицираније. Њихова примена је повећана у последњој декади током ендоскопских процедура код пацијената који дишу спонтано, с обзиром на то да давање задате концентрације пропофола омогућује брз почетак дејства, смањује нежељна респираторна и хемодинамска дејства и обезбеђује брз опоравак без компликација (76).

Принцип рада циљано контролисане инфузије пропофола током ендоскопије је, да лекар анестезиолог поставља и мења циљану концентрацију пропофола на основу жељеног нивоа седације.

Стандардна номенклатура за концентрацију лека у крви (плазми) је C_p , а на месту дејства (мозгу) C_e , са додатим субскриптима T да се назначи да је концентрација о којој се говори „циљна“ (77).

а) Компоненте система циљано контролисане инфузије

Основне компоненте система циљано контролисане инфузије су: кориснички интерфејс, компјутер или један или више микропроцесора и инфузиони уређај (71).

Корисничким интерфејсом се покреће инфузиони систем и преко њега се уносе подаци пацијента као што су: године, телесна тежина, висина и пол, као и жељена концентрација лека. На њему је приказ нумеричких и/или графичких информација (тренутна брзина инфузије и концентрација лека у крви или мозгу).

Микропроцесор контролише изглед корисничког интерфејса, примењује фармакокинетски модел, прихвата унесене податке и инструкције корисника, изводи неопходне математичке прорачуне, контролише и прати инфузиони уређај и примењује системе упозорења да би обавестио корисника о било каквим проблемима (нпр. искључење електричне мреже, пражњење шприца).

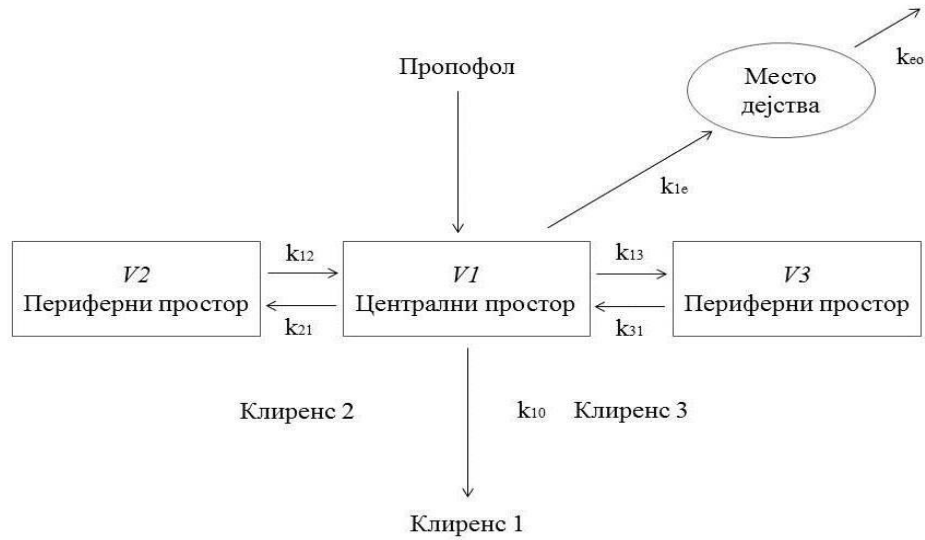
б) Фармакокинетски модели система циљано контролисане инфузије

Фармакокинетски модел је математички модел који може да се користи за предвиђање концентрације лека у крви после болус дозе или инфузије. Сваки модел описан је бројем простора и њиховом запремином, брзином метаболизма и елиминације лека и брзином трансфера лека међу различитим просторима (78).

У системима циљано контролисане инфузије користе се више-просторни фармакокинетски модели који су изведени из претходно извршених популационих фармакокинетских студија, да би се преко поли-експоненцијалних једначина израчунала брзина инфузије неопходне за постизање „циљне концентрације“ лека (79).

Модели који се примењују код пропофола су, теоретски, од три простора (76): простор у који се лек убризгава назива се „централни простор“ (V_1 или V_c); друга два су периферна, V_2 „богат крвним судовима“ или простор „брзе редистрибуције“ и V_3 „сиромашан крвним судовима“ или „спори“ простор. TCI системи су програмирани са фармакокинетским моделом који математички прорачунава процес дистрибуције и елиминације лека, као што је приказано у табели број 5.

Табела број 5. Фармакокинетски модел од три простора са местом дејства



За пропофол су у најчешћој употреби тро-просторни модели описани од стране Марша (*Marsh*) (80) и Шнидера (*Schnider*) (81): разликују се по величини централног простора, чије вредности се користе за израчунавања брзине метаболизма, елиминације лека и брзине трансфера лека међу различитим просторима.

Код Маршовог модела, код пацијента који је тежак око 70 kg, V_c је 15.9 L и линеаран је функцији тежине пацијента, а не укључује године, док је код Шнидеровог модела V_c 4.27 L и као коваријанте укључује године старости (изнад 16 година) и телесну масу без масних наслага (*lean body mass - LBM*) (82).

Шнидеров модел се користи у инфузији пропофола усмереној на место дејства. С обзиром да је комплекснији, Шнидеров модел је и сигурнији за коришћење када се пропофол даје пацијентима код којих је неопходна већа кардиоваскуларна стабилност, као што су стари и угрожени пацијенти (83, 84).

в) Примена циљано контролисане инфузије у анестезиолошкој пракси

Систем циљано контролисане инфузије управља инфузијом лека брзином одређеном од стране фармакокинетског модела да би се постигла жељена концентрација лека у крви или на месту дејства (85).

Када анестезиолог повећава циљну концентрацију лека, систем примењује брзу инфузију (болус) за брзо попуњавање централног простора у крви и тиме омогућује постепени пораст концентрације лека. Када систем прорачуна да је концентрација лека достигла задати циљ, прекида брзу инфузију и започиње инфузију са смањеном брзином која постепено опада да би заменила лек који је „изгубљен“ дистрибуцијом и елиминацијом (86).

Када анестезиолог умањује циљну концентрацију, систем зауставља инфузију док концентрација лека у крви не достигне циљну концентрацију. Брзина којом концентрација лека у крви опадне зависи од брзине елиминације и од градијента између концентрација лека у централном и осталим просторима. Када концентрација лека у крви достигне циљ, поново започиње инфузију споријом брзином уз прорачун система за промене брзина инфузије потребне да би се концентрација лека у крви одржала на циљној концентрацији (87).

Многи фактори могу да утичу на стварну концентрацију лека. Захваљујући технолошком развоју и строгим регулаторним контролама, технички фактори су стабилни, као што је прецизност мотора који покреће инфузиону пумпу и контролише микропроцесор програмиран да обезбеди одговарајућу примену фармакокинетског модела. Могуће је да дође до прекида у инфузионој линији због непрецизног пласирања интравенске каниле, као и да се фармакокинетски модели не примењују адекватно (86).

Најбезбеднији начин примене циљано контролисане инфузије пропофола је да се систем стартује са нижим циљаним дозама, од 0,5 $\mu\text{g/ml}$ (Маршов модел у режиму циљања на крв или Шнидеров модел у режиму циљања на место дејства, мозак) да би се проценила осетљивост пацијента на пропофол. Концентрација се затим повећава за 0,5-1 $\mu\text{g/ml}$, сваких 30 секунди, пратећи дубину седације (85).

Захтевана циљана концентрација пропофола се мења у зависности од примене других лекова и интензитета болног стимулуса, тј. смањује се или повећава, а да се при томе одржава задати ниво седације.

1.4.2. Мидазолам

Мидазолам је хемијски имидазол бензодиазепин.

Његово дејство је анксиолитично, седативно, хипнотичко, миорелаксантно, антиконвулзивно и амнестичко. Користи се за премедикацију, анксиолизу, седацију, увод и одржавање анестезије (88).

Фармакокинетски параметри мидазолама (48, 49) приказани су у табели број 6.

Табела број 6. Фармакокинетски параметри мидазолама

Волумен дистрибуције равнотеж. стања	Везивање за протеине плазме	Почетак дејства	Трајање дејства	Полу-време елиминације t1/2	Клиренс Cl
Vdss (L/kg)	(%)	(min)	(h)	дистрибуционо и елиминационо	(ml/min)
0,7	96	1.0-2.5	2-6	25-30min, 1,5-3h	0,35-0,5

Метаболизам мидазолама се одвија у јетри и цревима, а излучује се путем бубрега (89).

Мидазолам има неуропротективно дејство израженије од диазепам, потентнији је од диазепам 5-9 пута, има бржи почетак дејстава, краће трајање, без активних метаболита и има израженију антероградну амнезију од диазепам (89).

У склопу централног дејства мидазолам изазива дозно зависну респираторну депресију, редукује артеријску тензију и делује директно депресивно на контрактилност миокарда (90).

Истраживања указују на постојање антиеметичког дејства мидазолама (91).

Дејство опиоида и мидазолама је синергистичко и може да доведе до респираторне депресије иако делују преко различитих рецептора. Опиоиди смањују дозу мидазолама потребну за хипнотички ефект (92).

Клинички профил: Примена мидазолама је широко распрострањена у ендоскопској пракси, јер је због својих особина погодан за рад у амбулантним условима.

Мидазолам је растворљив у води, не иритира вену локално. Компатибилан је са другим лековима и растворима који се дају интравенски и има могућност прецизног дозирања.

С обзиром да не поседује аналгетска својства, код болних процедура примењује се са аналгетицима, најчешће опиоидима. Примена мидазолама (или бензедина) са меперидином је стандардна пракса током колоноскопије (93), с обзиром да меперидин изазива мањи тонус на глатке мишиће колоне у односу на фентанил.

Мидазолам потенцира седативни ефекат пропофола редукујући његову дозу за 44% (94).

Доза мидазолама за седацију се одређује зависно од телесне масе, година и од тога да ли се лек даје сам, са опиоидом или у комбинацији са опиоидом и пропофолом. Да би се избегла респираторна депресија и апнеа, лек треба давати споро (1 mg у току 30 секунди).

Пацијенти код којих дозу лека треба прилагодити због избегавања прекомерне седације, респираторне депресије и хипотензије су: стари, астенични и пацијенти са респираторном, хепатичном и реналном исуфицијенцијом, као и они који су дуже време на терапији антидепресивима, анксиолитицима и хипнотицима (6).

Контраиндикације за употребу мидазолама су: миастенија гравис, глауком отвореног угла, преосетљивост на бензодиазепине и прва три месеца трудноће. Мидазолам се може применити код пацијената који имају порфирију и личну или породичну анамнезу малигне хипертермије (88).

1.4.2. Фентанил

Фентанил је хемијски фенил пропанамид.

Његово дејство аналгетско, припада групи μ агониста опиоидних рецептора. Користи се за премедикацију, аналгезију, увод и одржавање анестезије (95).

Фармакокинетски параметри фентанила (48, 49) приказани су у табели број 7.

Табела број 7. Фармакокинетски параметри фентанила

Волумен дистрибуције равнотеж. стања	Везивање за протеине плазме	Почетак дејства	Трајање дејства	Полу-време елиминације t _{1/2}	Клиренс Cl
V _{dss} (L/kg)	(%)	(min)	(h)	(h)	(ml/min)
3-5	84	<1,5	1-2	25-30min, 1,5-3h	10-20

Метаболизам фентанила се одвија у јетри а излучивање је путем бубрега (95).

У болним стањима фентанил делује аналгетички, повишењем прага за перцепцију бола, мења тип емоционалне реакције према болу и делује седативно. Сто пута је потентнији од морфина. Доза од 100 µg је еквивалентна дози од 10 mg морфијума и 75 mg меперидина (петидина) у смислу аналгетске активности (96).

Фентанил смањује осетљивост респираторног центра на угљен диоксид што може да доведе до респираторне депресије, док је механизам на који врши депресију рефлекса горњег и доњег дисајног пута непознат (56).

Појава мучнине и повраћања је последица стимулације хеморецептора у *arei postremi* (36).

Фентанил не доводи до ослобађања хистамина и хипотензија се ретко јавља и то углавном код предиспонираних пацијената, док је брадикардија последица централне вагусне стимулације и директног дејства на спроводни систем срца (96).

Применом фентанила долази до релаксације езофагеалног сфинктера, редукације антеродуоденалног мотилитета, а у танком и дебелом цреву повећава тонус и смањује перисталтику (97).

Клинички профил: Применом фентанила редукује се бол и врши депресија дисања чиме се ефикасно превенира хипервентилација индукована болом и анксиозношћу.

Примењен са пропофолом, фентанил има мање изражен синергистички седативан ефекат у односу на мидазолам тј. фентанил умерено редукују (30-50%) дозу пропофола потребног за хипнотички ефекат (98).

Када се примењује за седацију, најчешће нежељено дејство фентанила је респираторна депресија. Јавља се чешће и дуже траје уколико се лек комбинује са депресором централног нервног система као што је бензодиазепин. Такође,

неопходно је дозу лека прилагодити код старих пацијената и код пацијената са бронхијалном астмом, хроничном опструктивном болести плућа и код пацијената са обољењем јетре.

Мучнина и повраћање се често јављају у амбулантним процедурама. Антиеметичка профилакса се постиже употребом допаминских антагониста (метоклопрамид), серотонинских антагониста (ондасетрон). Употребом пропофола се смањује инциденца фентанилом индуковане мучнине и повраћања од 5-20% (99).

Контраиндикације за примену фентанила су: конвулзивна стања, акутно тровање етанолом, комбиновање са парцијалним агонистима, а опрез при примени је неопходан са применом осталих депресора централног нервног система (седативима, хипнотичима, антипсихотичима и МАО инхибиторима) (100).

1.4.3. Фармаколошки антагонисти:

аминофилин, флумазенил и налоксон

Фармаколошки антагонисти за приказане лекове су доступни и примењују се само у случајевима ненамерне предозираности. Њихово суштинско дејство јесте да врше реверзију нежељених дејства лекова, као што су непланирано дубока седација, респираторна депресија, мучнина и повраћање (88, 96).

Аминофилин је дериват теофилина и моћни бронходилататор, антагонизује седативно дејство неколико анестетика и аналгетика, укључујући бензодиазепине, барбитурате, волатилне анестетике и опиоидне аналгетике (101). Истраживања на добровољцима су показала да аминофилин антагонизује и седативни ефекат пропофола са дозом од 5 mg/kg интравенске примене (102).

Флумазенил је бензодиазепински антагонист који брзо врши реверзију седације и амнезије, док је његово дејство на респираторну депресију ограничено. Због тога, пацијенти који развију респираторну депресију после комбиноване примене бензодиазепина са опиоидима, морају пре примене флумазенила да добију налоксон (103). Доза од 0,3-0,5 mg је довољна за реверзију бензодиазепинске предозираности. Флумазенил скраћује време опоравка, али његова примена носи и

ризик од компликација нарочито код пацијената који дуго користе бензодиазепине, трицикличне антидепресиве или карбамазепин (104).

Налоксон је опиоидни антагонист који се користи за реверзију ефекта опиоида на централни нервни систем: респираторне депресије, аналгезије и седације. Уобичајена доза код опиоидне предозированости је 0,4 mg интравенозно, а мање дозе се дају код старијих пацијената (105). Давање налоксона прати ослобађање катехоламина, па је код старијих и кардиоваскуларно нестабилних пацијената неопходан мониторинг (96).

Препорука је да се антагонисти користе у случајевима хитних стања, када долази до ненамерне предозированости лековима. Рутинска употреба антагониста приказаних лекова се не препоручује да би се убрзало буђење пацијента после интервенције. То се нарочито односи на доступне антагонисте (флумазенил, налоксон) где постоји ризик од „реседације“ или „ренаркотизације“, јер је полу време дејства лекова (30-60 минута) флумазенила и налоксона краће од дејства лекова који се уобичајено користе за анксиолизу (мидазолам) или аналгезију (меперидин, фентанил) (95). Уколико се ипак, процени да је примена антагониста неопходна, препорука је да се пацијент пажљиво опсервира 1-2 сата, све док траје дејство антагониста, а затим да се поново изврши процена нивоа седације.

1.5. Комфор колоноскопског прегледа: значај анестезиолога

Циљ анестезиолога током колоноскопије је да обезбеди адекватну и безбедну аналгезију и седацију пацијента (106):

- примарни циљ седације је комфор пацијента, а током умерене седације и кооперација ендоскописте и пацијента;

- секундарни циљ седације је амнезија, а током дубоке седације и миран пацијент, без покрета током извођења процедуре, што максимално обезбеђивање услова за успешно извођење процедуре;

- такође, брз опоравак пацијента и повратак у стање пре седације омогућава успостављање комплијансе са лекаром ендоскопистом и долазак на поновљене колоноскопске прегледе уколико је неопходно.

Типични ендоскопски кабинет није дизајниран са циљем спровођења опште анестезије и није уобичајено да се стандардни апарат за анестезију налази у кабинету. Ипак, хитни реанимациони поступци се могу спровести са неопходном опремом и лековима који су на располагању у сету за реанимацију (107).

Quaid and Laine са сарадницима (108) су у студији у којој је објављена мета анализа тока колоноскопије, закључили да умерена седација обезбеђује висок ниво задовољства ендоскописте и пацијента са малим ризиком нежељених догађаја. Друга пак, студија је показала да пацијенти исказују већи степен задовољства када је умерену седацију примењивао лекар ендоскописта у односу на дубоку седацију примењивану од стране анестезиолога (109).

Међутим, развој различитих система за аутоматски мониторинг пацијента, примена инфузионих пумпи и система за спровођење анестезије значајно су допринели присуству анестезиолога у колоноскопском кабинету. С обзиром на то да је сва техника у служби безбедне и ефикасне примене седације, број седираних пацијената се повећава и обухвата различите индикације и старосне групе. Такође, повећава се број здравих пацијената који су у скрининг програму (*"cancer screening procedures"*), али и старијих са бројним коморбидитетима, када је присуство анестезиолога неопходно (110).

Имајући у виду да анестезиолози имају широку едукацију из фармакологије, физиологије и клиничко искуство, све су шире укључени у ендоскопски тим с обзиром да су захтеви у гастроинтестиналној ендоскопији све већи, број комплексних и хитних процедура расте, а пацијенти са коморбидитетима су неприпремљени (106).

Осим комплијансе коју остварује са пацијентом, анестезиолог је у обавези да на адекватан начин оствари сарадњу и са лекаром ендоскопистом.

У тимском раду, од велике важности је стална комуникација анестезиолога и ендоскописте, усавршавање знања, а у циљу безбедности и комфора рада у чијем центру пажње је пацијент (111).

Идеалан режим седације за колоноскопију треба да је унапред одређен, да брзо делује и индукује ниво и трајање седације у складу са процедуром која се планира. Највећа препрека је што идеалан режим не постоји. Због тога је

ендоскопски тим суочен са чињеницом да неки пацијенти толеришу протокол стандардне седације и колоноскопија се успешно и безбедно завршава, док други пацијенти могу бити у дубокој или плиткој седацији, са истим режимом давања и дозирања лекова (111).

Удружења ендоскописта објавила су неколико водича добре праксе који се односе на примену седације током колоноскопије, од којих су неки писани у сарадњи са анестезиолозима, као што је немачки (112), а неки су писани без консултације са њима, као што је амерички (113). Америчко удружење анестезиолог, у водичу из 2002. године наводи неколико ставки које су заједничке за сва три претходно наведена водича (114):

- дефинисање нивоа седације,
- неопходност препроцедуралне процене пацијента укључујући и сагласност обавештеног пацијента,
- употреба специфичног мониторинга за седацију,
- клиничка процена дубине седације,
- мониторинг пацијента од стране члана тима довољно стручног да реанимира пацијента.

У односу на последњу ставку, и у Европи и у САД, дискутовало се о легитимности примене пропофола од стране "не анестезиолога" ("*nonanesthesiologist propofol sedation*"-NAPS). Америчко удружење анестезиолога је 2004. године (115) издало саопштење у коме даје препоруку да анестезиолог треба да примењује пропофол за седацију, а 2005. године (116) и експлицитан став да је "пропофол анестетик и да се при његовој примени учешће анестезиолога подразумева".

Развијање протокола рада, тј. добро дефинисаних водича за седацију у клиничкој пракси, може да се оствари кроз конструктивну сарадњу ендоскопског и анестезиолошког тима. На тај начин се и поред све веће бројности пацијената и захтевности ендоскописта, омогућује, осим безбедности и комфора пацијента и ефикасност целог ендоскопског тима.

2. ЦИЉЕВИ РАДА

Циљ ове студије је анализа нежељених ефеката две технике примене пропофола током дијагностичке колоноскопије у дубокој седацији: интравенске мануелне титрације (МТ) у односу на циљано контролисану инфузију (ТЦИ).

Имајући у виду различите технике примене пропофола, нама је циљ да испитујући следеће варијабле проверимо да ли постоји значајна разлика код примене ових техника у погледу:

1. Нежељених догађаја везаних за хемодинамске и респираторне параметре, током и после дијагностичке колоноскопије у седацији за МТ и ТЦИ групу:

- вредности средње артеријске тензије (пад или пораст),
- вредности пулса (успорјење),
- вредности кисеоничне сатурације крви (пад вредности, хипосатурација),
- број респирација (успорјење до апнее);

2. Других нежељених догађаја везаних за седацију за МТ и ТЦИ групу:

- током колоноскопије (кашаљ и штуцање),
- после колоноскопије (мука и/или повраћање);

3. Потрошње лекова и укупне дозе пропофола за обе испитиване групе, а за режим ТЦИ и праћење распона концентрације пропофола на месту дејства;

4. Времена опоравка и отпуста пацијента у обе испитиване групе.

Главне хипотезе су, да балансирана примена пропофола техником циљано контролисане инфузије (ТЦИ) у односу на балансирану примену пропофола техником интравенске мануелне титрације (МТ), за дубоку седацију током дијагностичке колоноскопије, има:

- (1) већу хемодинамску и респираторну стабилност,
- (2) мање нежељених догађаја везаних за седацију,
- (3) мању потрошњу пропофола,
- (4) краће време опоравка и отпуста.

3. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ

3.1. Врста студије

Овај рад је проспективна кохортна студија. Укупно је било укључено 90 пацијената. Од тога 45 пацијената је добило пропофол интравенском мануелном титрацијом, (МТ), а код 45 циљано контролисаном инфузијом (ТЦИ), до дубоког нивоа седације. У обе технике пропофол је примењиван после малих доза мидазолама и фентанила. Поређени су хемодинамски и респираторни параметри, појава нежељених ефеката као и потрошња лекова и времена опоравка и отпуста пацијената.

3.2. Популација која се истражује

Ова студија је рађена у периоду од 6 месеци у Поликлиници Клиничког центра Србије у две сале за колоноскопију, употребом видеоендоскопа *Olimpus* и *Pentax*.

Према клиничком протоколу, пацијенти су пре уласка у студију дали свој писмени пристанак.

У студију су били укључени:

- пацијенти оба пола, 18-65 година старости, телесне масе 50-120 кг, класификованих у групу I или II према Америчком удружењу анестезиолога, а који су планирани за дијагностичку колоноскопију у амбулантним условима у дубокој седацији,

- пацијенти код којих је индикација за колоноскопију била: скрининг за колоректални канцер, дијареја, опстипација и крварење,

- сви пацијенти код којих је досегнута база цекума и мапирана илеоцекална валвула, тј. урађена дијагностичка колоноскопија.

Следећи пацијенти нису ушли у студију:

- пацијенти са запаљенским обољењем црева и ресекцијом колона,
- пацијенти са анамнезом алергије на примењиване лекове, са претходним проблемом током анестезије и седације, са анамнезом стридора, хркања или слип апнее, са деформитетом врата и Малампати класификацијом III или IV (21),

пацијенти са неуропсихијатријским, кардиолошким, респираторним или реналним обољењем.

После писменог пристајка пацијента да учествује у овој студији региструју се његове опште карактеристике. Анамнестички се добијају подаци о претходним операцијама, алергијама на лекове, садашњој и пратећим болестима, лековима које узима и о конзумирању дувана и алкохола. Такође, добијају се подаци о претходним колоноскопијама и претходној примени седације.

3.3. Узорковање

У студију кохорте су ушли сви пацијенти који су током периода истраживања подвргнути једном или другом методу дозирања пропофола.

3.4. Варијабле које се мере у студији

Зависне варијабле у овој студији су:

- дужина трајања индукционог времена,
- дужина трајања дубљег нивоа седације,
- укупна дужина трајања седације,
- дужина трајања колоноскопије,
- време раног буђења-отварања очију,
- време опоравка,
- време отпуста,
- артеријски крвни притисак пре, током и после седације,
- пулс пре, током и после седације,
- број респирација у минути пре, током и после седације,
- ниво седације пре, током и после седације и
- нежељени догађаји.

Независне варијабле у овој студији су:

- начин примене пропофола: интравенска мануелна титрација (МТ) или циљано контролисана инфузија (ТЦИ),
- укупно примењена доза пропофола.

Методe мерења независних и зависних варијабли

Зависне варијабле

- дужина трајања индукционог времена (време од почетка седације до дубоке седације $MOAA/S = 2$),
- дужина трајања дубљег нивоа седације (време од почетка давања пропофола до завршетка дијагностичке колоноскопије тј. прекидања давања лека),
- укупна дужина трајања седације (време од почетка седације до $MOAA/S = 4$),
- дужина трајања дијагностичке колоноскопије (време од почетка колоноскопије до маркирања илеоцекалне валвуле),
- време раног буђења-отварања очију (време од престанка давања пропофола тј. завршетка колоноскопије до $MOAA/S = 4$);
- време опоравка, од завршетка колоноскопије до скорa 10 према Алдрет (*Aldrete*) скору (40),
- време отпуста, од завршетка колоноскопије до скорa 10 према Модификованом скору за отпуст (41).

Хемодинамске и респираторне варијабле

Код свих пацијената врши се мониторинг на 5 минута:

- систолна (*STA*), дијастолна (*DTA*) и средња артеријска тензија (*MAP*) мерена је аутоматски помоћу пацијент монитора (*Mec-1000, Mindray*),
- употребом пулс оксиметра (*Drager, Oxipac*) аутоматски се мери пулс (*P*) и кисеонична сатурација крви (*SaO2*),
- мониторинг броја респирација врши се визуелном инспекцијом и палпацијом екскурзија грудног коша (*BR*),
- ниво седације прати се Модификованом скалом за објективну процену будности/седације (33).

Пацијенти који не одговарају на позив и са губитком корнеалног рефлекса су у дубокој седацији ($MOAA/S=2$).

Мерење се врши у следећим фазама: пре седације, пре колоноскопије, у току колоноскопије на 5 минута, непосредно после и 5, 10, 30 и 60 минута после колоноскопије.

Нежељени догађаји

- хипотензија (пад средњег артеријског притиска (MAP) < 60 mmHg),
- хипертензија ($MAP > 115$ mmHg), брадикардија (успорење пулса (P) < 45 откуцаја у минути),
- хипоксемија (пад кисеоничне сатурације крви, (SpO_2) $< 92\%$ дуже од 30 секунди),
- апнеа (престанак дисања) и
- остала нежељена дејства везана за седацију (кашаљ, штучање),
- регистровани су и следећи маневри: подизање вилице, повећање протока кисеоника, пласирање орофарингеалног ервеја, вентилација амбу балоном и ендотрахеална интубација.

Независне варијабле

У сали за колоноскопију пласирана је венска линија и сваки пацијент је добијао 8 ml/kg/h физиолошког раствора и оксигениран кисеоничном маском протока 6 L/min.

Пацијенти обе кохорте добијали су полако интравенски 2 минута пре примене пропофола: мидазолам (*Dormicum, Roche Pharma, Reinach, Switzerland* 5 mg/5ml) у болус дози од 0,03/mg и фентанил (*Fentanyl, Janssen-Cilag, Baar, Switzerland* 0,05 mg/ml) у болус дози од 1-1,5 µg/kg.

Пацијенти МТ групе (n=45) примали су пропофол (*Diprivan, Astra-Zeneca, Stocholm, Sweden* 20 mg/ml) мануелно интравенски у болус дози од 0,5–1 ml/kg, а затим титрацијом по 10-20 mg одржавао се дубоки ниво седације;

ТЦИ група (n=45) примала је пропофол са циљано контролисаном пумпом пумпом (*Alaris PK, Cardinal Health*), према Шнидеровом (81) фармакокинетичком моделу са циљаном концентрацијом у мозгу (C_e)=2.5µg/ml. Циљана концентрација пропофола се повећавала или смањивала за 0,5-1µg/ml до нивоа дубоке седације, који се прати Модификованом скалом за објективну процену будности /седације;

У обе групе се бележи укупна доза мидазолама, фентанила и пропофола по пацијенту. У МТ групи бележи доза пропофола дата у болусу и титрацијом, док се у ТЦИ групи сваког минута бележи концентрација лека у µg/ml, бележи распон

концентрације пропофола и израчунава средња вредност пропофола примењеног циљано контролисаном инфузијом.

3.5. Снага студије и величина узорка

Обрачун величине узорка је направљен на два независна узорка са подједнаким бројем пацијената у свакој групи (1:1). Вероватноћа типа 1 статистичке грешке (*alfa*) је постављена до 0,05, а моћ студије до 80%. Величина узорка је израчуната из посматране разлике времена отварања ока после циљано контролисане версус мануелно контролисане инфузије пропофола у студији *Passot* и сарадника (4.6 +/- 2.0 минута vs. 6.8 +/- 2.5 минута) (117). Величина узорка је израчуната *G power* софтвером, верзијом 3.0.10 (118), и испоставило се да износи 45 пацијената по групи.

3.6. Статистичка методологија

Резултати добијени истраживањем статистички су обрађени уз адекватан одабир статистичких метода, а у зависности од типа и расподеле података, како би се обезбедио оптималан модел сагледавања утицаја, зависности и разлика између анализираних података добијених у истраживању.

Нумеричке променљиве су описане мерама централне тенденције (средње) и мерама статистичке дисперзије (стандардна девијација). Категоријске варијабле су описане процентима, Студентов Т тест се користи за поређење студијских група после потврде нормалних дистрибуција података у оквиру групе. Пирсонов Хи-квадрат (χ^2) тест се користи за тестирање разлике у категоријским варијаблама међу студијским групама. Разлике се сматрају значајним уколико је вероватноћа нулте хипотезе мања од 0,05.

Сви прорачуни су изведени *SPSS* верзијом 20 (Статистички пакет за социјална прорачунавања - *Statistical Package for the Social Sciences*).

4. РЕЗУЛТАТИ РАДА

4.1. Демографске карактеристике испитаника

У нашем раду анализирали смо 90 пацијената. Од тога 45 пацијената је добило пропофол мануелно интравенском титрацијом (МТ), а код 45 циљано контролисаном инфузијом (ТЦИ). Број пацијената једне и друге групе приказан је у табели број 8.

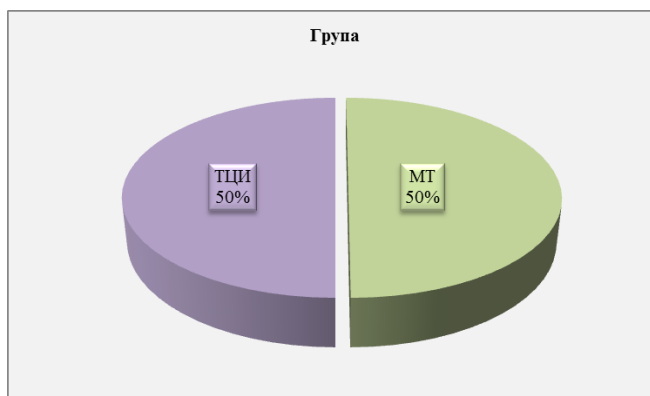
Табела број 8. Број испитаника по групама по методи седације

Група	f	%
МТ	45	50
ТЦИ	45	50
Укупно	90	100

f - фреквенција (број испитаника); % - проценат

Дистрибуција броја испитаника приказана је на графикону број 1.

Графикон број 1. Број испитаника по групама по методи седације



У истраживању је укључен исти број пацијената у обе групе: МТ (45 пацијената) и ТЦИ (45 пацијената).

Учесталост наших болесника добијене укрштањем група по методи седације и полу приказане су у табели број 9.

Табела број 9. Учесталости наших пацијената добијене укрштањем група по методи седације и полу

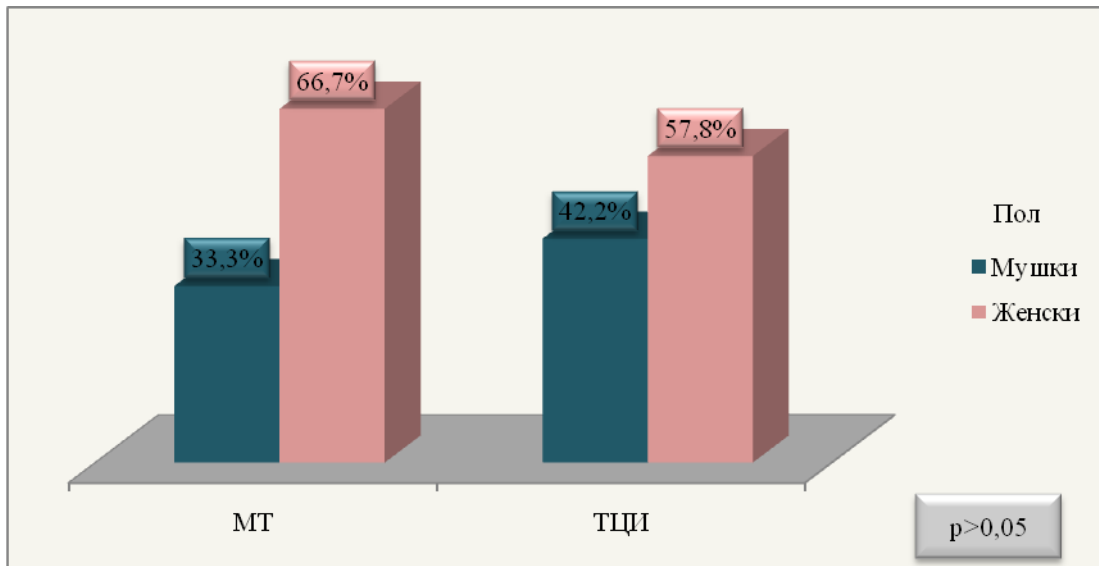
		Пол		Укупно	
		Мушки	Женски		
Група	МТ	f	15	30	45
		%	33,30%	66,70%	100,00%
	ТЦИ	f	19	26	45
		%	42,20%	57,80%	100,00%
Укупно		f	34	56	90
		%	37,80%	62,20%	100,00%

f - фреквенција (број испитаника); % - проценат

$$\chi^2=0,756, df=1, p=0,384$$

Учесталост наших пацијената добијене укрштањем група по методи седације и полу приказана је на графикону број 2.

Графикон број 2. Учесталости наших пацијената добијене укрштањем група по методи седације и полу



Добијени резултати укрштања учесталости наших пацијената према методи седације и полу показују да између посматраних група не постоји статистички значајна разлика ($\chi^2=0,756, df=1, p>0,05$). Статистичка значајност изнад је граничне вредности од 0,05. У групи МТ, укључено је 33,3% мушкараца и 66,7% жена, док је у групи ТЦИ укључено 42,2% мушкараца и 57,8% жена.

Дескриптивни параметри старости наших болесника према методи седације приказани су у табели број 10.

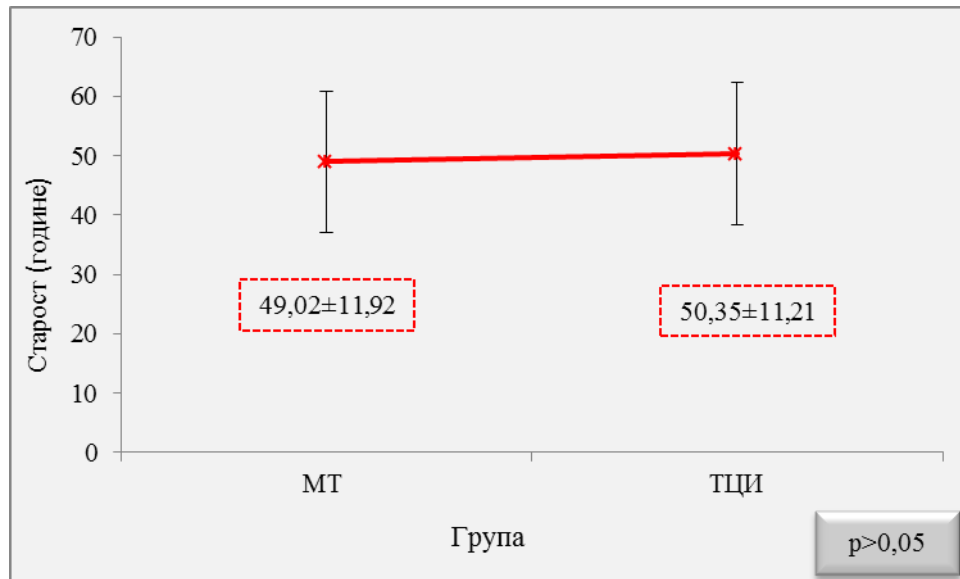
Табела број 10. Дескриптивни параметри старости наших болесника различитих према методи седације

Обележје	Група	N	Аритметичка средина	SD	t	p
Старост (године)	МТ	45	49,02	11,92	0,547	0,586
	ТЦИ	45	50,35	11,21		
	Укупно	90	49,68	11,53		

N - број испитаника; *SD* - стандардна девијација; *t* – *t* тест; *p* - статистичка значајност

Дескриптивни параметри старости наших болесника према методи седације приказани су на графикону број 3.

Графикон број 3. Дескриптивни параметри старости наших болесника према методи седације



Добијени резултати укрштања просечних старости наших пацијената који се разликују према методи седације показују да између посматраних група не постоји статистички значајна разлика ($t=0,547$, $p>0,05$). Просечна старост испитивања у МТ групи је 49 година, док у групи ТЦИ испитаници у просеку имају 50,3 година.

Дескриптивни параметри телесне масе наших болесника према методи седације приказани су у табели број 11.

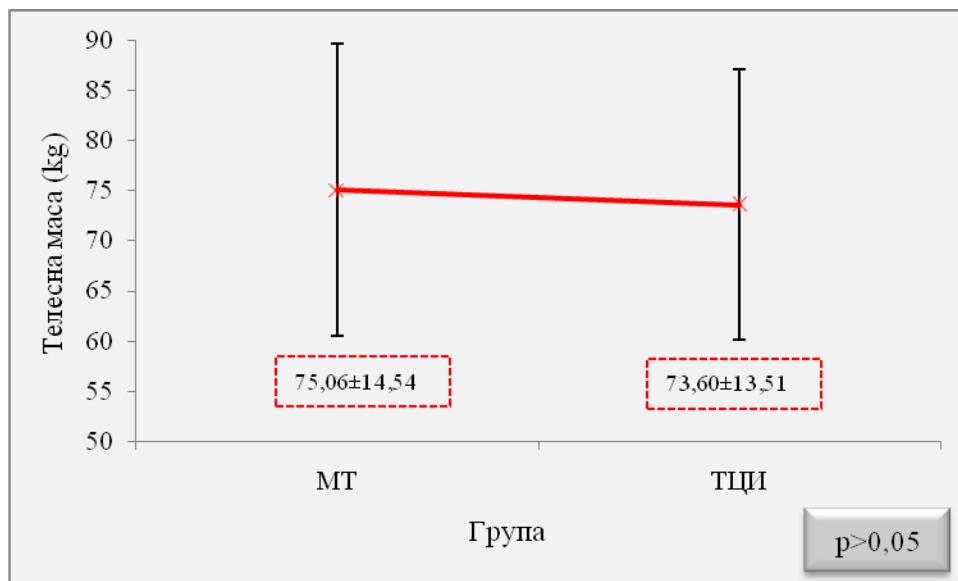
Табела број 11. Дескриптивни параметри телесне масе наших болесника различитих према методи седације

Обележје	Група	N	Аритметичка средина	SD	t	p
Телесна маса (kg)	MT	45	75,06	14,54	0,496	0,621
	ТЦИ	45	73,60	13,51		
	Укупно	90	74,33	13,93		

N - број испитаника; *SD* - стандардна девијација; *t* – *t* тест; *p* - статистичка значајност

Дескриптивни параметри телесне масе наших болесника према методи седације приказани су на графикону број 4.

Графикон број 4. Дескриптивни параметри телесне масе наших болесника према методи седације



Добијени резултати укрштања просечних вредности телесне масе наших пацијената који се разликују према методи седације показују да између посматраних група не постоји статистички значајна разлика ($t=0,496$, $p>0,05$).

Просечна тежина испитаника МТ групе је 75,06 kg, док у ТЦИ групи износи 73,2 kg.

Дескриптивни параметри телесне висине наших болесника према методи седације приказани су у табели број 12.

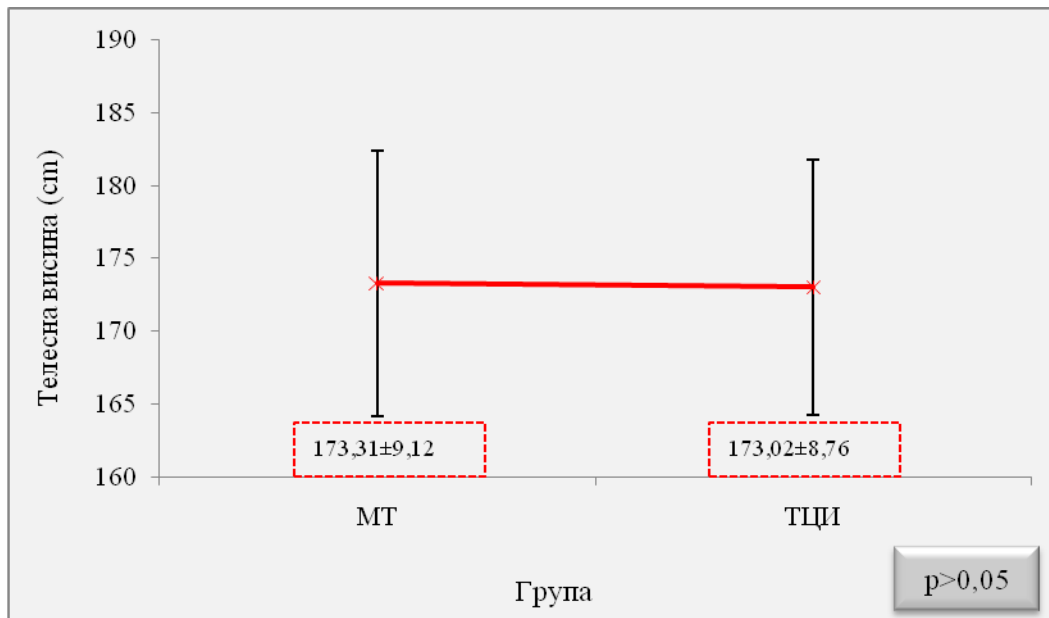
Табела број 12. Дескриптивни параметри телесне висине наших болесника према методи седације

Обележје	Група	N	Аритметичка средина	SD	t	p
Телесна висина (cm)	МТ	45	173,31	9,12	0,153	0,879
	ТЦИ	45	173,02	8,76		
	Укупно	90	173,16	8,90		

N - број испитаника; *SD* - стандардна девијација; *t* - *t* тест; *p* - статистичка значајност

Дескриптивни параметри телесне висине наших болесника према методи седације приказани су на графикону број 5.

Графикон број 5. Дескриптивни параметри телесне висине наших болесника према методи седације



Добијени резултати просечних вредности телесне висине наших пацијената који се разликују према методи седације показују да између посматраних група не постоји статистички значајна разлика ($t=0,153$, $p>0,05$). Просечна висина МТ групе износи $M=173,3$ cm, ТЦИ групе је приближно иста и износи $173,02$ cm.

Дескриптивни параметри индекса телесне тежине (*BMI*) наших болесника према методи седације приказани су у табели број 13.

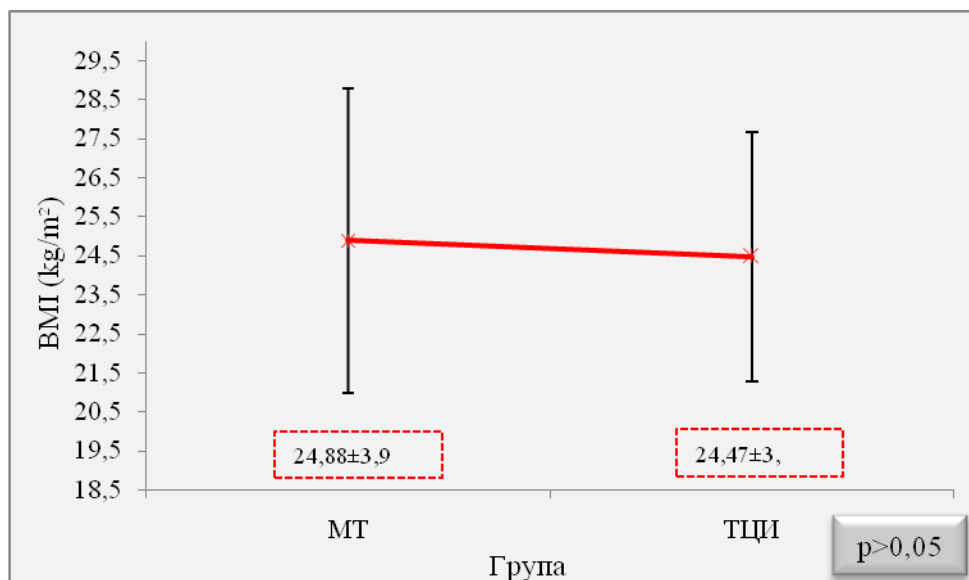
Табела број 13. Дескриптивни параметри индекса телесне тежине наших болесника према методи седације

Обележје	Група	N	Аритметичка средина	SD	t	p
<i>BMI</i>	МТ	45	24,88	3,90	0,54	0,586
	ТЦИ	45	24,47	3,25		
	Укупно	90	24,57	3,84		

N - број испитаника; *SD* - стандардна девијација; *t* – *t* тест; *p* - статистичка значајност

Дескриптивни параметри индекса телесне тежине наших болесника према методи седације приказани су на графикону број 6.

Графикон број 6. Дескриптивни параметри индекса телесне тежине наших болесника према методи седације



Добијени резултати просечних вредности индекса телесне тежине наших пацијената који се разликују према методи седације показују да између посматраних група не постоји статистички значајна разлика ($t=0,54$, $p>0,05$). Просечан *BMI* код MT групе је 24,88, док је код ТЦИ групе 24,47.

Дистрибуција наших пацијената по образовању приказана је у табели број 14.

Табела број 14. Дистрибуција наших пацијената према образовању

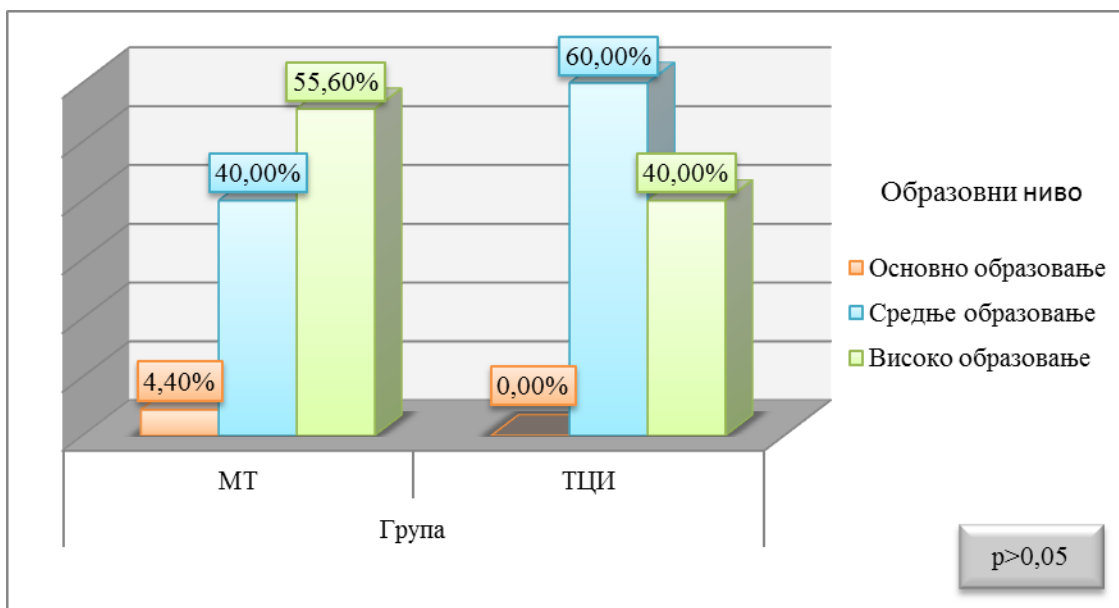
		Образовни ниво			Укупно	
		Основно образовање	Средње образовање	Високо образовање		
Група	MT	f	2	18	25	45
		%	4,40%	40,00%	55,60%	100,00%
Група	ТЦИ	f	0	27	18	45
		%	0,00%	60,00%	40,00%	100,00%
Укупно		f	2	45	43	90
		%	2,20%	50,00%	47,80%	100,00%

f - фреквенција (број испитаника); % - проценат

$$\chi^2=4,94, df=2, p=0,085$$

Дистрибуција наших пацијената по образовању приказана је на графикону број 7.

Графикон број 7. Дистрибуција наших пацијената према образовању



Добијени резултати укрштања учесталости наших пацијената према методи седације и образовања показују да између посматраних група не постоји статистички значајна разлика, тј. статистичка значајност Хи квадрат теста виша је од граничне вредности од 0,05 ($\chi^2=4,94$, $df=2$, $p>0,05$). У МТ групи, 4,4% је оних са основним образовањем, 40% са средњим образовањем и 55,6% са високим образовањем. Када је у питању ТЦИ група, 60% испитаника има средње образовање, док 40% има високо образовање.

Дистрибуција наших пацијената по присуству претходних операција приказана је у табели број 15.

Табела број 15. Дистрибуција наших пацијената по присуству претходних операција

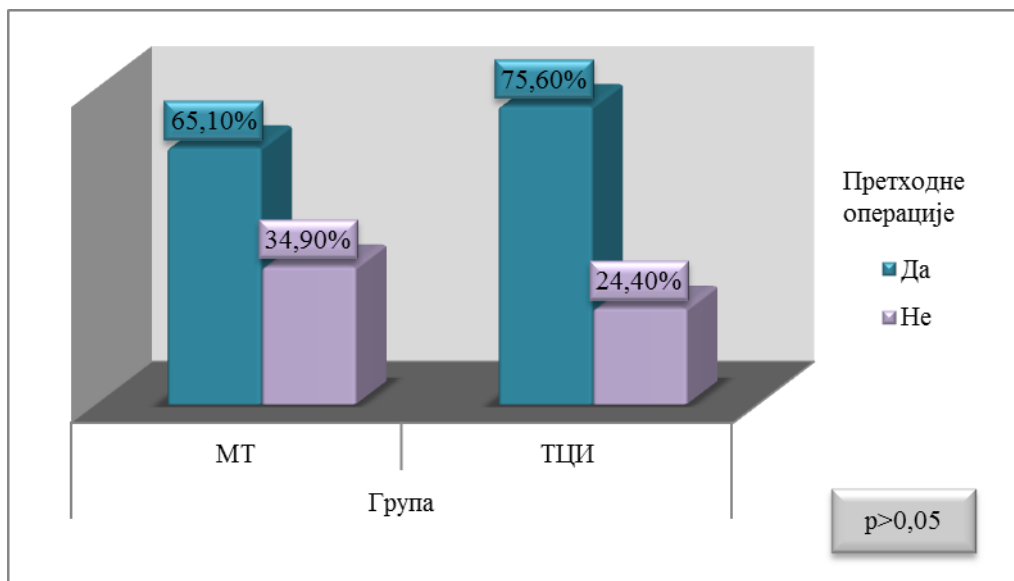
		Претходне операције		Укупно	
		Да	Не		
Група	МТ	f	28	15	43
		%	65,10%	34,90%	100,00%
	ТЦИ	f	34	11	45
		%	75,60%	24,40%	100,00%
Укупно		f	62	26	88
		%	70,50%	29,50%	100,00%

f - фреквенција (број испитаника); % - проценат

$$\chi^2=1,15, df=1, p=0,283$$

Дистрибуција наших пацијената по присуству претходних операција приказана је на графикону број 8.

Графикон број 8. Дистрибуција наших пацијената по присуству претходних операција



Добијени резултати укрштања учесталости наших пацијената према методи седације и учесталости претходних операција показују да између посматраних група не постоји статистички значајна разлика ($\chi^2=1,15, df=1, p>0,05$), тј. оне су се у обе групе појављивале приближно једнако често. Присутност претходних

операција у МТ групи забележено је у 65,1%, док је у ТЦИ групи забележена иста присутност у 75,6%.

Учесталости наших пацијената добијене укрштањем група по методи седације и врсти претходних операција приказане су у табели број 16.

Табела број 16. Учесталости код наших пацијената добијене укрштањем група по методи седације и врсти претходне операције

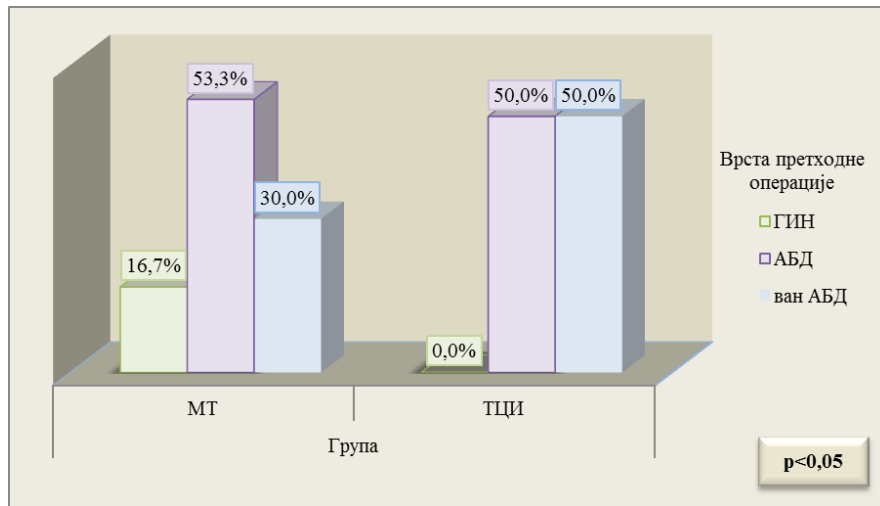
		Врста претходне операције			Укупно	
		ГИН	АБД	ван АБД		
Група	МТ	f	5	16	9	30
		%	16,70%	53,30%	30,00%	100,00%
	ТЦИ	f	0	17	17	34
		%	0,00%	50,00%	50,00%	100,00%
Укупно		f	5	33	26	64
		%	7,80%	51,60%	40,60%	100,00%

f - фреквенција (број испитаника); % - проценат

$$\chi^2=7,27, df=2, p=0,026$$

Учесталости наших пацијената добијене укрштањем група по методи седације и врсти претходних операција приказане су на графикону број 9.

Графикон број 9. Учесталости код наших пацијената добијене укрштањем група по методи седације и врсти претходне операције



Добијени резултати укрштања учесталости наших пацијената по методи седације и врсти претходне операције показује да између посматраних група постоји статистички значајна разлика ($\chi^2=7,27$, $df=2$, $p<0,05$) и она је последица већег броја гинеколошких (16,7%), а мањег броја ван абдоминалних операција (30%) у МТ групи у односу на ТЦИ групу у оквиру које нити један пацијент није имао гинеколошку, али је 50% пацијената имало ван абдоминалне операције.

Учесталости код наших пацијената добијене укрштањем група по методи седације и присуству алергије приказане су у табели број 17.

Табела број 17. Учесталости код наших пацијената добијене укрштањем група по методи седације и присуству алергије

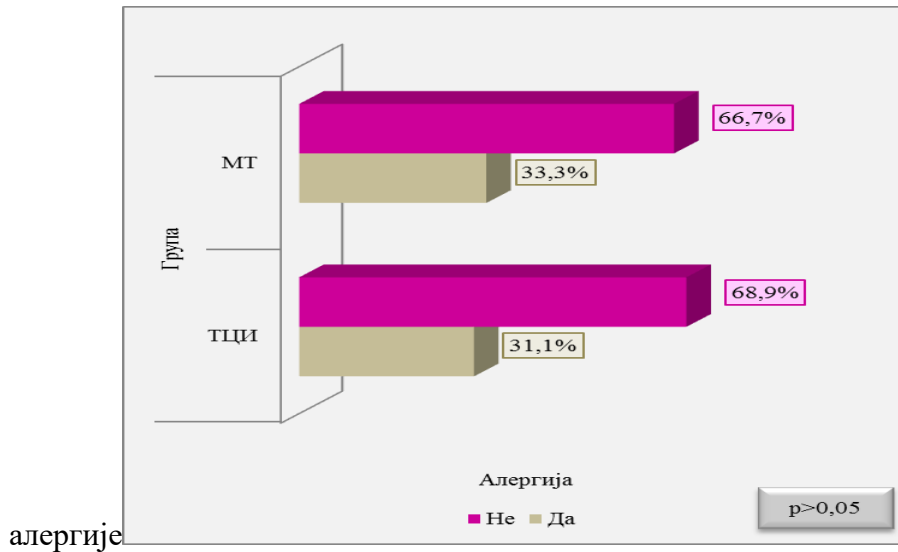
		Алергија		Укупно	
		Да	Не		
Група	МТ	f	15	30	45
		%	33,30%	66,70%	100,00%
Група	ТЦИ	f	14	31	45
		%	31,10%	68,90%	100,00%
Укупно		f	29	61	90
		%	32,20%	67,80%	100,00%

f - фреквенција (број испитаника); % - проценат

$$\chi^2=0,051, df=1, p=0,822$$

Учесталости код наших пацијената добијене укрштањем група по методи седације и присуству алергије приказане су на графикону број 10.

Графикон број 10. Учесталости код наших пацијената добијене укрштањем група по методи седације и присуству алергије



Добијени резултати укрштања учесталости наших пацијената према методи седације и присуству алергије показују да између посматраних група не постоји статистички значајна разлика ($\chi^2=0,051$, $df=1$, $p>0,05$). У МТ групи њих 33,3% има присутну алерију, док у ТЦИ групи алергија је присутна код 31,1% пацијената.

Дистрибуција наших болесника по врсти присутне алергије приказана је у табели број 18.

Табела број 18. Дистрибуција наших болесника по врсти присутне алергије

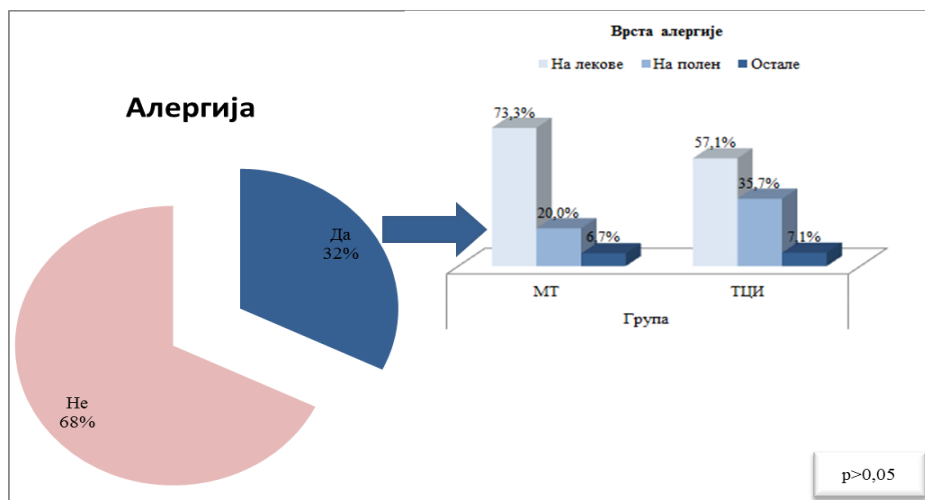
		Врста алергије			Укупно	
		На лекове	На полен	Остале		
Група	МТ	f	11	3	1	15
		%	73,30%	20,00%	6,70%	100,00%
Група	ТЦИ	f	8	5	1	14
		%	57,10%	35,70%	7,10%	100,00%
Укупно		f	19	8	2	29
		%	65,50%	27,60%	6,90%	100,00%

f - фреквенција (број испитаника); % - проценат

$$\chi^2=0,940, df=2, p=0,625$$

Дистрибуција наших болесника по врсти присутне алергије приказана је на графикону број 11.

Графикон број 11. Дистрибуција наших болесника по врсти присутне алергије



Добијени резултати укрштања учесталости наших пацијената према методи седације и присуства појединих типова алергије показују да између посматраних група не постоји статистички значајна разлика ($\chi^2=0,940$, $df=2$, $p>0,05$). Наиме, највећи проценат у обе групе алергичан је на лекове (у МТ групи 73,3%, а у ТЦИ групи 57,1%). На полен је у МТ групи алергично 20%, а у ТЦИ групи 35,73%, док је на остале алергене алергично у МТ групи 6,7% испитаника, а у ТЦИ 7,1%.

Учесталости код наших пацијената добијене укрштањем група по методи седације и индикацијама за колоноскопију приказане су у табели број 19.

Табела број 19. Учесталости код наших пацијената добијене укрштањем група по методи седације и индикацијама за колоноскопију

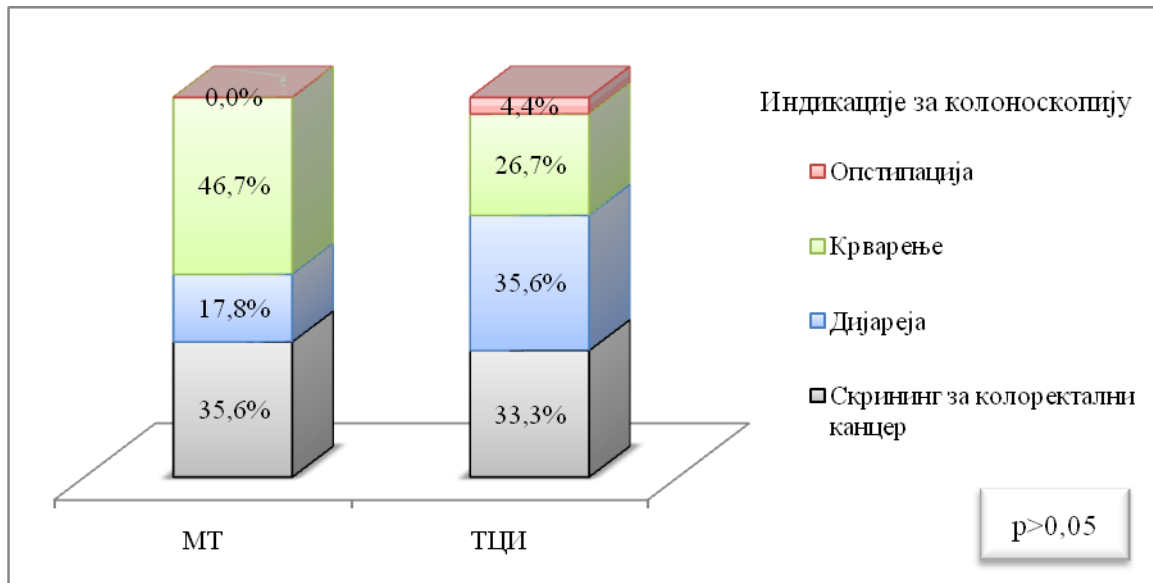
		Индикације за колоноскопију				Укупно	
		Скрининг за колоректални канцер	Дијареја	Крварење	Опстипација		
Група	МТ	f	16	8	21	0	45
		%	35,60%	17,80%	46,70%	0,00%	100,00%
Група	ТЦИ	f	15	16	12	2	45
		%	33,30%	35,60%	26,70%	4,40%	100,00%
Укупно		f	31	24	33	2	90
		%	34,40%	26,70%	36,70%	2,20%	100,00%

f - фреквенција (број испитаника); % - проценат

$$\chi^2=7,15, df=3, p=0,067$$

Учесталости код наших пацијената добијене укрштањем група по методи седације и индикацијама за колоноскопију приказане су на графикону број 12.

Графикон број 12. Учесталости код наших пацијената добијене укрштањем група по методи седације и индикацијама за колоноскопију



Добијени резултати укрштања учесталости наших пацијената по методи седације и индикацијама за колоноскопију показују да између група не постоји статистички значајна разлика ($\chi^2=7,15, df=3, p>0,05$), а она је последица приближно

једнаког броја свих индикација у обе групе. Наиме, скрининг за колоректални канцер рађен је код 35,6% испитаника из МТ групе и код 33,3% код ТЦИ групе. Дијареја је била присутна код 17,8% пацијената МТ и код нешто већег процента пацијената ТЦИ групе (35,6%). Крварење је нешто учесталије код пацијената МТ групе (46,7%), док је ова индикација присутна код 26,7% пацијената ТЦИ групе. Опстипација је присутна код 4,4% пацијената код ТЦИ групе, док није забележена код пацијената МТ групе. Ове разлике у заступљености индикација код пацијената у две посматране групе нису довољно велике да би прескочиле статистичку значајност, те закључујемо да су две посматране групе сличне према учесталости индикација за колоноскопију.

Учесталости код наших пацијената добијене укрштањем група по методи седације и присутности пратеће болести приказане су у табели број 20.

Табела број 20. Учесталости код наших пацијената добијене укрштањем група по методи седације и присутности пратеће болести.

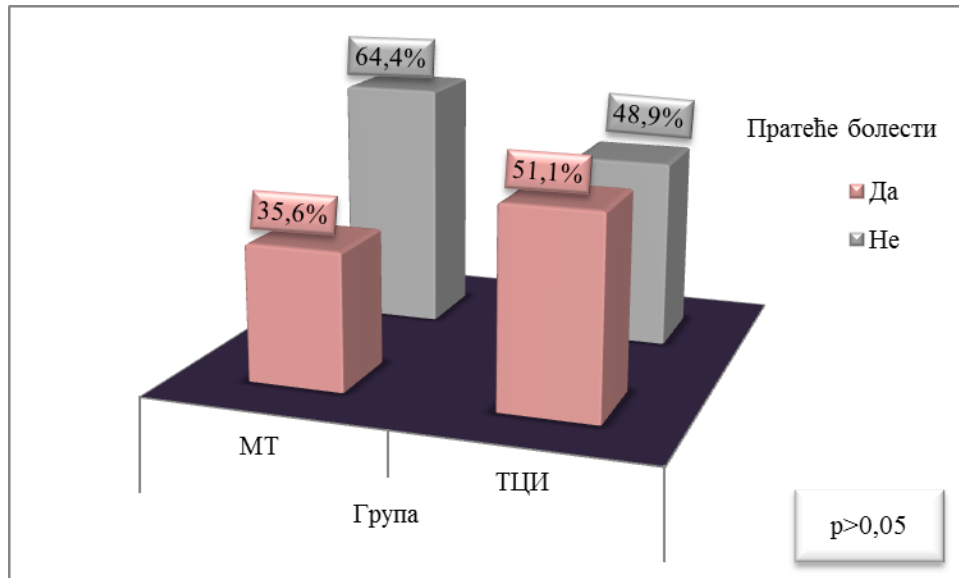
		Пратеће болести		Укупно	
		Да	Не		
Група	МТ	f	16	29	45
		%	35,60%	64,40%	100,00%
	ТЦИ	f	23	22	45
		%	51,10%	48,90%	100,00%
Укупно		f	39	51	90
		%	43,30%	56,70%	100,00%

f - фреквенција (број испитаника); % - проценат

$$\chi^2=2,21, df=1, p=0,136$$

Учесталости код наших пацијената добијене укрштањем група по методи седације и присутности пратеће болести приказане су на графикону број 13.

Графикон број 13. Учесталости код наших пацијената добијене укрштањем група по методи седације и присутности пратеће болести.



Добијени резултати укрштања учесталости наших пацијената по методи седације и присуству пратећих болести показују да између група не постоји статистички значајна разлика ($\chi^2=2,21$, $df=1$, $p>0,05$). Проенти показују следеће: у MT групи њих 35,6% има пратеће болести, док их у 64,4% нема. У ТЦИ групи, 51,1% има пратеће болести, док их 48,9% нема. Како статистичка значајност Хи квадрат теста није прешла граничну вредност од 0,05, закључујемо да је учесталост пратећих болести код две посматране групе слична.

Учесталости код наших пацијената добијене укрштањем група по методи седације и врсти пратеће болести приказане су у табели број 21.

Табела број 21. Учесталости код наших пацијената добијене укрштањем група по методи седације и врсти пратеће болести

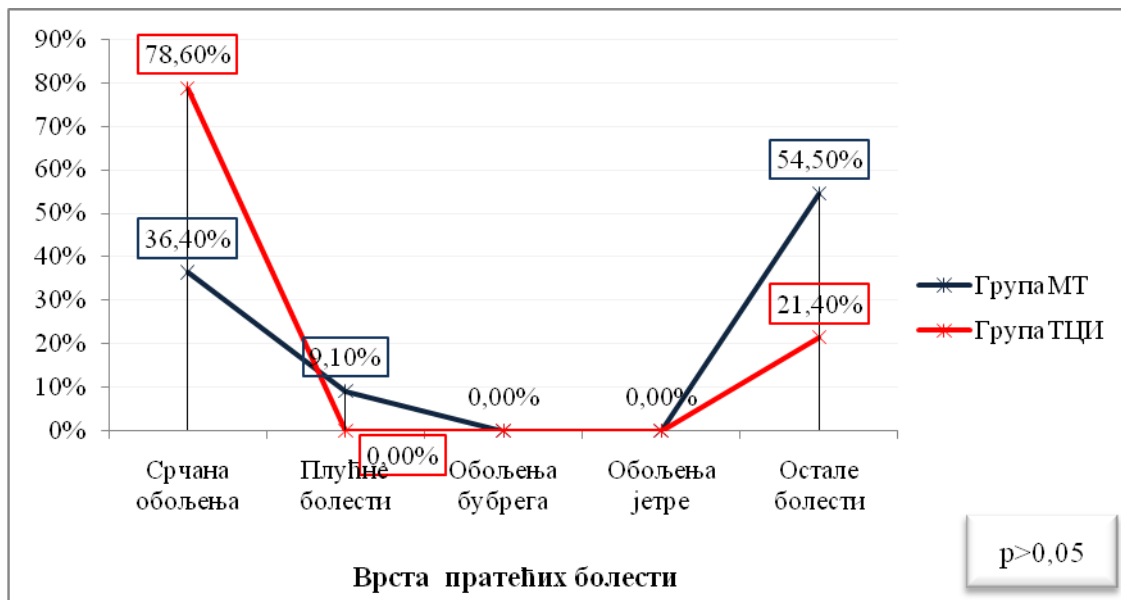
Група		Врсте пратећих болести					Укупно
		Обољења срца	Обољења плућа	Обољења бубрега	Обољења јетре	Остале болести	
МТ	f	4	1	0	0	6	11
	%	36,40%	9,10%	0,00%	0,00%	54,50%	100,00%
ТЦИ	f	11	0	0	0	3	14
	%	78,60%	0,00%	0,00%	0,00%	21,40%	100,00%
Укупно	f	15	1	0	0	9	25
	%	60,00%	4,00%	0,00%	0,00%	36,00%	100,00%

f - фреквенција (број испитаника); % - проценат

$$\chi^2=4,97, df=2, p=0,083$$

Учесталости код наших пацијената добијене укрштањем група по методи седације и врсти пратеће болести приказане су на графикону број 14.

Графикон број 14. Учесталости код наших пацијената добијене укрштањем група по методи седације и врсти пратеће болести



Добијени резултати укрштања учесталости наших пацијената по методи седације и врсти пратећих болести показују да између група не постоји статистички значајна разлика ($\chi^2=4,97, df=2, p>0,05$) и она је последица приближно једнаког броја свих врста пратећих болести код обе групе пацијената. Ипак, треба

рећи да у МТ групи 54,5% пацијената има неку од пратећих болести која није издвојена као посебна, док од наведених пратећих болести највећи број пацијената МТ групе има срчана обољења (36,4%). Процент испитаника са срчаним обољењима у ТЦИ групи је виши и износи 78,6%.

Учесталости код наших пацијената добијене укрштањем група по методи седације и навике конзумације дувана приказане су у табели број 15.

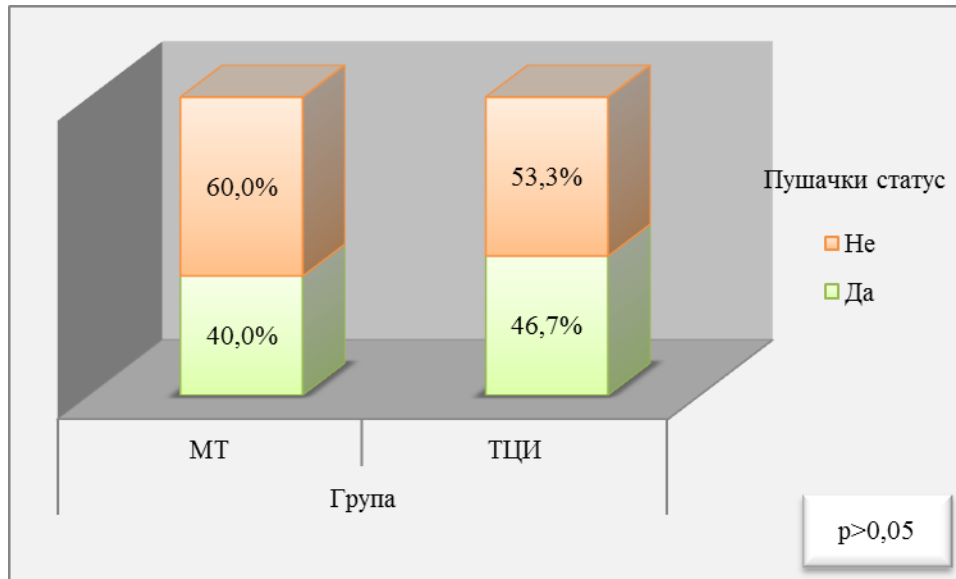
Табела број 15. Учесталости код наших пацијената добијене укрштањем група по методи седације и навике конзумације дувана

		Конзумирање дувана			Укупно
		Да	Не		
Група	МТ	f	18	27	45
		%	40,00%	60,00%	100,00%
	ТЦИ	f	21	24	45
		%	46,70%	53,30%	100,00%
Укупно		f	39	51	90
		%	43,30%	56,70%	100,00%

f - фреквенција (број испитаника); % - проценат
 $\chi^2=0,407$, $df=1$, $p=0,523$

Учесталости код наших пацијената добијене укрштањем група по методи седације и навике конзумације дувана приказане су на графикону број 15.

Графикон број 15. Учесталости код наших пацијената добијене укрштањем група по методи седације и навике конзумације дувана



Добијени резултати укрштања учесталости наших пацијената по методи седације и појави навике конзумирања дувана показују да између група не постоји статистички значајна разлика ($\chi^2=0,407$, $df=1$, $p>0,05$). Наиме, у МТ групи конзумира дуван 40% испитаника, док у ТЦИ дуван конзумира 46,7% испитаника.

Учесталости код наших пацијената добијене укрштањем група по методи седације и навике конзумације алкохола приказане су у табели број 23.

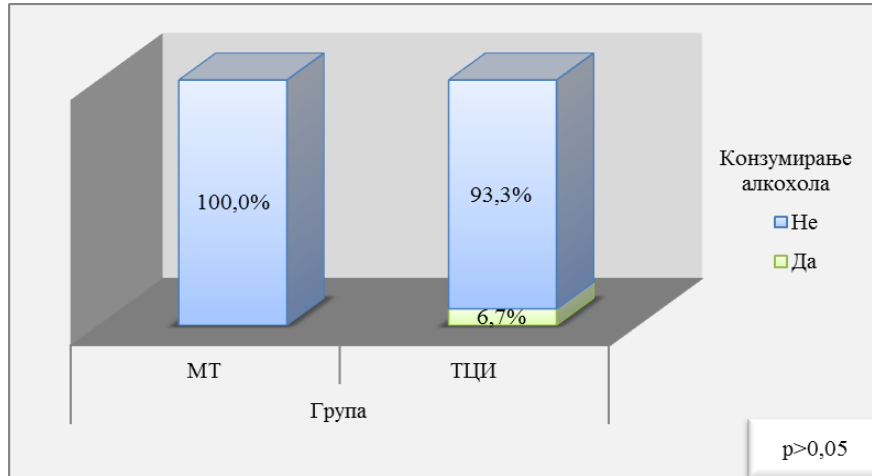
Табела број 23. Учесталости код наших пацијената добијене укрштањем група по методи седације и навике конзумације алкохола

		Конзумирање алкохола		Укупно
		Да	Не	
Група	МТ	f	0	45
		%	0,00%	100,00%
	ТЦИ	f	3	42
		%	6,70%	93,30%
Укупно		f	3	87
		%	3,30%	96,70%

f - фреквенција (број испитаника); % - проценат
 $\chi^2=3,10$, $df=1$, $p=0,078$

Учесталости код наших пацијената добијене укрштањем група по методи седације и навике конзумације алкохола приказане су у графикону број 16.

Графикон број 16. Учесталости код наших пацијената добијене укрштањем група по методи седације и навике конзумације алкохола



Добијени резултати укрштања учесталости наших пацијената по методи седације и појави навике редовног конзумирања алкохола показују да између група не постоји статистички значајна разлика ($\chi^2=3,10$, $df=1$, $p>0,05$). Из MT групе 100% испитаника не конзумира алкохол, а у ТЦИ групи 93,3% такође не конзумира алкохол. Само 6,7% испитаника ТЦИ групе конзумира алкохол. Дакле, већина пацијената не конзумира алкохол

Учесталости код наших пацијената добијене укрштањем група по методи седације и ASA класификацији приказане су у табели број 24.

Табела број 24. Учесталости код наших пацијената добијене укрштањем група по методи седације и ASA класификацији

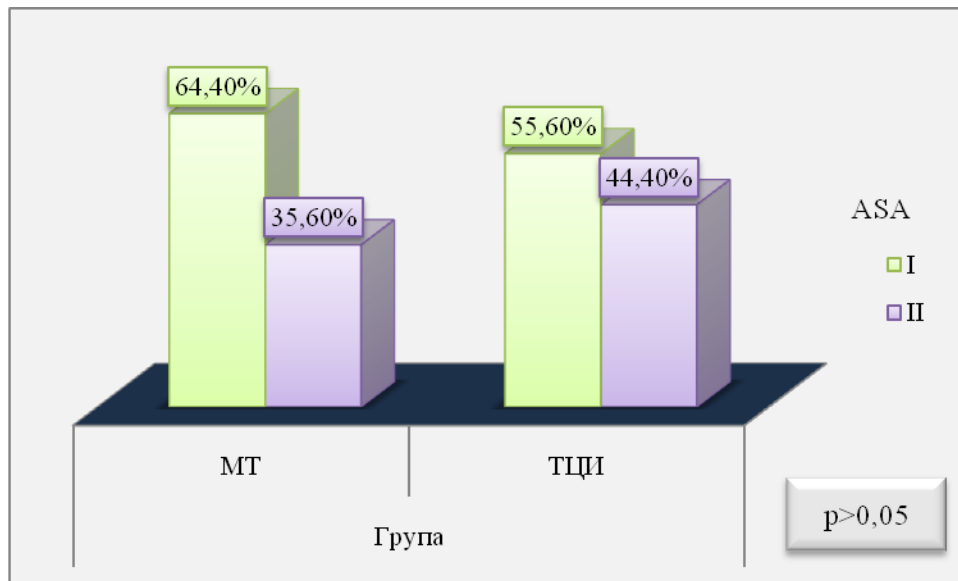
		ASA		Укупно	
		I	II		
Група	MT	f	29	16	45
		%	64,40%	35,60%	100,00%
	ТЦИ	f	25	20	45
		%	55,6%	44,4%	100%

	%	55,60%	44,40%	100,00%
Укупно	f	54	36	90
	%	60,00%	40,00%	100,00%

f - фреквенција (број испитаника); % - проценат
 $\chi^2=0,741$, $df=1$, $p=0,389$

Учесталости код наших пацијената добијене укрштањем група по методи седације и *ASA* класификацији приказане су на графикону број 17.

Графикон број 17. Учесталости код наших пацијената добијене укрштањем група по методи седације и *ASA* класификацији .



Добијени резултати укрштања учесталости наших пацијената по методи седације и *ASA* класификацији показују да између група не постоји статистички значајна разлика ($\chi^2=0,741$, $df=1$, $p>0,05$), а она је последица приближно једнаког броја болесника у обе анализиране групе. Већина испитаника из обе групе припадају првој групи *ASA* класификације (64,4% пацијената MT и 55,6% пацијената ТЦИ групе).

Учесталости код наших пацијената добијене укрштањем група по методи седације и претходним колоноскопијама приказане су у табели број 25.

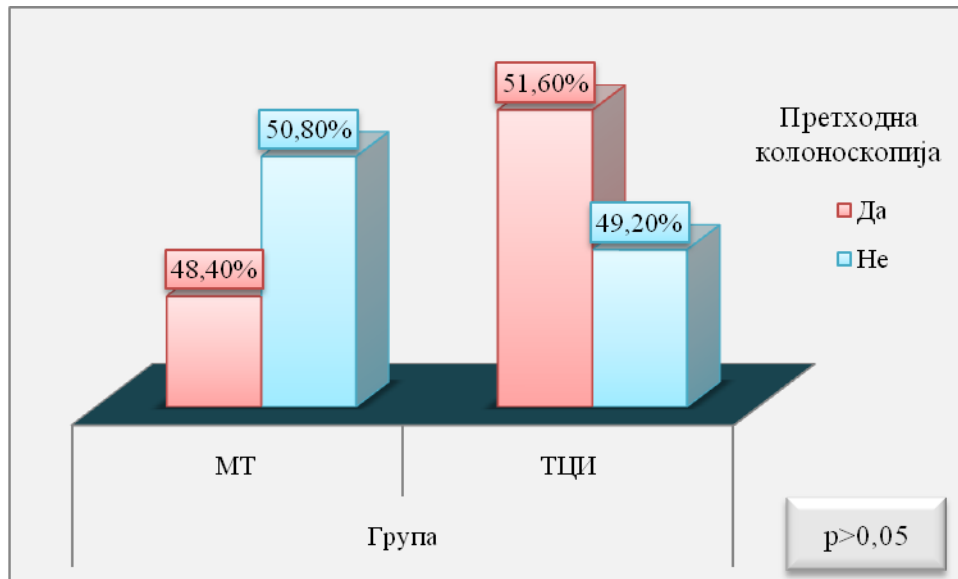
Табела број 25. Учесталости код наших пацијената добијене укрштањем група по методи седације и претходним колоноскопијама

		Претходна колоноскопија		Укупно	
		Да	Не		
Група	МТ	f	15	30	45
		%	48,40%	50,80%	50,00%
	ТЦИ	f	16	29	45
		%	51,60%	49,20%	50,00%
Укупно		f	31	59	90
		%	100,00%	100,00%	100,00%

f - фреквенција (број испитаника); % - проценат
 $\chi^2=0,049$, $df=1$, $p=0,824$

Учесталости код наших пацијената добијене укрштањем група по методи седације и претходним колоноскопијама приказане су на графикону број 18.

Графикон број 18. Учесталости код наших пацијената добијене укрштањем група по методи седације и претходним колоноскопијама



Добијени резултати укрштања учесталости наших пацијената по методи седације и претходној колоноскопији показују да између група не постоји статистички значајна разлика ($\chi^2=0,049$, $df=1$, $p>0,05$), а она је последица

приближно једнаког броја пацијената са и без претходне колоноскопије у обе анализиране групе.

Учесталости код наших пацијената добијене укрштањем група по методи седације и претходним интравенским седацијама приказане су у табели број 26.

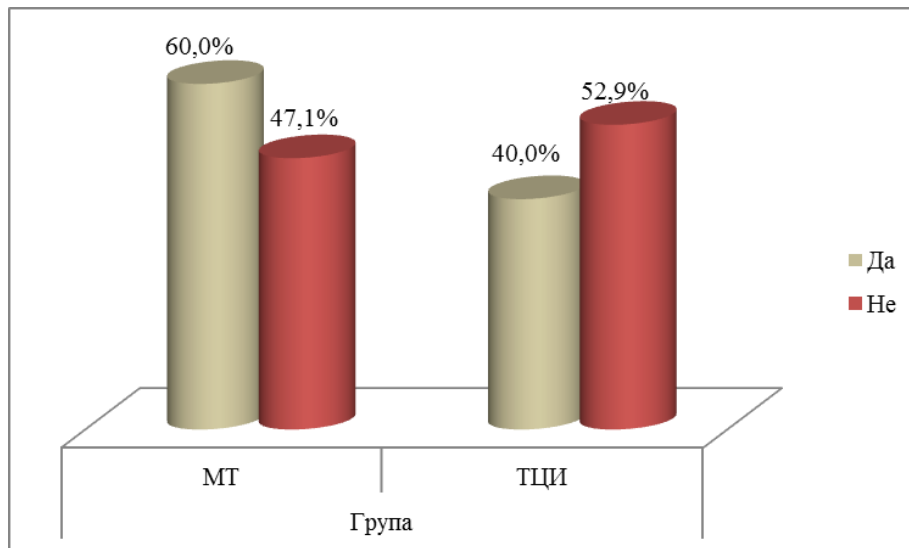
Табела број 26. Учесталости код наших пацијената добијене укрштањем група по методи седације и претходним интравенским седацијама

		Претходна седација		Укупно	
		Да	Не		
Група	МТ	f	12	33	45
		%	60,00%	47,10%	50,00%
	ТЦИ	f	8	37	45
		%	40,00%	52,90%	50,00%
Укупно		f	20	70	90
		%	100,00%	100,00%	100,00%

f - фреквенција (број испитаника); % - проценат
 $\chi^2=1,02, df=1, p=0,310$

Учесталости код наших пацијената добијене укрштањем група по методи седације и претходним интравенским седацијама приказане су на графикону број 19.

Графикон број 19. Учесталости код наших пацијената добијене укрштањем група по методи седације и претходним интравенским седацијама.



Добијени резултати укрштања учесталости наших пацијената по методи седације и претходној седацији показују да између група не постоји статистички значајна разлика ($\chi^2=1,02$, $df=1$, $p>0,05$), а она је последица приближно једнаког броја пацијената са и без претходне седације у обе анализиране групе.

4.2. Хемодинамски и респираторни параметри

4.2.1. Пре колоноскопије

Дескриптивни параметри клиничких карактеристика пре седације код наших пацијената у односу на посматрану групу приказане су у табели број 27.

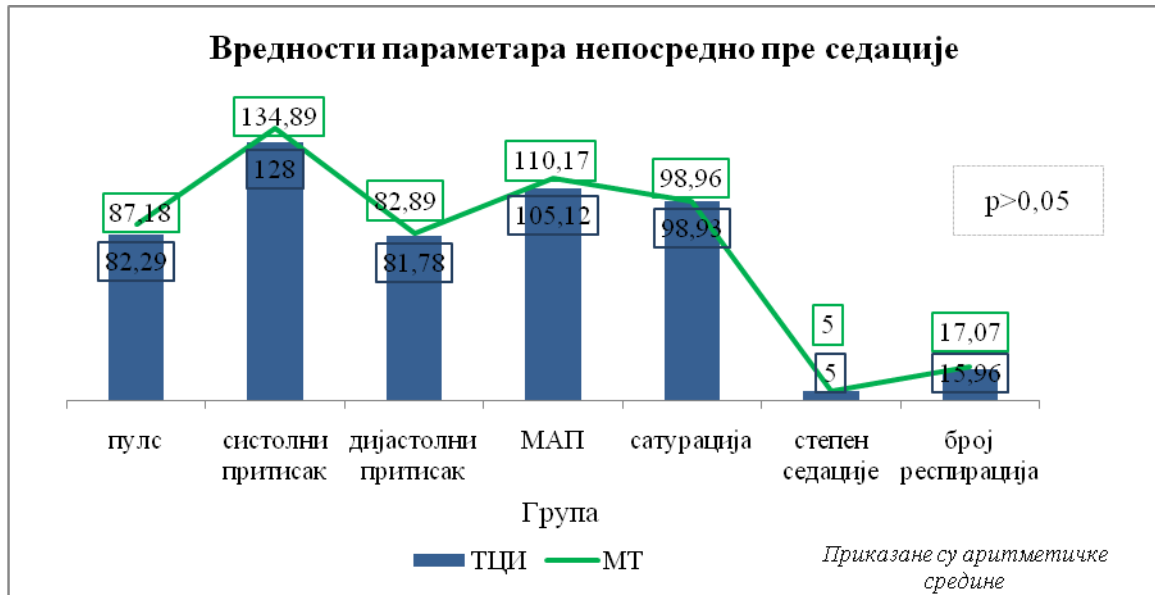
Табела број 20. Дескриптивни параметри клиничких карактеристика пре седације код наших пацијената у односу на посматрану групу

Обележја	Група	N	Аритметичка средина	SD	t	p
пулс-непосредно пре седације	MT	45	87,18	17,16	1,44	0,154
	ТЦИ	45	82,29	15,04		
систолни притисак-непосредно пре седације	MT	45	134,89	18,26	1,88	0,063
	ТЦИ	45	128,00	16,39		
дијастолни притисак-непосредно пре седације	MT	45	82,89	9,91	0,61	0,544
	ТЦИ	45	81,78	7,16		
МАП-непосредно пре седације	MT	45	110,17	13,61	1,94	0,056
	ТЦИ	45	105,12	10,93		
сатурација-непосредно пре седације	MT	45	98,96	1,41	0,07	0,947
	ТЦИ	45	98,93	1,75		
степен седације-непосредно пре седације	MT	45	5,00	0,00	/	/
	ТЦИ	45	5,00	0,00		
број респирација-непосредно пре седације	MT	45	17,07	2,91	1,77	0,081
	ТЦИ	45	15,96	3,06		

N - број испитаника; *SD* - стандардна девијација; *t* - *t* тест; *p* - статистичка значајност

Дескриптивни параметри клиничких карактеристика пре седације код наших пацијената у односу на посматрану групу приказане су на графикону број 20.

Графикон број 20. Дескриптивни параметри клиничких карактеристика пре седације код наших пацијената у односу на посматрану групу



Добијени резултати показују да не постоји статистички значајна разлика у просечним вредностима свих параметара који су регистровани у обе групе пацијената пре колоноскопије (пулс, средњи артеријски притисак, сатурација, степен седације и број респирација). Две анализиране групе поређене су т тестом за велике независне узорке на мереним параметрима.

Просечна вредност пулса није статистички значајно различита ($t=1,44$, $p>0,05$), међу две посматране групе (МТ - 87,17; ТЦИ - 82,29). Измерен систолни притисак је такође без статистички значајних разлика међу групама ($t=1,88$, $p>0,05$), те је просек за МТ групу 134,8, а за ТЦИ групу 128. Просек измереног дијастолног притиска у МТ групи износи 82,8, док је просек у ТЦИ групи 81,7, без статистички значајних разлика међу групама ($t=0,61$, $p>0,05$). Нема статистички значајне разлике ни на вредности МАП-а међу групама ($t=1,94$, $p>0,05$) и за МТ групу износи 110,1, а за ТЦИ групу просечна вредност МАП-а износи 105,1. Просечна вредност сатурације у обе групе је слична ($t=0,07$, $p>0,05$) и за МТ групу износи 98,96, док је за ТЦИ групу 98,93. Степен седације код обе анализиране групе је исти и износи 5. Број респирација је без статистички значајних разлика у

две анализиране групе ($t=1,77$, $p>0,05$). Просечан број респирација у МТ групи износи 17,07, док је овај просек у ТЦИ групи 15,96.

Дескриптивни параметри клиничких карактеристика непосредно пре колоноскопије код наших пацијената у односу на посматрану групу приказане су у табели број 21.

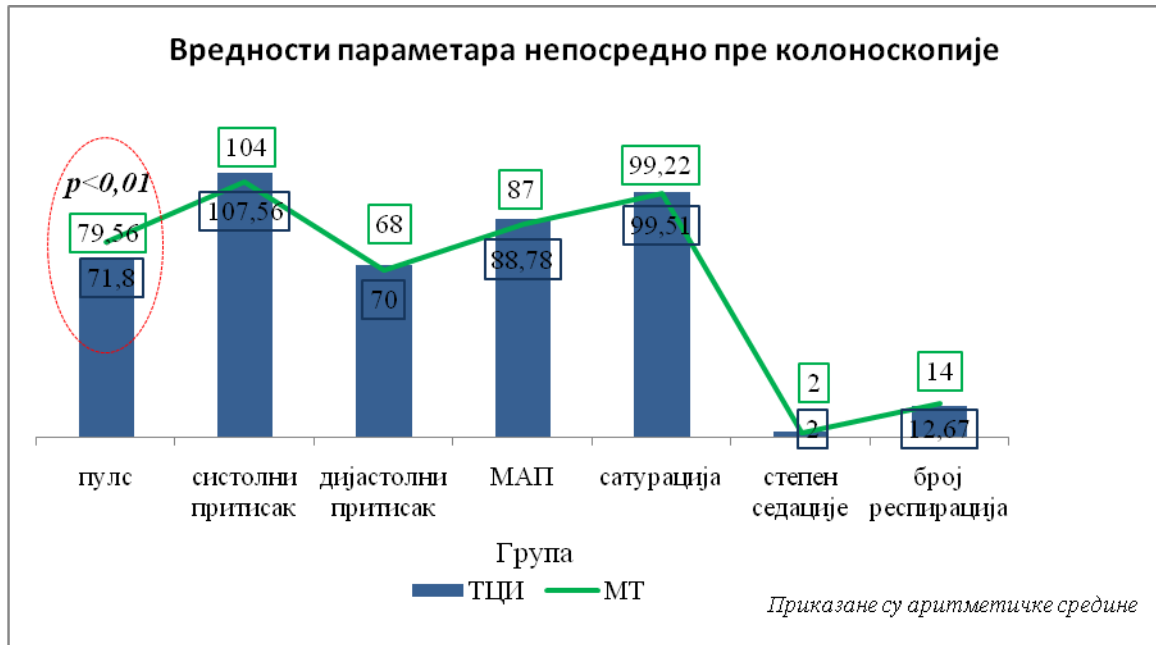
Табела број 21. Дескриптивни параметри клиничких карактеристика непосредно пре колоноскопије код наших пацијената у односу на посматрану групу.

Обележја	Група	N	Аритметичка средина	SD	t	p
пулс-непосредно пре колоноскопије	МТ	45	79,56	11,17	3,376	0,001
	ТЦИ	45	71,80	10,61		
систолни притисак-непосредно пре колоноскопије	МТ	45	104,00	12,09	-1,644	0,104
	ТЦИ	45	107,56	8,02		
дијастолни притисак-непосредно пре колоноскопије	МТ	45	68,00	8,62	-1,124	0,264
	ТЦИ	45	70,00	8,26		
МАП-непосредно пре колоноскопије	МТ	45	87,00	9,32	-0,987	0,327
	ТЦИ	45	88,78	7,70		
сатурација-непосредно пре колоноскопије	МТ	45	99,22	1,38	-1,254	0,213
	ТЦИ	45	99,51	0,69		
степен седације-непосредно пре колоноскопије	МТ	45	2,00	0,00	/	/
	ТЦИ	45	2,00	0,00		
број респирација-непосредно пре колоноскопије	МТ	45	14,00	3,81	1,891	0,062
	ТЦИ	45	12,67	2,80		

N - број испитаника; *SD* - стандардна девијација; *t* - *t* тест; *p* - статистичка значајност

Дескриптивни параметри клиничких карактеристика непосредно пре колоноскопије код наших пацијената у односу на посматрану групу приказане су на графикону број 21.

Графикон број 21. Дескриптивни параметри клиничких карактеристика непосредно пре колоноскопије код наших пацијената у односу на посматрану групу.



Мерене су вредности параметара: пулс, средњи артеријски притисак, сатурација, степен седације и број респирација непосредно пре колоноскопске процедуре. Две анализиране групе поређене су т тестом за велике независне узорке на мереним параметрима.

Добијени резултати показују да постоји статистички значајна разлика у просечним вредностима пулса непосредно пре колоноскопије ($t=3,37$, $p=0,001$). Просечан пулс код МТ групе је већи и зноси 79,5, док је код ТЦИ групе нижи и износи 71,8. На осталим параметрима разлике не постоје.

Измерен систолни притисак је без статистички значајних разлика међу групама ($t=1,64$, $p>0,05$), просек за МТ групу износи 104,0, а за ТЦИ групу 107,5. Просек измереног дијастолног притиска у МТ групи износи 68,0, док је просек у ТЦИ групи 70,0, без статистички значајних разлика међу групама ($t=1,12$, $p>0,05$). Нема статистички значајне разлике ни на вредности МАП-а међу групама ($t=0,98$, $p>0,05$) и за МТ групу износи 87,0, а за ТЦИ групу просечна вредност МАП-а износи 88,7. Просечна вредност сатурације у обе групе је слична ($t=-1,25$, $p>0,05$) и за МТ групу износи 99,2, док је за ТЦИ групу просечна вредност сатурације 99,5. Степен седације код обе анализиране групе је исти и износи 2. Број респирација је без статистички значајних разлика у две анализиране групе ($t=1,89$, $p>0,05$).

Просечан број респирација у МТ групи износи 14,0, док је овај просек у ТЦИ групи 12,6.

4.2.2. Током колоноскопије

Дескриптивни параметри клиничких карактеристика после 5 минута од почетка колоноскопије код наших болесника у односу на посматрану групу приказане су у табели број 29.

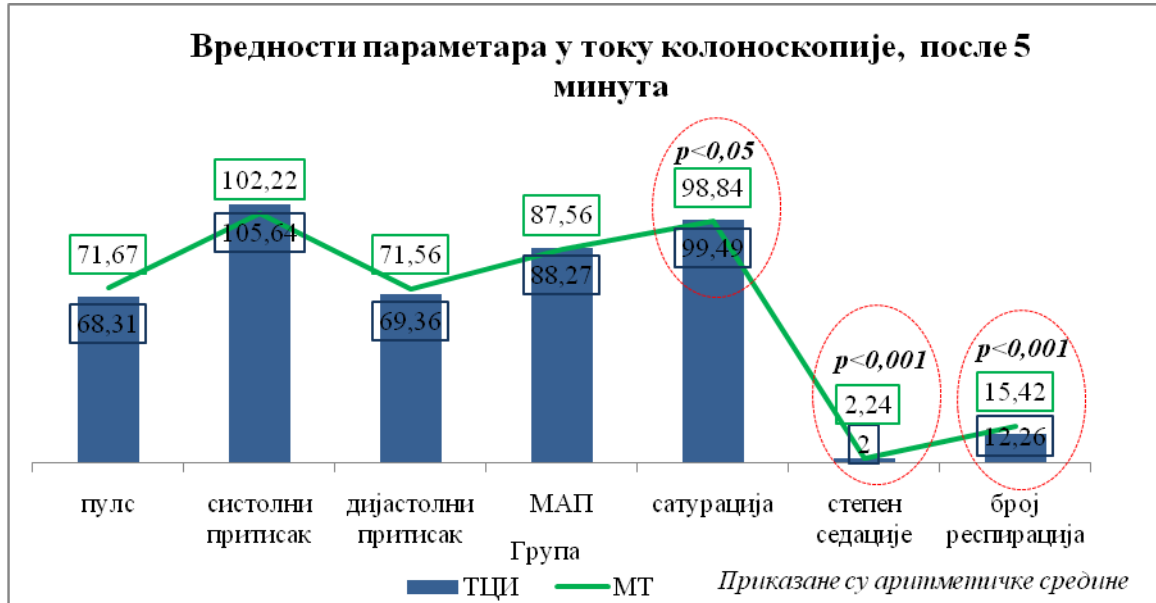
Табела број 29. Дескриптивни параметри клиничких карактеристика после 5 минута од почетка колоноскопије код наших болесника у односу на посматрану групу

Обележја	Група	N	Аритметичка средина	SD	t	p
пулс-у току колоноскопије после 5 мин	МТ	45	71,67	10,83	1,468	0,146
	ТЦИ	39	68,31	10,01		
систолни притисак-у току колоноскопије после 5 мин	МТ	45	102,22	12,18	-1,434	0,155
	ТЦИ	39	105,64	9,19		
дијастолни притисак-у току колоноскопије после 5 мин	МТ	45	71,56	8,78	1,145	0,255
	ТЦИ	39	69,36	8,75		
МАП-у току колоноскопије после 5 мин	МТ	45	87,56	9,73	-0,361	0,719
	ТЦИ	39	88,27	8,17		
сатурација-у току колоноскопије после 5 мин	МТ	45	98,84	1,68	-2,175	0,033
	ТЦИ	39	99,49	0,82		
степен седације-у току колоноскопије после 5 мин	МТ	45	2,24	0,43	3,510	0,001
	ТЦИ	39	2,00	0,00		
број респирација-у току колоноскопије после 5 мин	МТ	45	15,42	4,06	4,068	0,000
	ТЦИ	38	12,26	2,76		

N - број испитаника; *SD* - стандардна девијација; *t* – *t* тест; *p* - статистичка значајност

Дескриптивни параметри клиничких карактеристика после 5 минута од почетка колоноскопије код наших болесника у односу на посматрану групу приказане су на графикону број 22.

Графикон број 22. Дескриптивни параметри клиничких карактеристика после 5 минута од почетка колоноскопије код наших болесника у односу на посматрану групу



Мерене су вредности параметара: пулс, средњи артеријски притисак, сатурација, степен седације и број респирација у току колоноскопске процедуре, након 5 минута. Две анализирание групе поређене су т тестом за велике независне узорке на мереним параметрима.

Добијени резултати показују да постоји статистички значајна разлика после 5 минута од почетка колоноскопије и разлике се јављају у обе групе пацијената у вредностима сатурације ($t=2,175$, $p=0,0033$), степену седације ($t=3,51$, $p=0,001$) и броју респирација ($t=4,06$, $p=0,000$). Просечна вредност сатурације је већа код ТЦИ групе (99,4) у односу на МТ групу (98,8). Просечна вредност седације је већа код МТ групе (2,24) у односу на ТЦИ групу (2,00), тј. клинички посматрано, седација је дубља у ТЦИ групи. Учесталије су респирације у МТ групи (15,4) у односу на ТЦИ групу (12,2).

На осталим параметрима мереним 5 минута након почетка колоноскопије нису забележене статистички значајне разлике. Просечна вредност пулса за МТ групу износи 71,6, а измерена просечна вредност у ТЦИ групи износи 68,3. Ова разлика није статистички значајна ($t=1,46$, $p>0,05$). Измерен систолни притисак је

без статистички значајних разлика међу групама ($t=-1,13$, $p>0,05$), просек за МТ групу износи 102,2, а за ТЦИ групу 105,6. Просек измереног дијастолног притиска у МТ групи износи 71,5, док је просек у ТЦИ групи 69,3, без статистички значајних разлика међу групама ($t=1,14$, $p>0,05$). Нема статистички значајне разлике ни у вредности МАП-а међу групама ($t=-0,36$, $p>0,05$) и за МТ групу износи 87,5, а за ТЦИ групу просечна вредност МАП-а износи 88,2.

Дескриптивни параметри клиничких карактеристика после 10 минута од почетка колоноскопије код наших пацијената у односу на посматрану групу приказане су у табели број 30.

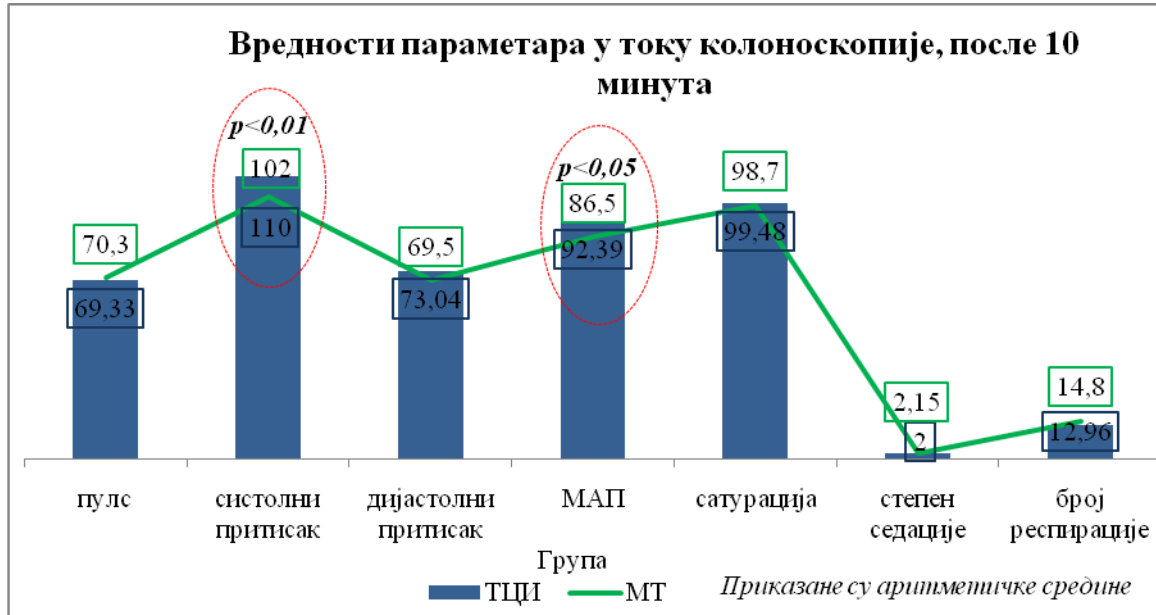
Табела број 30. Дескриптивни параметри клиничких карактеристика после 10 минута од почетка колоноскопије код наших пацијената у односу на посматрану групу

Обележја	Група	N	Аритметичка средина	SD	t	p
пулс-у току колоноскопије после 10 мин	МТ	20	70,30	7,35	0,409	0,685
	ТЦИ	24	69,33	8,16		
систолни притисак-у току колоноскопије после 10 мин	МТ	20	102,00	10,56	-3,000	0,005
	ТЦИ	23	110,00	6,74		
дијастолни притисак-у току колоноскопије после 10 мин	МТ	20	69,50	8,87	-1,433	0,159
	ТЦИ	23	73,04	7,35		
МАП-у току колоноскопије после 10 мин	МТ	20	86,50	9,05	-2,493	0,017
	ТЦИ	23	92,39	6,37		
сатурација-у току колоноскопије после 10 мин	МТ	20	98,70	1,81	-1,922	0,062
	ТЦИ	23	99,48	0,67		
степен седације-у току колоноскопије после 10 мин	МТ	20	2,15	0,37	1,967	0,056
	ТЦИ	23	2,00	0,00		
број респирација-у току колоноскопије после 10 мин	МТ	20	14,80	3,07	1,906	0,064
	ТЦИ	23	12,96	3,24		

N - број испитаника; *SD* - стандардна девијација; *t* – *t* тест; *p* - статистичка значајност

Дескриптивни параметри клиничких карактеристика после 10 минута од почетка колоноскопије код наших пацијената у односу на посматрану групу приказане су на графикону број 23.

Гарфикон број 23. Дескриптивни параметри клиничких карактеристика после 10 минута од почетка колоноскопије код наших пацијената у односу на посматрану групу



Мерене су вредности параметара: пулс, средњи артеријски притисак, сатурација, степен седације и број респирација у току колоноскопске процедуре, након 10 минута. Две анализиране групе поређене су т тестом за велике независне узорке на мереним параметрима.

Добијени резултати показују да постоји статистички значајна разлика после 10 минута од почетка колоноскопије и разлике се јављају у обе групе пацијената у вредностима систолног крвног притиска ($t=3,00$, $p=0,005$) и МАП-а ($t=2,49$, $p=0,017$). Већи систолни притисак је код ТЦИ групе (110,00) у односу на МТ групу (102,0), такође МАП у овом мереном времену већи је код ТЦИ групе (92,3) у односу на МТ групу (86,5).

На осталим параметрима мереним 10 минута после почетка колоноскопије нису забележене статистички значајне разлике. Просечна вредност пулса за МТ групу износи 70,3, а измерена просечна вредност у ТЦИ групи износи 69,3. Ова разлика није статистички значајна ($t=0,40$, $p>0,05$). Просек измереног дијастолног притиска у МТ групи износи 69,5, док је просек у ТЦИ групи 73,03, без статистички значајних разлика међу групама ($t=-1,43$, $p>0,05$). Нема статистички

значајне разлике ни у вредностима сатурације међу групама ($t=-1,92$, $p>0,05$) и за МТ групу износи 98,7, а за ТЦИ групу просечна вредност сатурације износи 99,4. Измерен степен седације је без статистички значајних разлика међу групама ($t=1,96$, $p>0,05$), просек за МТ групу износи 2,15, а за ТЦИ групу 2,00. Просечан број респирација у обе групе је сличан ($t=1,90$, $p>0,05$), те за МТ групи износи 14,8, док је 12,9 просек респирација за ТЦИ групу.

Дескриптивни параметри клиничких карактеристика после 15 минута од почетка колоноскопије код наших пацијената у односу на посматрану групу приказане су у табели број 31.

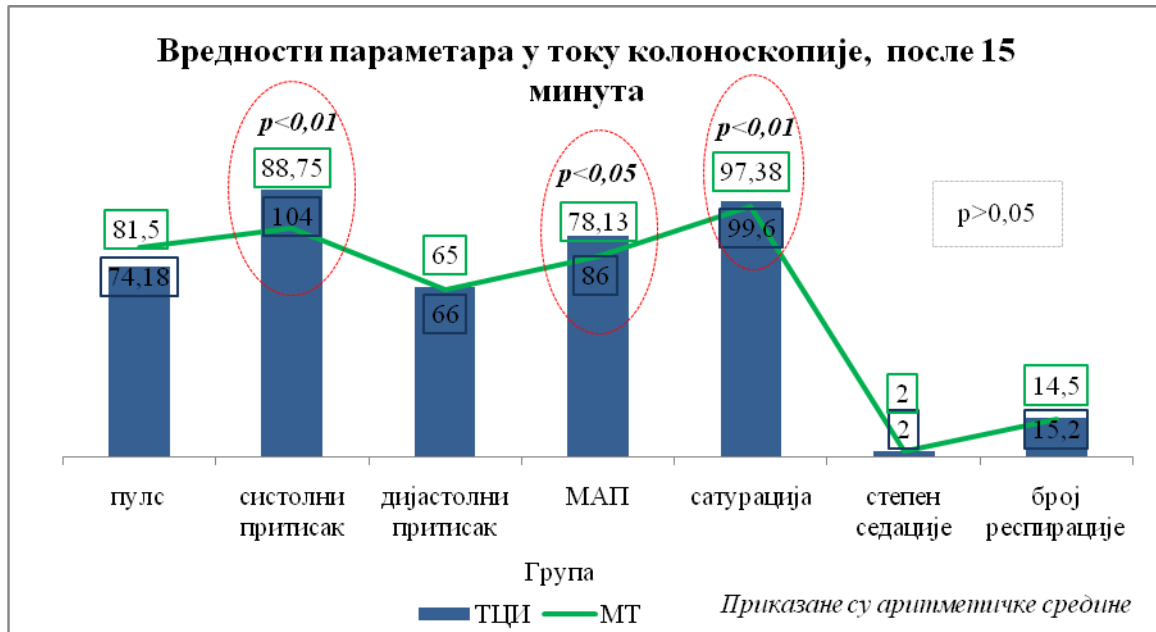
Табела број 31. Дескриптивни параметри клиничких карактеристика после 15 минута од почетка колоноскопије код наших пацијената у односу на посматрану групу

Обележја	Група	N	Aritmetička sredina	SD	t	p
пулс-у току колоноскопије после 15 мин	МТ	8	81,50	8,43	1,812	0,088
	ТЦИ	11	74,18	8,86		
сistolни притисак-у току колоноскопије после 15 мин	МТ	8	88,75	12,46	-3,530	0,003
	ТЦИ	10	104,00	5,16		
дијастолни притисак-у току колоноскопије после 15 мин	МТ	8	65,00	13,09	-0,222	0,827
	ТЦИ	10	66,00	5,16		
МАП-у току колоноскопије после 15 мин	МТ	8	78,13	11,63	-0,441	0,677
	ТЦИ	10	86,00	4,59		
сатурација-у току колоноскопије после 15 мин	МТ	8	97,38	2,26	-3,033	0,008
	ТЦИ	10	99,60	0,52		
степен седације-у току колоноскопије после 15 мин	МТ	8	2,00	,000 ^a	/	/
	ТЦИ	10	2,00	,000 ^a		
број респирација-у току колоноскопије после 15 мин	МТ	8	14,50	2,78	-0,467	0,647
	ТЦИ	10	15,20	3,43		

N - број испитаника; *SD* - стандардна девијација; *t* – *t* тест; *p* - статистичка значајност

Дескриптивни параметри клиничких карактеристика после 15 минута од почетка колоноскопије код наших пацијената у односу на посматрану групу приказане су на графикону број 24.

Графикон број 24. Дескриптивни параметри клиничких карактеристика после 15 минута од почетка колоноскопије код наших пацијената у односу на посматрану групу.



Мерене су вредности параметара: пулс, средњи артеријски притисак, сатурација, степен седације и број респирација у току колоноскопије, након 15 минута. Две анализиране групе поређене су т тестом за велике независне узорке на мереним параметрима.

Добијени резултати показују да постоји статистички значајна разлика после 15 минута од почетка колоноскопије и разлике се јављају у обе групе пацијената у вредностима систолног крвног притиска ($t=3,53$, $p=0,003$) и сатурације ($t=3,03$, $p=0,008$). Просечан систолни притисак код ТЦИ групе је већи и износи 104, док је код МТ групе 88,75. Сатурација је већа код ТЦИ групе (99,6), док је код МТ групе (97,3).

На осталим параметрима мереним 15 минута после почетка колоноскопије нису забележене статистички значајне разлике. Просечна вредност пулса за МТ групу износи 81,5, а измерена просечна вредност у ТЦИ групи износи 74,18. Ова разлика није статистички значајна ($t=1,81$, $p>0,05$). Просек измереног дијастолног

притиска у МТ групи износи 65,0, док је просек у ТЦИ групи 66,0, без статистички значајних разлика међу групама ($t=-0,22$, $p>0,05$). Нема статистички значајне разлике ни у вредностима МАП-а међу групама ($t=-0,44$, $p>0,05$) и за МТ групу износи 78,13, а за ТЦИ групу просечна вредност МАП-а износи 86,00. Измерен степен седације је исти за обе групе и износи 2,00. Просечан број респирација у обе групе је сличан ($t=-0,46$, $p>0,05$), те за МТ групи износи 14,5, док је 15,20 просек респирација за ТЦИ групу.

Дескриптивни параметри клиничких карактеристика после 20 минута од почетка колоноскопије код наших пацијената у односу на посматрану групу приказане су у табели број 32.

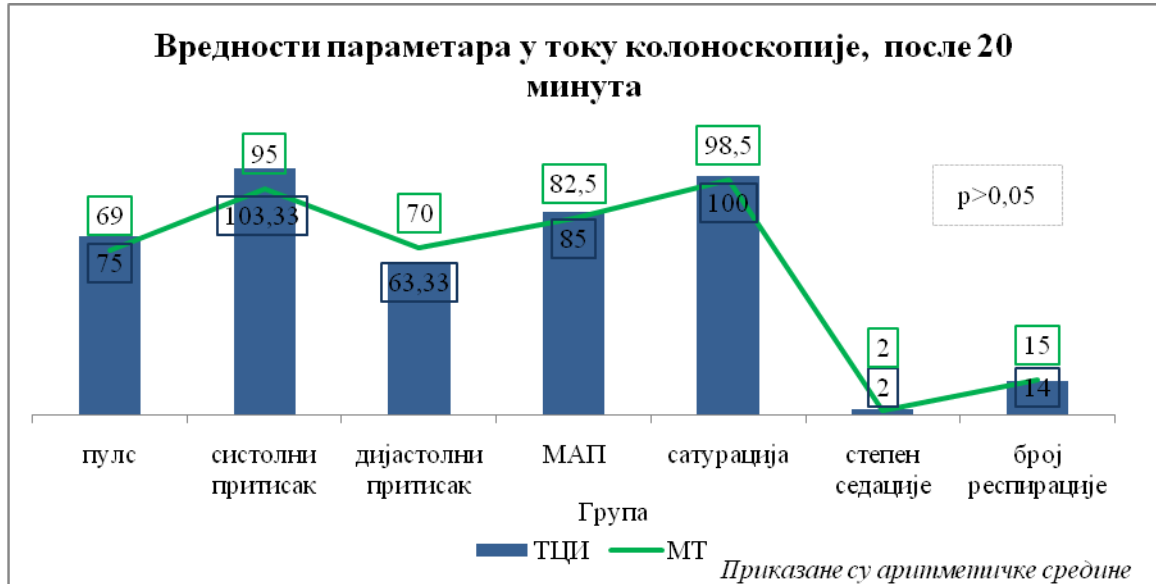
Табела број 32. Дескриптивни параметри клиничких карактеристика после 20 минута од почетка колоноскопије код наших пацијената у односу на посматрану групу.

Обележја	Група	N	Аритметичка средина	SD	t	p
пулс-у току колоноскопије после 20 мин	МТ	4	69,00	6,93	-1,464	0,203
	ТЦИ	3	75,00	0,00		
систолни притисак-у току колоноскопије после 20 мин	МТ	4	95,00	5,77	-1,890	0,117
	ТЦИ	3	103,33	5,77		
дијастолни притисак-у току колоноскопије после 20 мин	МТ	4	70,00	11,55	0,904	0,408
	ТЦИ	3	63,33	5,77		
МАП-у току колоноскопије после 20 мин	МТ	4	82,50	8,66	-0,277	0,808
	ТЦИ	3	85,00	5,00		
сатурација-у току колоноскопије после 20 мин	МТ	2	98,50	0,71	-3,000	0,095
	ТЦИ	2	100,00	0,00		
степен седације-у току колоноскопије после 20 мин	МТ	4	2,00	,000 ^a	/	/
	ТЦИ	3	2,00	,000 ^a		
број респирација-у току колоноскопије после 20 мин	МТ	4	15,00	3,46	0,378	0,721
	ТЦИ	3	14,00	3,46		

N - број испитаника; *SD* - стандардна девијација; *t* – *t* тест; *p* - статистичка значајност

Дескриптивни параметри клиничких карактеристика после 20 минута од почетка колоноскопије код наших пацијената у односу на посматрану групу приказане су на графикону број 25.

Графикон број 25. Дескриптивни параметри клиничких карактеристика после 20 минута од почетка колоноскопије код наших пацијената у односу на посматрану групу



Добијени резултати показују да не постоји статистички значајна разлика у просечним вредностима свих параметара који су регистровани у обе групе пацијената у току колоноскопске процедуре, након 20 минута (пулс, средњи артеријски притисак, сатурација, степен седације и број респирација). Две анализирание групе поређене су т тестом за велике независне узорке на мереним параметрима.

Просечна вредност пулса није статистички значајно различита ($t=1,46$, $p>0,05$), међу две посматране групе (МТ - 69,00; ТЦИ - 75,00). Измерен систолни притисак је такође без статистички значајних разлика међу групама ($t=-1,89$, $p>0,05$), те је просек за МТ групу 95,00, а за ТЦИ групу 103,33. Просек измереног дијастолног притиска у МТ групи износи 70,00, док је просек у ТЦИ групи 63,33, без статистички значајних разлика међу групама ($t=0,90$, $p>0,05$). Нема статистички значајне разлике ни на вредности МАП-а међу групама ($t=-0,27$, $p>0,05$) и за МТ групу износи 82,50, а за ТЦИ групу просечна вредност МАП-а износи 85,00. Просечна вредност сатурације у обе групе је слична ($t=-3,00$, $p>0,05$) и за МТ групу износи 98,50, док је за ТЦИ групу 100,00. Степен седације код обе анализирание

групе је исти и износи 2,00. Број респирација је без статистички значајних разлика у две анализиране групе ($t=0,37$, $p>0,05$). Просечан број респирација у МТ групи износи 15,00 док је овај просек у ТЦИ групи 14,00.

Резултате након 20-ог минута узимамо са резервом јер су мерени на свега неколико испитаника.

4.2.3. После колоноскопије

Дескриптивни параметри клиничкиг карактеристика непосредно после колоноскопије код наших пацијената у односу на посматрану групу приказане су табели број 33.

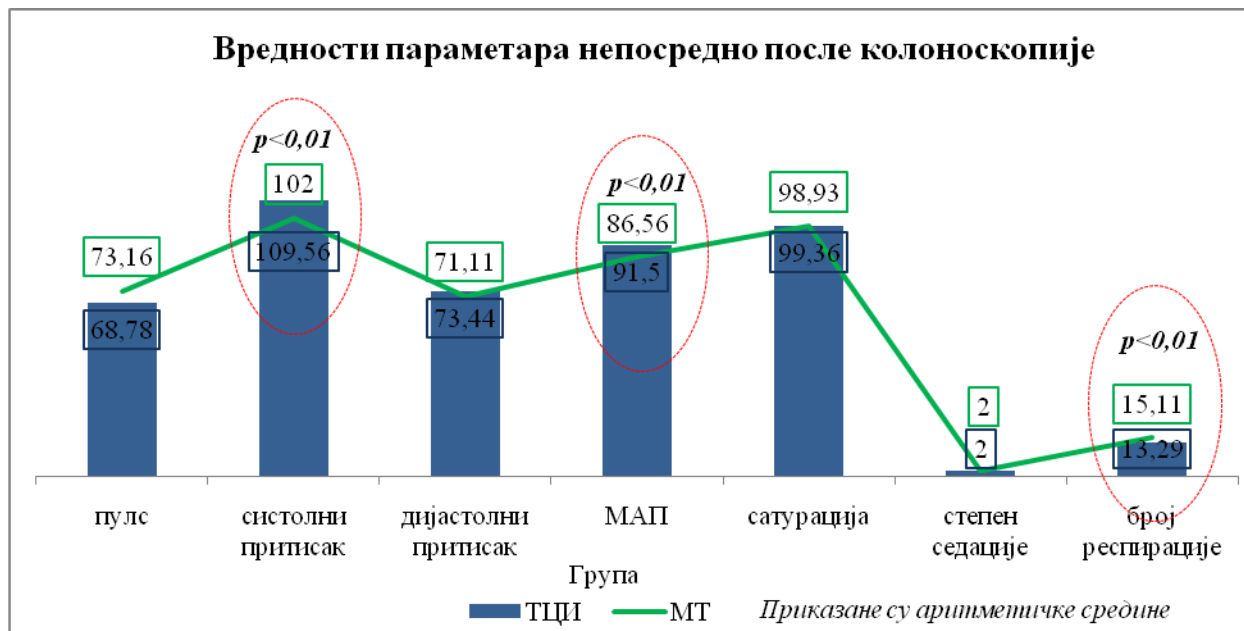
Табела број 33. Дескриптивни параметри клиничких карактеристика непосредно после колоноскопије код наших пацијената у односу на посматрану групу

Обележја	Група	N	Аритметичка средина	SD	t	p
пулс-непосредно после колоноскопије	МТ	45	73,16	11,04	1,891	0,062
	ТЦИ	45	68,78	10,93		
систолни притисак-непосредно после колоноскопије	МТ	45	102,00	11,20	-3,494	0,001
	ТЦИ	45	109,56	9,22		
дијастолни притисак-непосредно после колоноскопије	МТ	45	71,11	8,59	-1,377	0,172
	ТЦИ	45	73,44	7,45		
МАП-непосредно после колоноскопије	МТ	45	86,56	9,28	-2,844	0,006
	ТЦИ	45	91,50	7,06		
сатурација-непосредно после колоноскопије	МТ	45	98,93	1,84	-1,420	0,159
	ТЦИ	45	99,36	0,77		
степен седације-непосредно после колоноскопије	МТ	45	2,00	0,00	/	/
	ТЦИ	45	2,00	0,00		
број респирација-непосредно после колоноскопије	МТ	45	15,11	3,03	3,278	0,001
	ТЦИ	45	13,29	2,17		

N - број испитаника; *SD* - стандардна девијација; *t* – *t* тест; *p* - статистичка значајност

Дескриптивни параметри клиничких карактеристика непосредно после колоноскопије код наших пацијената у односу на посматрану групу приказане на графикону број 26.

Графикон број 26. Дескриптивни параметри клиничких карактеристика непосредно после колоноскопије код наших пацијената у односу на посматрану групу



Мерене су вредности параметара: пулс, средњи артеријски притисак, сатурација, степен седације и број респирација непосредно после колоноскопске процедуре. Две анализиране групе поређене су т тестом за велике независне узорке на мереним параметрима.

Добијени резултати показују да постоје статистички значајне разлике непосредно после колоноскопије и разлике се јављају у обе групе пацијената у вредностима систолног крвног притиска ($t=3,49$, $p=0,001$), МАП-а ($t=2,84$, $p=0,006$) и броја респирација ($t=3,27$, $p=0,001$). Систолни притисак виши је код ТЦИ групе (109,5 mmHg), такође и МАП (91,5 mmHg) док је број респирација већи код МТ групе (15,11).

На осталим параметрима мереним 1 непосредно после колоноскопске процедуре нису забележене статистички значајне разлике. Просечна вредност пулса за МТ групу износи 73,16, а измерена просечна вредност у ТЦИ групи износи 68,78. Ова разлика није статистички значајна ($t=1,89$, $p>0,05$). Просек измереног дијастолног притиска у МТ групи износи 71,11, док је просек у ТЦИ групи 73,44, без статистички значајних разлика међу

групама ($t=-1,37$, $p>0,05$). Нема статистички значајне разлике ни у вредностима сатурације међу групама ($t=-1,42$, $p>0,05$) и за МТ групу износи 98,93, а ТЦИ групу просечна вредност сатурације износи 99,36. Измерен степен седације је исти у обе групе и износи 2,00.

Дескриптивни параметри клиничкиг карактеристика 5 минута после колоноскопије код наших пацијената у односу на посматрану групу приказане су табели број 34.

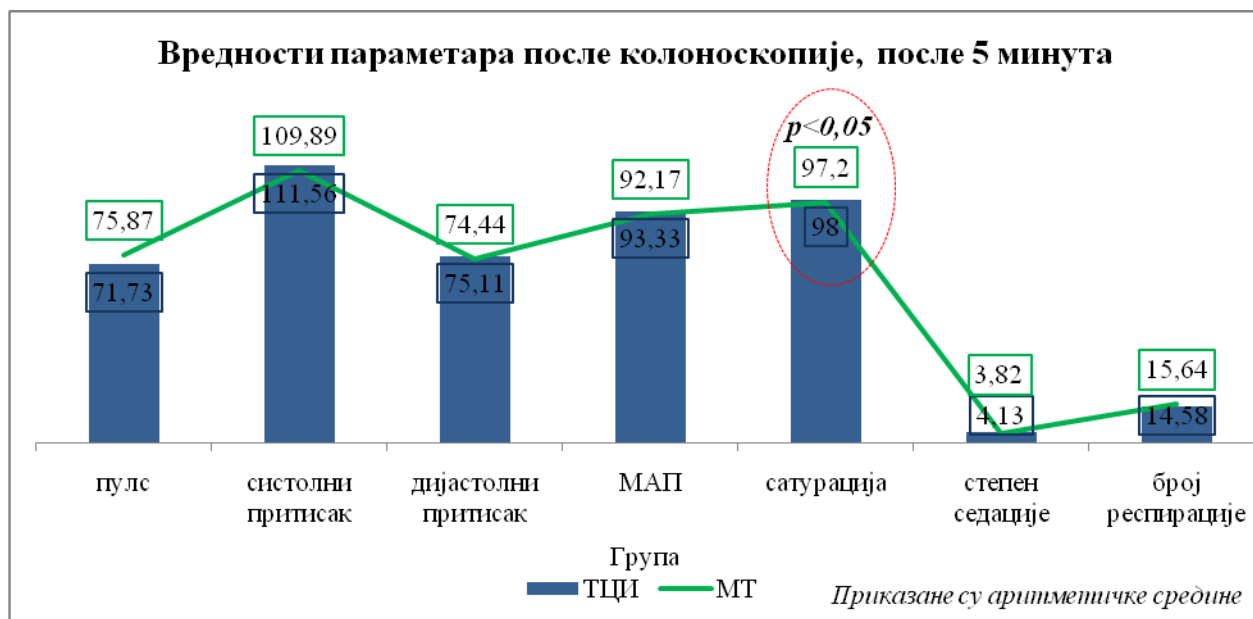
Табела број 34. Дескриптивни параметри клиничкиг карактеристика 5 минута после колоноскопије код наших пацијената у односу на посматрану групу

Обележја	Група	N	Аритметичка средина	SD	t	p
пулс-после колоноскопије после 5 мин	МТ	45	75,87	11,80	1,581	0,117
	ТЦИ	45	71,73	12,97		
систолни притисак-после колоноскопије после 5 мин	МТ	45	109,89	11,51	-0,768	0,444
	ТЦИ	45	111,56	8,91		
дијастолни притисак-после колоноскопије после 5 мин	МТ	45	74,44	7,25	-0,459	0,648
	ТЦИ	45	75,11	6,53		
МАП-после колоноскопије после 5 мин	МТ	45	92,17	8,91	-0,693	0,490
	ТЦИ	45	93,33	6,93		
сатурација-после колоноскопије после 5 мин	МТ	45	97,20	1,94	-2,211	0,030
	ТЦИ	45	98,00	1,46		
степен седације-после колоноскопије после 5 мин	МТ	45	3,82	1,03	-1,478	0,143
	ТЦИ	45	4,13	0,97		
број респирација-после колоноскопије после 5 мин	МТ	45	15,64	2,81	1,901	0,061
	ТЦИ	45	14,58	2,51		

N - број испитаника; *SD* - стандардна девијација; *t* - *t* тест; *p* - статистичка значајност

Дескриптивни параметри клиничких карактеристика 5 минута после колоноскопије код наших пацијената у односу на посматрану групу приказане су на графикону број 27.

Графикон број 27. Дескриптивни параметри клиничких карактеристика 5 минута после колоноскопије код наших пацијената у односу на посматрану групу



Мерене су вредности параметара: пулс, средњи артеријски притисак, сатурација, степен седације и број респирација 5 минута после колоноскопије. Две анализиране групе поређене су т тестом за велике независне узорке на мереним параметрима.

Добијени резултати показују да постоје статистички значајне разлике 5 минута после колоноскопије и разлике се јављају у обе групе пацијената у вредностима саутрације ($t=2,21$, $p=0,030$). Сатурација је већа је код ТЦИ групе (98,00) у односу на МТ групу (97,20). Ово је једини мерени параметар на коме 5 минута од колоноскопске процедуре постоји статистички значајна разлика међу анализираним групама.

Просечна вредност пулса је слична у обе анализиране групе (МТ - 75,87; ТЦИ - 71,73), дакле вредности пулса нису статистички значајно различите код две групе ($t=1,58$, $p>0,05$). Измерен систолни притисак је без статистички значајних разлика међу групама ($t=-0,76$, $p>0,05$), просек за МТ групу износи 109,89, а за ТЦИ групу 111,56. Просек измереног дијастолног притиска у МТ групи износи 74,44, док је просек у ТЦИ групи 75,11, без статистички значајних разлика међу групама ($t=-0,45$, $p>0,05$). Нема статистички значајне разлике ни на вредности МАП-а међу групама ($t=0,69$, $p>0,05$) и за МТ групу износи 92,17, а за ТЦИ групу просечна вредност МАП-а износи 93,33. Степен седације је без статистички значајних разлика међу групама ($t=-1,47$, $p>0,05$). Просечна вредност овог клиничког параметра у МТ групи износи 3,82, док је просек у ТЦИ групи 4,13. Број респирација је без статистички значајних разлика у две анализиране групе ($t=1,90$, $p>0,05$).

Просечан број респирација у МТ групи износи 15,64, док је овај просек у ТЦИ групи 14,58.

Дескриптивни параметри клиничких карактеристика 10 минута после колоноскопије код наших пацијената у односу на посматрану групу приказане су табели број 35.

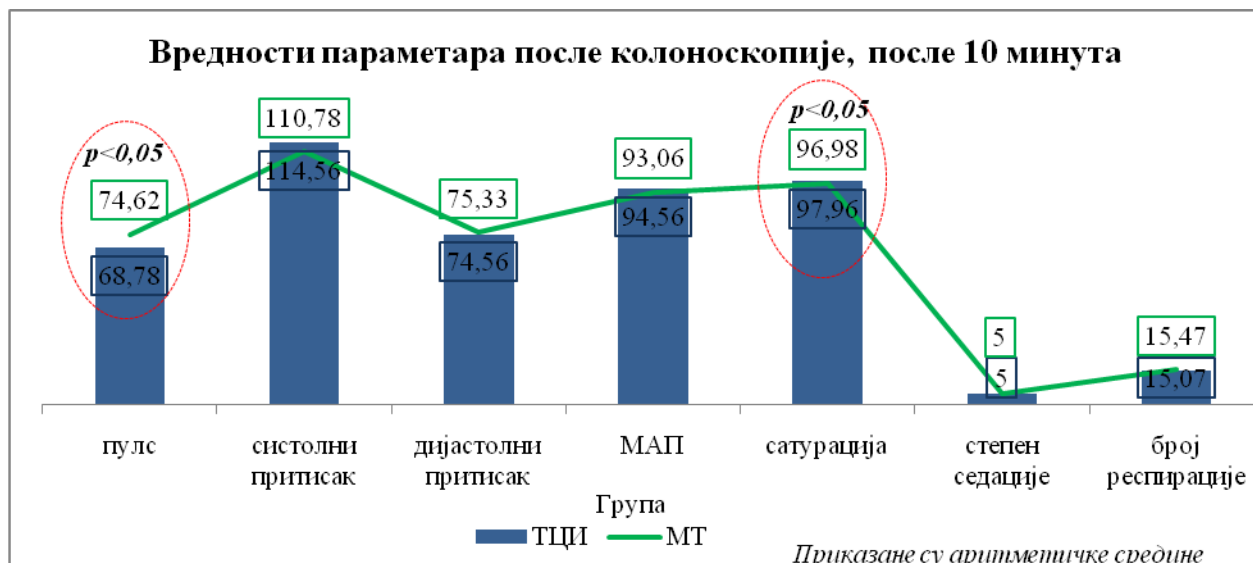
Табела број 35. Дескриптивни параметри клиничких карактеристика 10 минута после колоноскопије код наших пацијената у односу на посматрану групу

Обележја	Група	N	Аритметичка средина	SD	t	p
пулс-после колоноскопије после 10 мин	МТ	45	74,62	12,35	2,482	0,015
	ТЦИ	45	68,78	9,85		
систолни притисак-после колоноскопије после 10 мин	МТ	45	110,78	10,55	-1,942	0,055
	ТЦИ	45	114,56	7,67		
дијастолни притисак-после колоноскопије после 10 мин	МТ	45	75,33	7,79	0,486	0,628
	ТЦИ	45	74,56	7,37		
МАП-после колоноскопије после 10 мин	МТ	45	93,06	8,63	-0,922	0,359
	ТЦИ	45	94,56	6,68		
сатурација-после колоноскопије после 10 мин	МТ	45	96,98	2,37	-2,350	0,021
	ТЦИ	45	97,96	1,48		
степен седације-после колоноскопије после 10 мин	МТ	45	5,00	0,00	/	/
	ТЦИ	45	5,00	0,00		
број респирација-после колоноскопије после 10 мин	МТ	45	15,47	2,11	0,873	0,385
	ТЦИ	45	15,07	2,24		

N - број испитаника; *SD* - стандардна девијација; *t* – *t* тест; *p* - статистичка значајност

Дескриптивни параметри клиничких карактеристика 10 минута после колоноскопије код наших пацијената у односу на посматрану групу приказане су на графикону број 28.

Графикон број 28. Дескриптивни параметри клиничких карактеристика 10 минута после колоноскопије код наших пацијената у односу на посматрану групу



Мерене су вредности параметара: пулс, средњи артеријски притисак, сатурација, степен седације и број респирација 10 минута после колоноскопије. Две анализиране групе поређене су т тестом за велике независне узорке на мереним параметрима.

Добијени резултати показују да постоје статистички значајне разлике 10 минута после колоноскопије и разлике се јављају у обе групе пацијената у вредностима пулса ($t=2,48$, $p=0,015$) и сатурације ($t=2,35$, $p=0,021$). Просечна вредност пулса за МТ групу је 74,62, док је у ТЦИ групи 68,78. Сатурација је већа код ТЦИ групе (97,9) у односу на МТ групу (96,9).

Измерен систолни притисак је без статистички значајних разлика међу групама ($t=-1,94$, $p>0,05$), просек за МТ групу износи 110,78, а за ТЦИ групу 114,56. Просек измереног дијастолног притиска у МТ групи износи 75,33, док је просек у ТЦИ групи 74,56, без статистички значајних разлика међу групама ($t=0,48$, $p>0,05$). Нема статистички значајне разлике ни на вредности МАП-а међу групама ($t=-0,92$, $p>0,05$) и за МТ групу износи 93,06, а за ТЦИ групу просечна вредност МАП-а износи 94,56. Измерен степен седације је исти у обе групе и износи 5,00. Број респирација је без статистички значајних разлика у две анализиране групе ($t=0,87$, $p>0,05$). Просечан број респирација у МТ групи износи 15,47, док је овај просек у ТЦИ групи 15,07.

Дескриптивни параметри клиничкиг карактеристика 30 минута после колоноскопије код наших пацијената у односу на посматрану групу приказане су табели број 36.

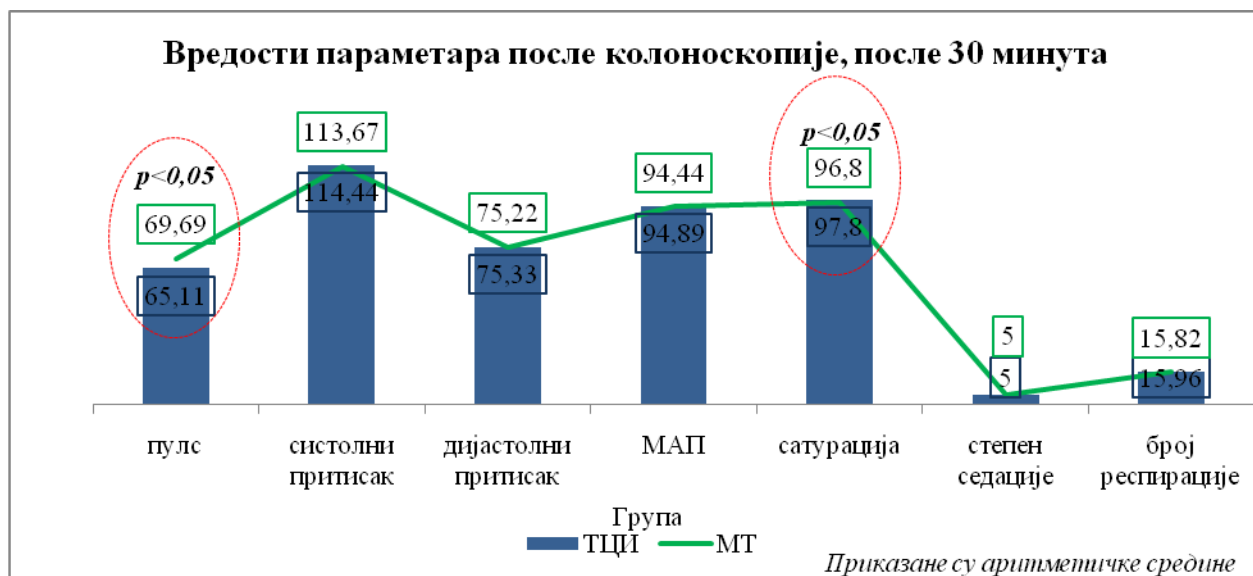
Табела број 36. Дескриптивни параметри клиничких карактеристика 30 минута после колоноскопије код наших пацијената у односу на посматрану групу

Обележја	Група	N	Аритметичка средина	SD	t	p
пулс-после колоноскопије после 30 мин	МТ	45	69,69	10,82	2,214	0,029
	ТЦИ	45	65,11	8,68		
сistolни притисак-после колоноскопије после 30 мин	МТ	45	113,67	11,94	-0,362	0,718
	ТЦИ	45	114,44	8,06		
дијастолни притисак-после колоноскопије после 30 мин	МТ	45	75,22	7,46	-0,074	0,942
	ТЦИ	45	75,33	6,86		
МАП-после колоноскопије после 30 мин	МТ	45	94,44	9,18	-0,267	0,790
	ТЦИ	45	94,89	6,33		
сатурација-после колоноскопије после 30 мин	МТ	45	96,80	2,69	-2,065	0,042
	ТЦИ	45	97,80	1,82		
степен седације-после колоноскопије после 30 мин	МТ	45	5,00	0,00	/	/
	ТЦИ	45	5,00	0,00		
број респирација-после колоноскопије после 30мин	МТ	45	15,82	1,80	-0,353	0,725
	ТЦИ	45	15,96	1,78		

N - број испитаника; SD - стандардна девијација; t – t тест; p - статистичка значајност

Дескриптивни параметри клиничких карактеристика 30 минута после колоноскопије код наших пацијената у односу на посматрану групу приказане су на графикону број 29.

Графикон број 29. Дескриптивни параметри клиничких карактеристика 30 минута после колоноскопије код наших пацијената у односу на посматрану групу



Мерене су вредности параметара: пулс, средњи артеријски притисак, сатурација, степен седације и број респирација 30 минута после колоноскопије. Две анализиране групе поређене су т тестом за велике независне узорке на мереним параметрима.

Добијени резултати показују да постоје статистички значајне разлике 30 минута после колоноскопије и разлике се јављају у обе групе пацијената у вредностима пулса ($t=2,21$, $p=0,029$) и сатурације ($t=2,06$, $p=0,042$). Пулс је већи код МТ групе (69,6) у односу на ТЦИ групу (65,11). Сатурација је већа код ТЦИ групе (97,8) у односу на МТ групу (96,8).

Измерен систолни притисак је без статистички значајних разлика међу групама ($t=0,36$, $p>0,05$), просек за МТ групу износи 113,67, а за ТЦИ групу 114,44. Просек измереног дијастолног притиска у МТ групи износи 75,22, док је просек у ТЦИ групи 75,33, без статистички значајних разлика међу групама ($t=0,07$, $p>0,05$). Нема статистички значајне разлике ни на вредности МАП-а међу групама ($t=-0,26$, $p>0,05$) и за МТ групу износи 94,44, а за ТЦИ групу просечна вредност МАП-а износи 94,89. Измерен степен седације је исти у обе групе и износи 5,00. Број респирација је без статистички значајних разлика у две анализиране групе ($t=-0,35$, $p>0,05$). Просечан број респирација у МТ групи износи 15,82, док је овај просек у ТЦИ групи 15,96.

Дескриптивни параметри клиничких карактеристика 60 минута после колоноскопије код наших пацијената у односу на посматрану групу приказане су табели број 37.

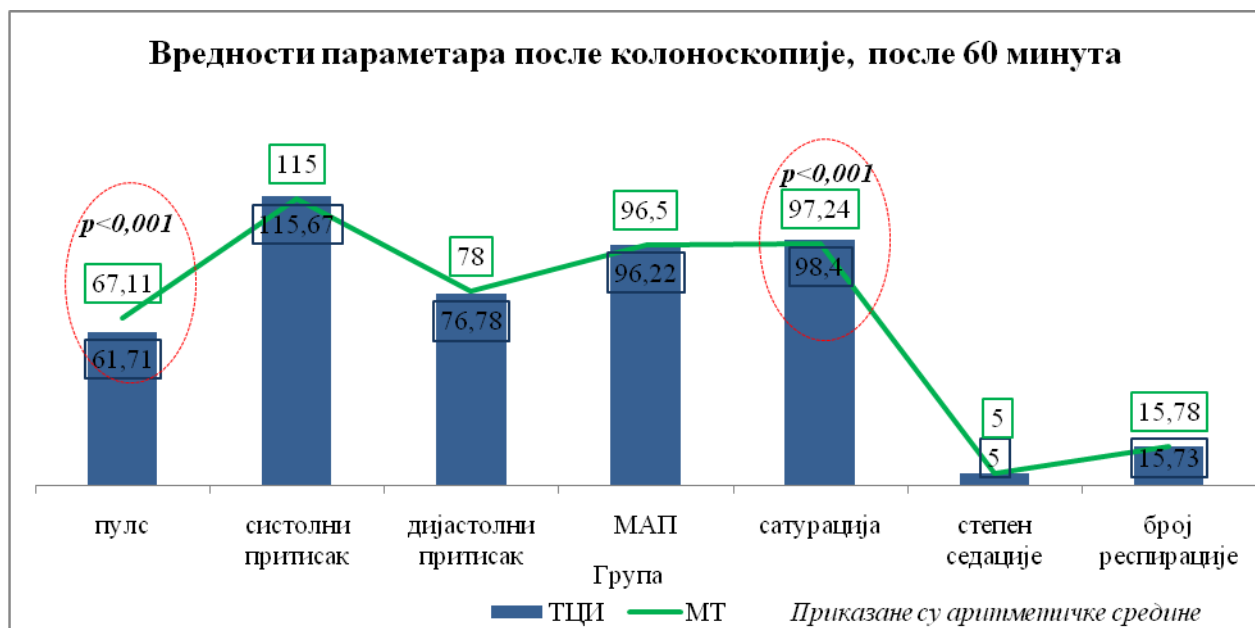
Табела број 37. Дескриптивни параметри клиничких карактеристика 60 минута после колоноскопије код наших пацијената у односу на посматрану групу

Обележја	Група	N	Аритметич ка средина	SD	t	p
пулс-после колоноскопије после 60 мин	МТ	45	67,11	10,16	2,752	0,007
	ТЦИ	45	61,71	8,37		
систолни притисак-после колоноскопије после 60 мин	МТ	45	115,00	7,61	-0,473	0,637
	ТЦИ	45	115,67	5,60		
дијастолни притисак-после колоноскопије после 60 мин	МТ	45	78,00	3,90	1,348	0,181
	ТЦИ	45	76,78	4,67		
МАП-после колоноскопије после 60 мин	МТ	45	96,50	5,29	0,276	0,783
	ТЦИ	45	96,22	4,18		
сатурација-после колоноскопије после 60 мин	МТ	45	97,24	2,13	-2,963	0,004
	ТЦИ	45	98,40	1,51		
степен седације-после колоноскопије после 60 мин	МТ	45	5,00	0,00	/	/
	ТЦИ	45	5,00	0,00		
број респирација-после колоноскопије после 60 мин	МТ	45	15,78	1,61	0,126	0,900
	ТЦИ	45	15,73	1,74		

N - број испитаника; *SD* - стандардна девијација; *t* - *t* тест; *p* - статистичка значајност

Дескриптивни параметри клиничких карактеристика 60 минута после колоноскопије код наших пацијената у односу на посматрану групу приказане су на графикону број 30.

Графикон број 30. Дескриптивни параметри клиничких карактеристика 60 минута после колоноскопије код наших пацијената у односу на посматрану групу



Добијени резултати показују да остају статистички значајне разлике 60 минута после колоноскопије у вредностима пулса ($t=2,75$, $p=0,007$) и сатурације ($t=2,96$, $p=0,004$). Пулс је већи код МТ групе (67,11) у односу на ТЦИ групу (61,71). Сатурација је већа код ТЦИ групе (98,4) у односу на МТ групу (97,24).

Измерен систолни притисак је без статистички значајних разлика међу групама ($t=-0,47$, $p>0,05$), просек за МТ групу износи 115,00, а за ТЦИ групу 115,67. Просек измереног дијастолног притиска у МТ групи износи 78,00, док је просек у ТЦИ групи 76,78, без статистички значајних разлика међу групама ($t=1,34$, $p>0,05$). Нема статистички значајне разлике ни на вредности МАП-а међу групама ($t=0,27$, $p>0,05$) и за МТ групу износи 96,50, а за ТЦИ групу просечна вредност МАП-а износи 96,22. Измерен степен седације је исти у обе групе и износи 5,00. Број респирација је без статистички значајних разлика у две анализиране групе ($t=0,12$, $p>0,05$). Просечан број респирација у МТ групи износи 15,78, док је овај просек у ТЦИ групи 15,73.

4.3. Остали нежељени догађаји током колоноскопије

Учесталости код наших пацијената добијене укрштањем група по методи седације и појави кашља приказане су у табели број 38.

Табела број 38. Учесталости код наших пацијената добијене укрштањем група по методи седације и појави кашља.

		Кашаљ		Укупно	
		Не	Да		
Група	МТ	f	0	45	45
		%	0%	50,00%	50,00%
Група	ТЦИ	f	0	45	45
		%	0%	50,00%	50,00%
Укупно		f	0	90	90
		%	0%	100,00%	100,00%

f - фреквенција (број испитаника); % - проценат
 $\chi^2=$ /, $df=$ /, $p=$ /

Добијени резултати укрштања учесталости наших пацијената по методи седације и појави кашља показују да између група разлике не постоје. Заправо, кашаљ се није појавио ни код једног пацијента. Стога, спровођење статистичког теста није било могуће.

Учесталости код наших пацијената добијене укрштањем група по методи седације и појави штучања приказане су у табели број 39.

Табела број 39. Учесталости код наших пацијената добијене укрштањем група по методи седације и појави штучања.

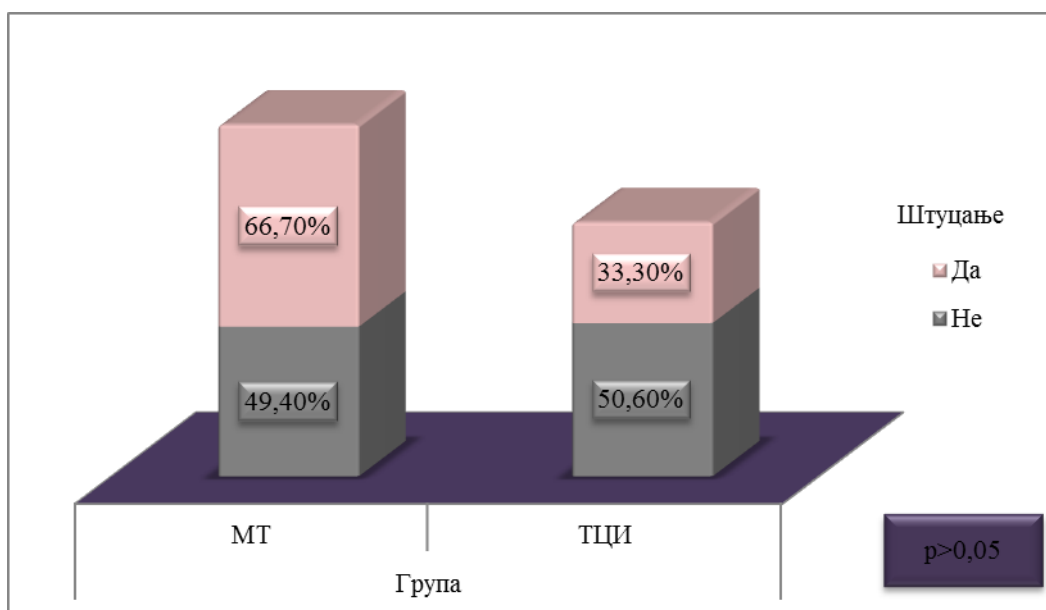
		Штуцање		Укупно	
		Не	Да		
Група	МТ	f	43	2	45
		%	49,40%	66,70%	50,00%
	ТЦИ	f	44	1	45
		%	50,60%	33,30%	50,00%
Укупно		f	87	3	90
		%	100,00%	100,00%	100,00%

f - фреквенција (број испитаника); % - проценат

$$\chi^2=0,345, df=1, p=0,554$$

Учесталости код наших пацијената добијене укрштањем група по методи седације и појави штучања приказане су на графикону број 31.

Графикон број 31. Учесталости код наших пацијената добијене укрштањем група по методи седације и појави штучања.



Добијени резултати укрштања учесталости наших пацијената по методи седације и појави штучања показују да између група не постоји статистички значајна разлика ($\chi^2=0,345$, $df=1$, $p>0,05$). Само код два пацијента из МТ групе и код једног пацијента из ТЦИ групе забележено је штучање.

Учесталости код наших пацијената добијене укрштањем група по методи седације и примени маневара приказане су у табели број 40.

Табела број 40. Учесталости код наших пацијената добијене укрштањем група по методи седације и примени маневара.

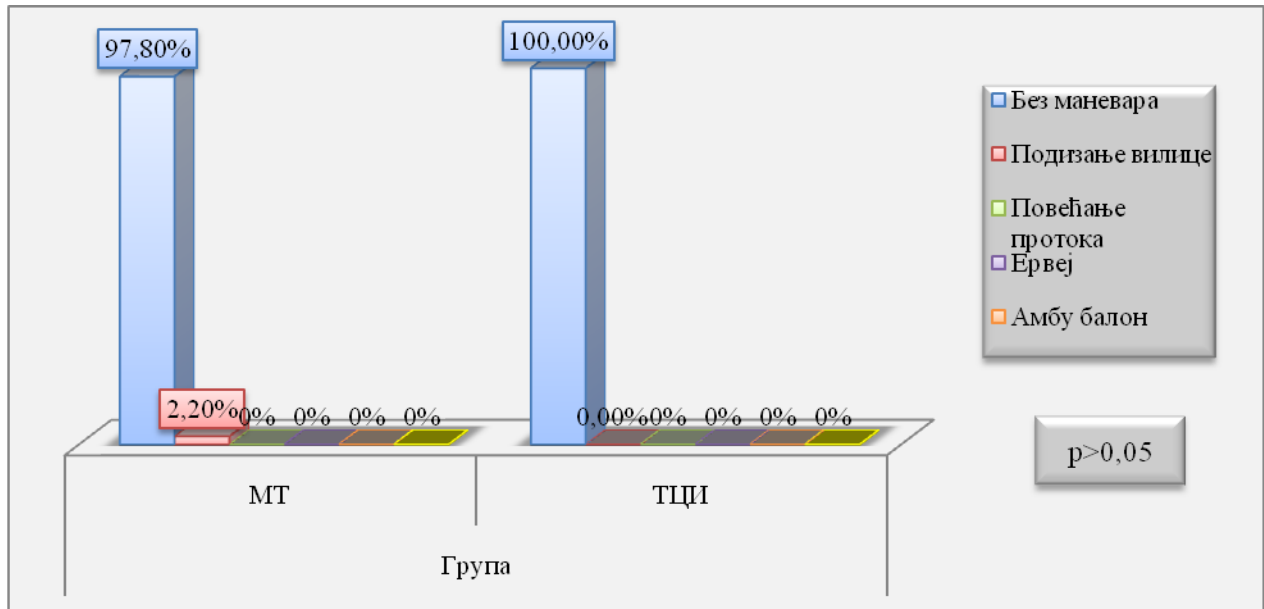
		Маневри						Укупно		
		Без маневара	Подизање вилице	Повећање протока O_2	Ервеј	Амбу балон	Интубација			
Група	МТ	f	44	1	0	0	0	0	45	
		%	97,80%	2,20%	0%	0%	0%	0%	0%	100,00%
	ТЦИ	f	45	0	0	0	0	0	0	45
		%	100,00%	0,00%	0%	0%	0%	0%	0%	100,00%
Укупно		f	89	1	0	0	0	0	90	
		%	98,90%	1,10%	0%	0%	0%	0%	0%	100,00%

f - фреквенција (број испитаника); % - проценат

$$\chi^2=1,01, df=1, p=0,315$$

Учесталости код наших пацијената добијене укрштањем група по методи седације и примени маневара приказане су на графикону број 32.

Графикон број 32. Учесталости код наших пацијената добијене укрштањем група по методи седације и примени маневара.



Добијени резултати укрштања учесталости наших пацијената по методи седације и примени маневара показују да између група не постоји статистички значајна разлика ($\chi^2=1,01$, $df=1$, $p>0,05$). Наиме, 97,8% испитаника MT групе је без маневара, а у оквиру ТЦИ групе њих 100%. Подиже се вилица само једном пацијенту у оквиру MT групе. Осталих маневара (повећање протока кисеоника, пласирање ервеја, примена амбу - балона и интубација) није било међу пацијентима.

Дистрибуција наших пацијената по присуству муке непосредно после колоноскопије приказана је у табели број 41.

Табела број 41. Дистрибуција наших пацијената по присуству муке непосредно после колоноскопије

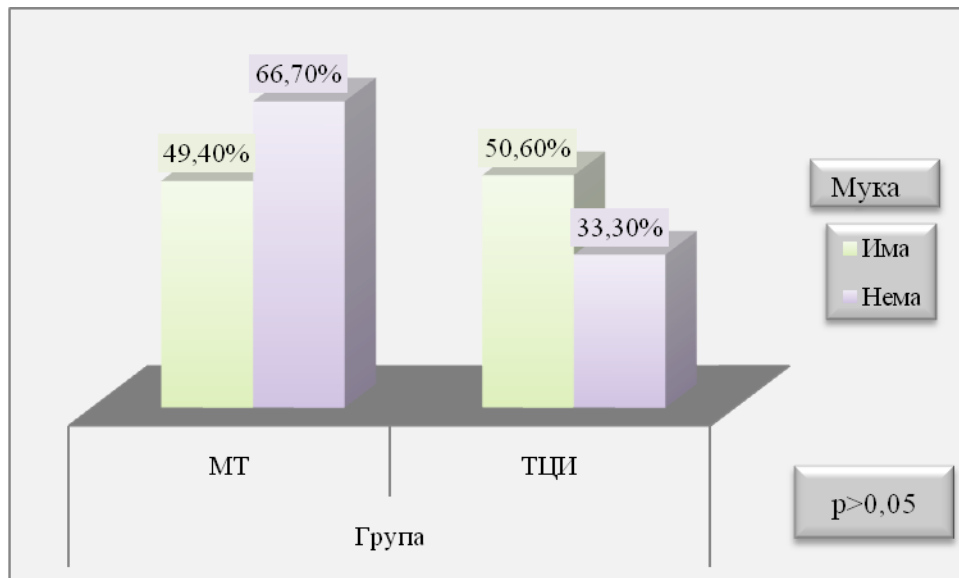
		Мука		Укупно	
		Има	Нема		
Група	МТ	f	43	2	45
		%	49,40%	66,70%	50,00%
	ТЦИ	f	44	1	45
		%	50,60%	33,30%	50,00%
Укупно		f	87	3	90
		%	100,00%	100,00%	100,00%

f - фреквенција (број испитаника); % - проценат

$$\chi^2=0,345, df=1, p=0,554$$

Дистрибуција наших пацијената по присуству муке непосредно после колоноскопије приказана је на графикону број 33.

Графикон број 33. Дистрибуција наших пацијената по присуству муке непосредно после колоноскопије



Добијени резултати укрштања учесталости наших пацијената по методи седације и појави муке непосредно после колоноскопије показују да између група не постоје статистички значајне разлике ($\chi^2=0,345$, $df=1$, $p>0,05$). Само код два пацијента из МТ групе и код једног пацијента из ТЦИ групе постоји мучнина као нежељено дејство.

Дистрибуција наших пацијената по присуству повраћања непосредно после колоноскопије приказана је у табели број 42.

Табела број 42. Дистрибуција наших пацијената по присуству повраћања непосредно после колоноскопије

		Повраћање		Укупно	
		Нема	Има		
Група	МТ	f	0	45	45
		%	0%	50,00%	50,00%
Група	ТЦИ	f	0	45	45
		%	0%	50,00%	50,00%
Укупно		f	0	90	90
		%	0%	100,00%	100,00%

f - фреквенција (број испитаника); % - проценат

$\chi^2=$ /, $df=$ /, $p=$ /

Добијени резултати укрштања учесталости наших пацијената по методи седације и појави повраћања непосредно после колоноскопије показују да између група не постоје статистички значајне разлике. Заправо, повраћање се није појавило ни код једног пацијента из обе групе. Спровођење статистичког теста није било оправдано.

4.4. Интравенска примена лекова

Дескриптивни подаци примењених доза пропофола у болусу и титрацијом у МТ групи и укупна доза пропофола ТЦИ приказана је у табели број 43.

Табела број 43. Дескриптивни подаци примењених доза пропофола у болусу и титрацијом у МТ групи и укупна доза пропофола ТЦИ

Група	Обележје	N	Аритметичка средина	SD
МТ	Пропофол-болус доза (mg)	45	40,00	17,14
	Пропофол-титрацијом (mg)	45	115,78	49,12
	Укупна доза пропофола	45	155,78	52,63
ТЦИ	Пропофол-болус доза (mg)	/	/	/
	Пропофол-титрацијом (mg)	/	/	/
	Укупна доза пропофола	45	148,98	58,46

N - број испитаника; *SD* - стандардна девијација

Просечна доза пропофола у болусу била је 40 mg, а титрацијом 115,7 mg у МТ групи пацијената.

Укупна просечна доза пропофола у МТ групи износила је 155,7 mg, док је у ТЦИ групи износила 148,9 mg.

Дескрипција укупно примењених доза пропофола у МТ и ТЦИ групи приказана је у табели број 44.

Табела број 44. Дескрипција укупно примењених доза пропофола у МТ и ТЦИ групи

Обележје	Група	N	Аритметичка средина	SD	t	p
Пропофол-укупна доза (mg)	МТ	45	155,78	52,63	0,580	0,563
	ТЦИ	45	148,98	58,46		

N - број испитаника; *SD* - стандардна девијација; *t* - *t* тест; *p* - статистичка значајност

Не постоји статистички значајна разлика између МТ и ТЦИ групе по питању укупне дозе пропофола ($t=0,580$, $p>0,05$) утврђено је *t* тестом за велике независне узорке. Укупна просечна доза пропофола у МТ групи износила је 155,7 mg, док је у ТЦИ групи износила

148,9 mg.

Дескрипција праћења дозе пропофола у мозгу ($\mu\text{g}/\text{ml}$), по минуте, таргет контролисаном инфузијом приказана је у табели број 45.

Табела број 45. Дескрипција праћења дозе пропофола у мозгу ($\mu\text{g}/\text{ml}$), по минуте, таргет контролисаном инфузијом

Време (min)	N	Пропофол ($\mu\text{g}/\text{ml}$)			
		Min	Max	Аритметичка средина	SD
0-1	45	2,5	2,5	2,5	0
1-2	45	0	3,5	2,54	0,55
2-3	45	2	3,5	2,76	0,51
3-4	45	2	4	2,94	0,58
4-5	43	1,5	4,5	3,07	0,57
5-6	42	1	3,5	3,04	0,5
6-7	35	1	4	3,03	0,58
7-8	30	1	4	3,05	0,56
8-9	25	2,5	4	3,04	0,48
9-10	25	2,5	4	3,12	0,53
10-11	25	2	4	3	0,5
11-12	19	2	3,5	2,92	0,45
12-13	18	2	3,5	2,94	0,48
13-14	17	2	3,5	2,88	0,55
14-15	16	2	4	3	0,61
15-16	12	2	4	2,83	0,75
16-17	5	2	4	3,4	0,82
17-18	5	2	3,5	3,2	0,67
18-19	5	2	3,5	3,2	0,67
19-20	3	2	3,5	3	0,87
20-21	3	2	3,5	3	0,87
21-22	3	2	3,5	3	0,87
22-23	3	2	3,5	3	0,87
23-24	1	2	2	2	/
24-25	0	/	/	/	/
25-26	0	/	/	/	/
26-27	0	/	/	/	/
27-28	0	/	/	/	/
28-29	0	/	/	/	/
29-30	0	/	/	/	/

N - број испитаника; *SD* - стандардна девијација; *Min* - минимална вредност на узорку, *Max* - максимална вредност на узорку

Дескрипција праћења концентрације пропофола у мозгу ($\mu\text{g}/\text{ml}$), по минуте, таргет

контролисаном инфузијом приказана је на графикону број 34.

Графикон број 34. Дескрипција праћења концентрације пропофола у мозгу ($\mu\text{g/ml}$), по минути, таргет контролисаном инфузијом



Приказ распона концентрације пропофола таргет контролисаном инфузијом приказан је у табели број 46.

Табела број 46. Приказ распона концентрације пропофола таргет контролисаном инфузијом

Обележје	N	Min	Max	Аритметичка	
				средина	SD
Профофол ($\mu\text{g/ml}$)	45	1	4,5	2,93	0,27

N - број испитаника; *SD* - стандардна девијација; *Min* - минимална вредност на узорку, *Max* - максимална вредност на узорку

Пацијенти су добијали таргет контролисаном инфузијом пропофол у просечној дози од $2,93 \pm 0,27 \mu\text{g/ml}$.

Распон праћене концентрације пропофола таргет контролисаном инфузијом је од

минимално примењене дозе пропофола која је била 1 µg/ml, до максималне дозе која је износила 4,5 µg/ml. Вредности су дате за цео узорак (N=45).

Дистрибуција наших болесника по употреби мидазолама у МТ и ТЦИ групи, приказана је у табели број 47.

Табела број 47. Дистрибуција примењених доза мидазолама у МТ и ТЦИ групи

		Мидазолам (mg)		Укупно	
		2	3		
Група	МТ	f	18	27	45
		%	40,00%	60,00%	100,00%
Група	ТЦИ	f	21	24	45
		%	46,70%	53,30%	100,00%
Укупно		f	39	51	90
		%	43,30%	56,70%	100,00%

f - фреквенција (број испитаника); % - проценат

$$\chi^2=0,407, df=1, p=0,523$$

Chi квадрат тестом испитали смо да ли се две анализирани групе статистички значајно разликују према добијеним дозама мидазолама. Значајност овог теста изнад је граничне вредности која износи 0,05 ($\chi^2=0,407, df=1, p=0,523$), те закључујемо да статистичка значајност не постоји. Дозу мидазолама од 2 mg примило је 40,0% пацијената из МТ групе и 46,7% испитаника ТЦИ групе. Дозу од 3 mg мидазолама примило је 60,0% испитаника МТ и 53,3% ТЦИ групе.

Средња доза мидазолама у МТ групи је 2,60 mg, а у ТЦИ групи 2,53 mg.

Дистрибуција наших болесника по дози употребљеног фентанила у МТ и ТЦИ групи, приказана је у табели број 48.

Табела број 48. Дистрибуција примењених доза фентанила у МТ и ТЦИ групи

		Доза фентанила (µg)			Укупно	
		50	75	100		
Група	МТ	f	8	19	16	43
		%	18,60%	44,20%	37,20%	100,00%
	ТЦИ	f	12	15	14	41
		%	29,30%	36,60%	34,10%	100,00%
Укупно		f	20	34	30	84
		%	23,80%	40,50%	35,70%	100,00%

f - фреквенција (број испитаника); % - проценат

$$\chi^2=1,35, df=2, p=0,507$$

Хи квадрат тестом испитали смо да ли се две анализирани групе статистички значајно разликују према добијеним дозама фентанила. Значајност овог теста изнад је граничне вредности која износи 0,05 ($\chi^2=1,35, df=2, p=0,507$), те закључујемо да статистичка значајност не постоји. Дозу фентанила од 50 µg примило је 18,6% пацијената из МТ групе и 29,3% испитаника ТЦИ групе. Дозу од 75µg фентанила примило је 44,2% испитаника МТ и 36,6% ТЦИ групе, док је 100 µg примило 37,2% испитаника МТ и 34,1% испитаника ТЦИ групе.

Средња доза фентанила у МТ групи је 79,50 µg, а у ТЦИ групи 76 µg.

Учесталости код наших пацијената добијене укрштањем група по методи седације и примени бускопана приказане су у табели број 49.

Табела број 49. Учесталости код наших пацијената добијене укрштањем група по методи седације и примени бускопана

		Бускопан		Укупно	
		Да	Не		
Група	МТ	f	4	41	45
		%	40,00%	51,20%	50,00%
	ТЦИ	f	6	39	45
		%	60,00%	48,80%	50,00%
Укупно		f	10	80	90
		%	100,00%	100,00%	100,00%

f- фреквенција (број испитаника); % - проценат

$$\chi^2=0,450, df=1, p=0,502$$

Добијени резултати укрштања учесталости наших пацијената по методи седације и примене бускопана показују да између група не постоји статистички значајна разлика ($\chi^2=0,450$, $df=1$, $p>0,05$). Виша вредност статистичке значајности указује да сличан број пацијената је примало бускопан. Табела кростабулације показује да је 40% пацијената из МТ и 60% испитаника ТЦИ групе примало овај лек.

Није забележено коришћење: атропина, клометола, флумазенила и налоксона.

4.5. Мерна времена

Дескриптивни параметри мерних обележја код наших пацијената регистрованих пре, током и непосредно после колоноскопије приказани су у табели број 50.

Табела број 50. Дескриптивни параметри мерних обележја код наших пацијената регистрованих пре, током и непосредно после колоноскопије

Обележје (min)	Група	N	M	SD	t	p
Дужина трајања индукционог времена	MT	45	3,31	0,56	0,18	0,86
	ТЦИ	45	3,29	0,63		
Дужина трајања дубљег нивоа седације	MT	45	11,87	5,21	0,85	0,40
	ТЦИ	45	10,93	5,25		
Укупна дужина трајања седације	MT	45	19,55	5,25	1,22	0,32
	ТЦИ	45	18,40	5,67		
Дужина трајања колоноскопије	MT	45	10,33	5,17	0,61	0,54
	ТЦИ	45	9,67	5,19		
Дужина трајања процедуре	MT	45	13,62	5,82	0,58	0,44
	ТЦИ	45	14,57	6,05		
Време раног буђења-отварање очију	MT	45	5,91	1,12	1,74	0,09
	ТЦИ	45	5,44	1,41		

Т тестом за велике независне узорке тестирали смо разлике између две анализиране групе (MT и ТЦИ) на мереним временима.

Статистички значајна разлика не постоји између MT и ТЦИ групе када ове две групе поредимо према дужини трајања индукционог времена ($t=0,18$, $p>0,05$). Просечно индукционо време у MT групи износило је 3,31 минут, док је у ТЦИ групи ово време износило 3,29 минута.

Дужина трајања дубљег нивоа седације код пацијената MT групе износила је 11,87 минута, док је код пацијената из ТЦИ групе просек овог времена износио 10,93 минута, без статистички значајне разлике ($t=0,85$, $p>0,05$).

Статистички значајна разлика не постоји ни када је у питању просечна дужина трајања седације у две анализиране групе ($t=1,22$, $p>0,05$). Просек овог времена за MT групу износило је 19,55 минута, а за ТЦИ групу 18,40 минута.

Дужина трајања колоноскопије у MT групи износила је 10,33 минута, док је у ТЦИ групи ово време износило 9,67 минута. Просечне вредности дужине трајања колоноскопије није статистички значајно различито за две анализиране групе ($t=0,61$, $p>0,05$).

Дужина трајања процедуре је нешто виша у ТЦИ групи (14,57 минута) у односу на МТ групу (13,62 минута), али разлика није довољна да би била статистички значајна ($t=0,58$, $p>0,05$).

Време раног буђења за пацијенте из МТ групе износи 5,91 минута, а за пацијенте ТЦИ групе износи 5,44 минута . Разлика није статистички значајна ($t=1,74$, $p>0,05$).

Дистрибуција наших болесника по времену опоравка после колоноскопије приказани су у табели број 51.

Табела број 51. Дистрибуција наших болесника по времену опоравка после колоноскопије

Обележје	Група		Укупно
	МТ	ТЦИ	
10	0	1	1
15	40	38	78
20	5	6	11
Укупно	45	45	90

Медијана времена опоравка за све пацијенте износи 14 минута, а аритметичка средина 13,8 минута. Поређење средњих вредности дужине опоравка после колоноскопије показује да не постоје статистички значајне разлике између група МТ и ТЦИ ($t=1,60$, $p>0,05$). Просечно време опоравка за МТ групу износи 14,13 мин, а за ТЦИ групу 13,60 мин.

Дистрибуција наших болесника по времену отпуста после колоноскопије приказани су у табели број 52.

Табела број 52. Дистрибуција наших болесника по времену отпуста после колоноскопије

Обележје	Група		Укупно
	МТ	ТЦИ	
Време отпуста (min)	20	8	24
	25	37	66
Укупно	45	45	90

Медијана времена отпуста за све пацијенте износи 22 минута, а аритметичка средина 21,8 минута. Поређење средњих вредности дужине отпуста после колоноскопије показује да не постоје статистички значајне разлике између група МТ и ТЦИ ($t=0,55$, $p>0,05$). Просечно време отпуста код пацијената из МТ групе износи 21,91 минута, а код пацијената из ТЦИ групе износи 21,73 минута.

5. ДИСКУСИЈА

5.1. Анализа популације

У нашем раду анализирали смо 90 пацијената. Од тога 45 пацијената је добило пропофол мануелном интравенско титрацијом, болусно, (МТ), а код 45 циљано контролисаном инфузијом (ТЦИ). У обе технике пропофол је примењиван после малих доза мидазолама и фентанила.

У обе анализиране групе је приближно једнак број болесника ASA I и ASA II. Број алкохоличара у обе групе је мали, док у обе групе дуван конзумира око половине испитаника.

Просечна старост пацијената у обе групе је била око 50 година. Ова старосна доб обе групе седираних пацијената се уклапа у резултате *Singha* и сарадника (119), тј. да су колоноскопски прегледи у доби од 50-54 године значајни у смислу превенције неоплазије.

У обе анализиране групе био је заступљен уједначени број мушкараца и жена, уједначеног степена образовања. Такође, није било статистички значајне разлике у телесној маси, висини и индексу телесне масе који је био око 25 у обе испитиване групе пацијената.

Обе групе пацијената приближно су једнаке по присутности претходних операција. По врсти претходних операција било статистички значајне разлике и она је последица већег броја гинеколошких (16,7%), а мањег броја ван абдоминалних операција (30%) у МТ групи у односу на ТЦИ групу у којој ниједан пацијент није имао гинеколошку, али је 50% пацијената имало ван абдоминалне операције.

У обе групе је приближно једнак број присуства и врсте алергијске реакције у анамнези.

У односу на индикације за колоноскопију у обе посматране групе није било статистички значајне разлике. Такође, број пацијената са присуством и врстом коморбидитета био је приближно једнак у обе анализиране групе. Овакви резултати одговарају наводима из литературе где се код пацијената планираних за

интравенску седацију прати присуство и врста коморбидитета, чиме се смањује могућност компликација и повећава ефикасност прегледа (120).

Приближно једнак број болесника у обе анализиране групе је било са и без претходне колоноскопије, а уједначен је био и број пацијената код којих је примењивана интравенска седација.

5.2. Анализа хемодинамског и респираторног мониторинга

У нашој студији пратили смо хемодинамске и респираторне параметре пре, током и после колоноскопије код пацијената седираних пропофолом на два начина: мануелно интравенском титрацијом и таргет контролисаном инфузијом. У обе технике пропофол је примењиван после малих доза мидазолама и фентанила.

Резултати спроведене студије указују да постоји статистички значајна разлика у просечним вредностима систолног притиска и степена сатурације у одређеним мерним временима током колоноскопије, а те вредности су веће у ТЦИ групи. Такође веће вредности у овој групи забележене су и у вредностима степена сатурације, систолног притиска, у свим мерним временима после колоноскопије, а непосредно после колоноскопије и у вредностима средњег артеријског притиска.

Мерене вредности артеријског крвног притиска у обе групе биле су у границама физиолошких, а висок степен сатурације у обе испитиване групе добар је показатељ успешног тока дијагностичке колоноскопије у дубокој седацији.

Статистички значајна разлика постоји и у вредностима степена седације и броја респирација у одређеном мерном времену током колоноскопије и он је статистички значајно већи у МТ групи. Такође, број респирација је статистички значајно већи непосредно после колоноскопије у МТ групи. Вредности пулса су пре седације статистички значајно веће у МТ групи, а та значајност постоји и после колоноскопије.

Веће измерене вредности степена седације у МТ групи, као и већи број респирација током колоноскопије значи плићу седацију у односу на ТЦИ групу и у складу је са запажањима о болусној примени лека, када је применом већих или мањих болуса могућ плићи или дубљи ниво седације од жељеног. Веће вредности пулса МТ групе после колоноскопије су у корелацији са већим вредностима пулса

пре колоноскопије, када се хемодинамски параметри стабилизују и враћају на базалне вредности, пре седације и колоноскопије.

Осим наведеног, вредности степена седације, у обе испитиване групе су се одржавале уједначено на дубоком нивоу.

Наши резултати хемодинамског и респираторног мониторинга разликују се од резултата које наводи *Chiang* са сарадницима (121): после интравенске примене малих доза алфентанила у обе испитиване групе, у једној испитиваној групи пропофол је примењиван циљано контролисаном инфузијом, користећи Шнидеров модел, док је друга група добијала пропофол мануелно контролисаном инфузијом, за процедуру горње и доње ендоскопије у једном акту, у дубокој седацији. Резултати су показали да су пацијенти из групе са циљано контролисаном инфузијом имали бољу хемодинамску и респираторну стабилност у односу на групу са мануелном применом инфузије: мањи степен умерене хипотензије, краће периоде брадипнее и мањи степен умерене хипосатурације. Пад артеријске тензије био је већи током доње ендоскопије, вероватно због претходне дехидрираности пацијената пре седације. С обзиром да је колоноскопија удружена са хипотензијом и брадикардијом, као вагусном реакцијом током прегледа, ова чињеница такође доприноси паду тензије. Колоноскопија је удружена са појавом брадикардије, горња ендоскопија са кашљем и тахикардијом, а код дугог трајања процедура могућа је појава и тахикардије и брадикардије (122).

Мада је циљано контролисана инфузија пропофола супериорнија у односу на мануелни режим примене лека у односу на стабилност виталних параметара, овакав закључак треба прихватити са дозом опреза. Прецизна примена циљано контролисане инфузије је од круцијалног значаја за избегавање хипоксије или хемодинамске нестабилности. Постепено повећање концентрације лека (“*step-by-step*”) је кључно за бенефит ефекта циљано контролисане инфузије, јер у наглим повећањима, када је потребно одржати жељени дубљи ниво седације, може да дође до пада сатурације. У таквим случајевима концентрацију лека треба моментално смањити, како би се одржао ниво сатурације изнад 95% и избегао већи степен респираторне исуфицијенције.

Са друге стране, болусна примена пропофола, доводи до наглог повећања концентрације лека и кардиоваскуларне и респираторне депресије, при чему се дата доза лека више не може мењати. У овом случају, примена софистицираног мониторинга, као што је капнографија или биспектрални индекс, не могу помоћи у регистровању транзиторне хипоксије, с обзиром на постојање “пикова“ при болусном администрању пропофола (123, 124).

Предности режима циљано контролисане инфузије у односу на мануелни наводи и *Moerman* сарадницима (86), током дубоке седације, при спонтаном дисању пацијента за колоноскопију. Пацијенти који су седирани циљано контролисаном инфузијом пропофола (користећи Шнидеров модел) и ремифентанила (применом Минтовог модела) (125), имали су мање инциденце апнее и респираторне депресије у односу на оне који су уз циљано контролисану инфузију пропофола, ремифентанил добијали мануелном инфузијом. Ови аутори наводе да је појава апнее код мануелне примене ремифентанила, највероватније последица брзог болусног давања лека на почетку интервенције. Међутим, није било разлике унутар групе у времену појаве апнее. Један од разлога је, према наводима *Bouillon* и сарадника (126), што смањење броја респирација није добар индикатор респираторне депресије, већ пад функционалног резидуалног капацитета, чије праћење у условима клиничких студија није доступно .

Предности циљано контролисане инфузије у односу на мануелни режим примене пропофола приказан је и у студији *Chan* и сарадника (127): поређена је циљано контролисана инфузија пропофола, коришћењем Маршовог модела са интермитентним болусом седативног коктела који је садржао мидазолам, алфентанил и пропофол, током гастроскопије и колоноскопије у једном акту у дубокој седацији. Инциденца појаве хипотензије, брадикардије и транзиторне хипоксије била је већа код пацијената који су током колоноскопије примали седативни коктел.

Учешће анестезиолога у ендоскопским процедурама почело је релативно касно, а учестало је у последње две декаде, што је допринело усавршавању интравенске седације у смислу откривања нових лекова и техника примене. Осим што је заживео концепт примене пропофола таргет контролисаном инфузијом, све

је чешћа примена ове технике и код аутоконтроле седације (*Patient-Controlled Sedation-PCS*) (128). Овим начином је омогућено да пацијент сам, притиском на дугме апликује у крв увек исту дозу лека у истом временском интервалу.

У том смислу, интересантан је закључак студије *Crepeau* и сарадника (129) да је колоноскопија техником аутоконтролом седације болусном применом пропофола у односу на циљано контролисану инфузију пропофола од стране анестезиолога, показала већу респираторну стабилност. Пацијенти су, наиме сами интравенски апликовали по 20 mg пропофола у интервалима дужим од 60 секунди, док је администрација пропофола од стране анестезиолога циљано контролисаном инфузијом до нивоа седације који је комфоран за пацијента. У испитиваној групи, вредности сатурације су биле сигнификантно веће у односу на контролну групу, док су епизоде брадикардије биле чешће у испитиваној у односу на контролну групу, али без сигнификантне значајности.

Циљано контролисана инфузија пропофола примењују се и код такозваних затворених система (“*closed loop*”) за контролу седације, у којима је повезано аутоматско праћење нивоа седације, хемодинамских параметара и биспектралног индекса. Седирани до умереног нивоа седације, применом Маршовог фармакокинетског модела, у просечној дози око 2,3 µg/ml, пацијенти су током колоноскопије били хемодинамски и респираторно стабилни. С обзиром на изнете резултате, овај начин седације може да буде мера примене лекова и мониторинга током колоноскопије у медицинским центрима са могућом софистицираном опремом (130).

Новији систем за администрацију пропофола је и *SEDASYS* (*Ethicon Endo-Surgery, Inc.Somerville, NJ, USA*). Овим системом ендоскопски тим аутоматски примењује пропофол, до минималног или умереног нивоа седације, уз мониторинг пацијента (131). У студији *Pambianco* и сарадника (132), је показано да је током горње и доње ендоскопије, респираторна стабилност била већа у групи у којој је пропофол администриран овим системом у дози од 5-75 µg/kg/min, после болусне примене фентанила у односу на интермитентну болусну примену опиоида и бензодиазепина.

Своја запажања о утицају режима давања лекова на кардиоваскуларну стабилност износи *Santiago* са сарадницима (133): режим давања пропофола није значајно утицао на разлике у кардиореспираторној стабилности током колоноскопије у умереном нивоу седације. Једна група пацијената је добијала пропофол интравенском титрацијом, а друга методом мануелно контролисане инфузије и није било статистички значајне разлике у појави пролазне хипосатурације, хипотензије и брадикардије. Уобичајено је да се пропофол, када се примењује као једини лек током колоноскопије, титрира до дубоког нивоа седације, како би се спречили покрети изазвани болом, нарочито током интервентних процедура. Овом студијом је показано да је независно од режима давања пропофола могућа безбедна колоноскопија у умереном нивоу седације.

Интересантна је студија у којој је поређено четири режима давања лекова за умерени ниво седације током колоноскопије: инфузија 0,2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ дексеметомидина или 0,1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ суфентанила интраназално или интравенска примена 0,4 mg/kg меперидина праћена болусном применом пропофола у дози од 1 mg/kg , а затим инфузијом пропофола (0,5-3 $\text{mg}/\text{kg}/\text{h}$) или 0,4 mg/kg меперидина, праћена болусном применом 0,03 mg/kg мидазолама, а затим инфузијом пропофола (0,5-3 $\text{mg}/\text{kg}/\text{h}$) (94). Вредности средњег артеријског притиска, у односу на његове базалне биле су у последње две групе биле веће у односу на остале групе. Ова разлика је последица не само примењеног режима, већ и избора лекова, тј. група са меперидином, као и група са меперидином и мидазоламом, смањиле су укупну дозу пропофола што је допринело кардиореспираторној стабилности пацијента.

Наша студија показала је да у односу на резултате хемодинамског и респираторног мониторинга, постоји неколико кардиопулмоналних параметара који су нумерички бољи у ТЦИ у односу на МТ групу. Међутим, вредности МТ групе су у физиолошким границама, тј. резултати су изнад лимитираних доњих граничних вредности. Такође, ни у једној испитиваној групи вредности средњег артеријског притиска нису прелазиле преко 115 mmHg (хипертензија), као ни испод 60 mmHg (хипотензија), а средње вредности пулса преко 115 откуцаја у минути (тахикардија), као ни испод 60 откуца у минути (брадикардија). У обе испитиване

групе није дошло до хипоксемије (у нашој студији: степен сатурације мањи од 92 %).

Чињеница је да током ендоскопских процедура долази до појаве кардиопулмоналних нежељених дејстава, од којих су најчешћа хипоксемија (транзиторна и пролонгирана), дисритмија, хипотензија и хипертензија (134).

Примена седације током колоноскопије повећава ризик могућих компликација, при чему се хипоксемија пажљиво анализира, с обзиром на то да су инциденце појаве од 1,5% до 70%, што је чини најчешћим кардиопулмоналним нежељеним догађајем (135, 136). Већи степен хипоксемије може да доведе до апнее, коме, хипотензије, поремећаја дисања, чак и миокардне исхемије (137). Фактори ризика који повећавају хипоксемију током ендоскопије укључују висок *ASA* скор, умерени ниво седације, гојазност, старост пацијента, обољење плућа и дужину процедуре (138).

Примену пропофола титрацијом приказао је *Rex* са сарадницима (139) у једној од првих великих мултицентричних студија у којој је било 36 743 ендоскопске процедуре. Респираторна нежељена дејства дефинисана су као ларингоспазам, апнеа, вентилација пацијената амбу балоном и она су варијала од 1/500 до 1/1000 процедура.

Већ историјска студија *Varga* са сарадницима (140) указала је на важну чињеницу, да метода мониторинга апнее, укључујући палпаторну и визуелну инспекцију торакалног зида и абдомена, није поуздана. Теоретски, овим опсервационим алгоритмом може да се пропусти дијагностика опструктивне апнее, која се манифестује са нормалним грудним/абдоминалном покретима, при релаксацији језика и хипофаринкса.

Такође, важне закључке везане за седацију у ендоскопским процедурама у великом хоспиталном систему, изнео је *Gangi* са сарадницима (141): примена пропофола је ретко узрок кардиоваскуларних компликација и да је нејасно да ли су минорни догађаји, као што је транзиторна или умерена хипоксемија, узрок каснијег значајног морбидитета. У анализи 31 039 ендоскопских процедура при жељеном нивоу седације, болусном применом пропофола или стандардном седацијом бензодиазепина и опиоида, било је 3,08% кардиоваскуларних компликација.

Обухватала је дисритмију, бол и стезање у грудном кошу, хипотензију и инфаркт миокарда. Фактори ризика су били: мушки пол, *Goldman* скор (мерење физиолошког статуса и коморбидитети) и примена пропофола.

Због значаја који кардиоваскуларне компликације имају на безбедан ток ендоскопије, изнећемо и резултате следећих великих студија које су показале да су колоноскопске процедуре безбедне применом балансиране пропофолске седације до умереног или дубоког нивоа седације.

Немачке колеге (142) су приказале мултицентричну студију са 24 441 ендоскопија у којој је било 13 793 колоноскопија. Седација је постизана применом мидазолама са титрирањем пропофола или само титрацијом пропофола до умереног или дубоког нивоа седације. Мања нежељена дејства била су чешћа код пацијената који су добијали пропофол титрацијом у односу на комбиновану примену: хипоксемија се јавила код 93 пацијента, код 7 брадикардија а хипотензија код 5 пацијената. Од већих компликација био је један ларингоспазам и то код горње и доње ендоскопије у истом акту.

У студији коју приказује *Friedrich* са сарадницима (143), било је 6 415 колоноскопија од укупно 10 000 ендоскопскопија, седираних титрацијом пропофола до умереног нивоа седације. Код 39 пацијената се јавила пролазна хипоксемија, код 7 брадикардија, а код 24 хипотензија, што су мања нежељена дејства у односу на три пацијента са апнеом и потребом за вентилацијом амбу балоном, као већим нежељеним дејством.

Примена пропофола титрацијом до умереног нивоа седације приказана је код 2101 пацијента током амбулантне колоноскопије у раду *Horiuchi* и сарадника (144). Хипосатурација је била код 5 пацијената, а ниједан пацијент није имао већи кардиореспираторни инцидент.

Наши седирани пацијенти из обе испитиване групе имали су адекватан ниво кисеоничне сатурације, без потребе за применом антагониста лекова. Није било потребе за повећањем протока кисеоника, асистираним вентилацијом, интубацијом или додатном хоспитализацијом. Код једног пацијента МТ групе спровели смо маневар подизања вилице.

Мониторинг кардиопулмоналне функције током колоноскопије је од непроцењиве важности, чиме се постиже сигнификантна редуција морбидитета и морталитета током процедуре. Уобичајена дефиниција хипоксемије наводи пад кисеоничне сатурације испод 90%, али ми смо, с обзиром на континуирану примену кисеоничне маске са протоком од 6 литара на минут, хипоксемију бележили уколико је вредност испод 92% .

У студији *Watkinsa* и сарадника (145) поређена су три режима примене лекова током колоноскопије до жељеног нивоа седације: примена само пропофола, пропофола и фентанила и фентанила и мидазолама. Осим праћења хипосатурације и промена хемодинамске стабилности, ово је једна од ретких студија у којој су се бележиле и манипулације лекара везане за горњи дисајни пут: подизање вилице, померање главе ради превенције опструкције дисајног пута, пласирање орофарингеалног тубуса чиме се превенира западање језика и омогућава отварање дисајног пута. Резултати ове студије су показали да је број интервенција на горњем дисајном путу био чешћи код обе групе пацијената које су добијале фентанил у односу на примену само пропофола. У овој студији дубоки ниво седације постижан само у групи фентанила и пропофола, што би значило да нивои седације као и дозе лекова нису унапред планирани и да је могуће да је током болусног давања фентанила дошло до респираторне депресије. У односу на ову, у нашој студији су обе групе пацијената добијале фентанил са мидазоломом и пропофолом до дубоког нивоа седације.

Међутим, студија у којој су поређена два режима примене пропофола, циљано контролисане инфузије и мануелни, до дубоког нивоа седације, показује да је интервенција на горњем дисајном путу била чешћа у групи у којој је пропофол примељиван мануелно код горње и доње ендоскопије у истом акту (121).

Код наших пацијената у обе групе није било значајних хемодинамских одступања. Могуће је да смо пропустили епизоде хипотензије или хипертензије код неких пацијената. Али, краћи интервал мерења тензије за процедуре које апроксимативно трају 20 минута је стресно за пацијента.

Срчана фреквенција је праћена као кардиоваскуларни и неуровегетативни параметар. У студијама многих аутора срчана фреквенца као параметар се све ређе

користи, а о њеној вредности се говори посредно, преко резултата електрокардиографског налаза (146). С обзиром да су из студије искључени пацијенти високог ризика (*ASA* III, IV) срчана фреквенција се подиже на ниво поузданог параметра процене кардиоваскуларног и неуровегетативног система.

Наши седирани пацијенти постигли су задовољавајућу кардиореспираторну стабилност пажљивим дозирањем пропофола као и његовим комбиновањем са малим дозама мидазолама и фентанила. Хипоксемију смо превенирали применом континуиране кисеоничне маске са протоком од 6 литара на минут, а интравенска рехидрација пацијената је постизана пре и после колоноскопије.

5.3. Анализа нежељених догађаја током колоноскопије

Учешће анестезиолога у ендоскопском тиму добија све већи значај, с обзиром да сви пацијенти планирани за интравенску седацију у нашој установи очекују да током прегледа “буду потпуно успавани”. Наиме, од 2002. године примењивали смо умерени ниво седације током колоноскопских процедура, да би од 2007. почела примена дубоке седације. Успостављањем адекватне комплијансе са пацијентима, анестезиолошки тим пратио је и искуства током умерене седације и прихватио потребу пацијената за дубоком седацијом.

Уобичајени су препроцедурални прегледи пацијента са лекаром ендоскопистом и упозорења на могуће компликације током саме процедуре. Такође, преседацијски прегледи које спроводи лекар анестезиолог су постали уобичајени део праксе за планиране колоноскопије. Наше дугогодишње искуство је показало да је управо овај део разговора са пацијентом, информативан у смислу саме седацијске процедуре, а писани извештај лекара и потпис пацијента о сагласности за седацију, значајно ослобађа пацијента страха од непознатог. Додатно, пацијенти се информишу преко електронских и писаних медија, а своја искуства размењују са родбином и пријатељима, па је ниво поверења у нашу установу, у односу на интравенску седацију, врло висок.

Искуства аустралијских лекара везано за очекивања пацијента током колоноскопских прегледа у седацији наводи *Chatman* са сарадницима (147). Наиме

током интервјуа 159 пацијената, само 30% пацијената је изјавило да је добро информисано о току седације. Мала информисаност је била о дубини седације, тако да је 39% пацијената изјавило да ће бити у општој анестезији, а 19% да није сигурно како ће бити успавани. Закључак ове студије указује на исправност нашег става о потреби за добром информацијом пацијента пре седацијске процедуре.

Познато је да већина пацијената жели да је добро информисана о току процедуре, па и о могућим компликацијама и ризицима током колоноскопије у седацији (148). Да је важно јасно и прецизно информисати популацију пацијената која се регрутује за “*screening*” колоноскопију наводи *McLachlan* са сарадницима (139). Наиме, антиципација бола, непријатности, осећај незаштићености и вулнерабилности током колоноскопије главна су препрека због које се пацијенти на ове обавезне прегледе не одазивају.

Везано за појаву нежељених догађаја, резултати наше студије показују да током колоноскопије кашаљ није регистрован ни у једној седираној групи, али је штучање регистровано код једног пацијента у МТ групи. У обе седиране групе број пушача је приближно исти и само један пацијент у МТ групи је имао хроничну болест плућа.

Да режим примене циљано контролисане инфузије пропофола није значајно утицао на појаву кашља и штучања у односу на мануелну примену, током колоноскопије у дубокој седацији приказао је *Chiang* са сарадницима (121). Наиме, између група није било статистички значајне разлике у појави кашља и штучања. Избор алфентанила пре давања пропофола у обе групе, иде у прилог чињеници да он изазива најмању инциденцу кашља (7,2%), у односу на болусну примену ремифентанила (26,0%) и фентанила (32%) (150) (151). Мада је студија у Аустралији показала да су пропофол и фентанил најчешће примењивани лекови током седације у ендоскопији (152), са алфентанилом се такође постиже задовољавајући ниво седације. Ремифентанил са пропофолом изазива већи степен респираторне депресије и мучнине због чега се ова комбинација лекова избегава (153).

Студија италијанских колега је приказала податак да је од 17 542 седираних пацијената током ендоскопских процедура 18 (0,1%) имало аспирацију која је била

повезана са епизодом хипосатурације и да су пацијенти после процедуре били под антибиотском заштитом (154).

Појава аспирације је чешћа у ендоскопској пракси у односу на друге велике компликације као што су перфорација колона током полипектомије и повреда слезине, па је познавање фактора ризика за њену појаву од великог значаја (155). Наиме, *Agostini* са сарадницима наводи да, осим дугих процедура и дубока седација пропофолом као јединим леком, повећава ризик за појаву кашља који је сурогат мера за појаву микроаспирација током колоноскопије.

Штуцање, које може да се појави као последица гастроезофагеалне рефлуксне болести, али и због притиска дијафрагме од стране самог ендоскопа, такође може да буде окидач за појаву кашља (156).

Пратећи кашаљ и штучање као нежељене ефекте, *Chafic* са сарадницима (46) је приказао велику студију у којој су ендоскопске процедуре рађене у дубоком нивоу седације само са пропофолом или у комбинацији са анксиолитицима и опиоидима, или стандардном седацијом. Од 757 ендоскопија, било је 338 колоноскопија, а закључак ове студије је да током дубоке седације у ендоскопији постоји стална могућност аспирације, нарочито током пропофолске седације, дугих процедура, уколико се појави штучање и уколико се пацијент током колоноскопије ротира у супинациони положај.

Контраверзно је да су пушачи мање кашљали од непушача, а због ослабљености рефлекса кашља. Међутим, овај део студије се односи само на горњу ендоскопију. Кашаљ током горње ендоскопије се односи првенствено на ларингеалну стимулацију и фарингеалну секрецију. Одвојене студије за процену кашља само током доње ендоскопије тек ће се радити детаљно.

Значај дубине седације за појаву аспирационе пнеумоније приказао је у својој студији *Cooper* са сарадницима (157): код 21,2% од 165 527 колоноскопија седација је била дубока и давана од стране анестезиолога. Констатован је већи степен аспирације и последични развој аспирационе пнеумоније у условима дубљег нивоа седације.

Дубина седације није утицала на фреквенцију перфорације црева или повреду слезине. Међутим, овом студијом је показано да је у дубљем нивоу

седације током прегледа могло дође и до “омчи” без ризика од других компликација, које пацијенти не би могли да толеришу у умереној седацији.

Да избор лекова има значајну улогу у смањењу кашља и штуцања показала је студија *Moertana* и сарадника (86). Наиме, применом циљано контролисане инфузије ремифентанила и пропофола омогућен је бољи комфор пацијента у смислу мање појаве штуцања и кашља. у односу на примену само циљано контролисане инфузије пропофола током колоноскопије у дубокој седацији.

Резултати наше студије везани за појаву муке и повраћања непосредно после колоноскопије показали су да нема статистички значајне разлике између ТЦИ и МТ групе у односу на ова нежељена дејства.

Фактори ризика за пост процедуралну муку и повраћање су женски пол, непушачи, кинетозе и анксиозност (158). Пацијенти са гастроентеролошким обољењима, као што су хиатус херниа, гастроезофагеални рефлукс и метаболички поремећаји, пре свега дијабетес мелитус, затим електролитни дисбаланси, могу такође да буду фактори повећаног ризика за ова нежељена дејства (159). Чешћа мучнина и/или повраћање су код продужених процедура (160).

У обе наше групе био је уједначен број пацијената женског пола и непушача. Није било разлика у пратећим болестима, индикацијама и дужини интервенције у обе испитиване групе, што је такође допринело да је ток пост процедуралног опоравка уједначен, тј. без компликација.

Бензодиазепини се уобичајено користе да редукују анксиозност и омогуће амнезију: мидазолам је ефикасан у редуковању пост процедуралног повраћања (161). Пропофол такође делује као антиеметик и његово дејство је дозно зависно (162), а континуираном инфузијом пропофола остварује се бољи антиеметички ефекат (163). Иако је пропофол даван на два различита начина, мануелно и инфузијом, сматрамо да овај чинилац није био од значаја у односу на друге наведене који су допринели да је постпроцедурални опоравак био задовољавајући.

Избор фентанила, као лека који је потенцијални еметик, увек се поставља као питање током амбулантних колоноскопија. Наиме, није било појаве мучнине и повраћања код пацијената седираних пропофолом, фентанилом и мидазоламом, у резултатима студије *Hsua* и сарадника (164) током гастроинтестиналне

ендоскопије, док се у студији *Khajavi* и сарадника (165) она појављивала. У овој студији није постојала статистички значајна разлика везана за мучнину, између испитиваних група током колоноскопије, од којих је једна седирана мидазоламом, фентанилом и пропофолом у односу на групу седирану мидазоламом, кетаминим и пропофолом. Па ипак, аутори сматрају да комбинација лекова са малим дозама кетамина може допринети редукцији нежељених догађаја током колоноскопије у седацији.

Скоро индентични резултати нашим, везани за муку и/или повраћање, изнесени су у студији *Chan* и сарадника (127). Наиме, и поред чињенице да су лекови давани мануелно или циљано контролисаном инфузијом током колоноскопије у дубокој седацији, сви пацијенти су имали уредан пост процедурални опоравак.

Дубока седација током дијагностичке колоноскопије у нашим условима је значајна, јер се културолошки и психолошки разликујемо од популације високо развијених средина. Степен толеранције на стрес и бол су смањени због чега је значај дубоке седације током колоноскопије велики, наручито уколико се она спроводи стручно и без компликација. Због тога сматрамо да је увођење нових технологија примене лекова, као што је циљано контролисана инфузија пропофола, од значаја, не само као могућност избора, већ могућност и стандардизовања ове технике у колоноскопији, чему доприноси и висока сигурност прегледа.

5.4. Анализа интравенски датих лекова

Да би се унапредила прихватљивост и толерантност колоноскопског прегледа, примењивани су различити протоколи седације, а један од њих је и протокол балансиране пропофолске седације, у коме се комбинује примена бензодиазепина и /или опиоида са пропофолом (166).

Наша студија је анализирао ефикасност два начина давања пропофола, мануелно интравенском титрацијом и циљано контролисаном инфузијом, комбинованих са малим дозама мидазолама и фентанила током амбулантне дијагностичке колоноскопије.

У дози датих лекова није било статистички сигнификантне разлике између група, како у односу на укупну дозу датог пропофола тако и на дозе датог мидазолама и фентанила.

Средња доза интравенски примењених лекова у МТ групи је била: 155,7 mg пропофола (болус доза 40 mg и титрацијом 115,77 mg). Мидазолам је примењен у дози од 2,60 mg, а фентанил у дози од 79,50 µg.

Средња доза интравенски примењених лекова у ТЦИ групи је била: 148,9 mg пропофола (опсег концентрације пропофола се кретао од минималне 1 µg/ml до максималне 4,50 µg/ml: средња примењена концентрација пропофола била је $2,93 \pm 0,27$ µg/ml). Мидазолам је примењен у дози од 2,53 mg, а фентанил у дози од 76 µg.

Пропофол је најпопуларнији интравенски анестетик за примену циљано контролисаном инфузијом. Међутим, примена у гастроентеролошкој ендоскопији је почела пре скоро једне деценије, применом ове технике код аутоконтроле седације током колоноскопије, и процењена је једнако ефикасна као и инхалација нитро-оксидом (167, 168).

У раном раду *Stonell* и сарадници (169) су приказали да применом аутоконтроле седације циљано контролисаном инфузијом, није било разлике у укупној дози пропофола коју су дали анестезиолози титрацијом (288 mg) у односу на дозу лека дате аутоконтролом седације истом техником (238 mg).

Међутим, студија француских лекара (170) показала је да је укупна доза пропофола дата од стране лекара, циљано контролисаном инфузијом, статистички значајно већа (248 mg) у односу на болусну дозу (60 mg) пропофола аутоседацијом, током колоноскопије.

С обзиром да се пропофол једноставно користи, мала је инциденца нежељених ефеката, и кратко контекст-сензитивно полувреме елиминације, учинили су да је одличан избор за кратке интервенције (171). С обзиром да га анестезиолози користе за увод у општу анестезију, лако су се прилагодили да га користе и за седацију током инвазивних процедура.

Овакво мишљење потврђује студија *Wang* и сарадника (172) у којој је испитивано да ли лекари на специјализацији могу да обезбеде бољу седацију

мануелном или циљано контролисаном инфузијом током дијагностичке колоноскопије у дубокој седацији. Наиме, за специјализанте који су мање искусни за примену дубоке седације током колоноскопије, модел циљано контролисаном инфузијом показао се као идеалан да обезбеди квалитетну седацију уз кардиореспираторну стабилност.

Међутим, релативно је мали број радова у којима се приказује техника седације пропофола циљано контролисаном инфузијом у гастроентеролошкој ендоскопији. Неки од њих су радови *Hsua* и *Paao* са сарадницима (173, 174), где је концентрација пропофола од *Se* (3,8+/-0,6 µg/ml) била ефикасна (174) за дубоки ниво седације. Коришћен је Шнидеров модел, а примењен опсег дозе лека је нешто већи од нашег, што је последица примене само пропофола(175)..

У студији *Hsua* и сарадника (176) поређена је примена само циљано контролисане инфузије или у комбинацији са малим дозама мидазолама и фентанила до нивоа дубоке седације, током горње и доње ендоскопије. Доза пропофола у монотерапији била је око 300 mg, а у комбинованој примени лекова око 195 mg, мидазолама око 1 mg, а фентанила око 60 µg. Комбиновање лекова, је као и у нашој студији смањило укупну дозу пропофола.

Примена само пропофола за интервенције у којима се очекује да пацијент буде миран, често је повезана са појавом апнее (120). Кoadминистрацијом малих доза снажног опиоидног аналгетика, фентанила, постиже се блокада моторног одговора на болне стимулусе, као и смањење дозе пропофола потребне за постизање дубоке седације (177).

У пракси се често са пропофолом комбинује опиоидни аналгетик ремифентанил, због његовог брзог почетка дејства и контекст-сензитивног полу времена елиминације краћег од 3 минута (178). Такође, алфентанил, има брз почетак дејства, али нешто дуже контекст-сензитивно полу време елиминације (179). Међутим, с обзиром да су ови лекови кратког дејства, неопходно је понављање болус доза лека за процедуре које трају дуже од 5 минута.

Мале дозе мидазолама делују анксиолитички и доприносе смањењу инциденце кардиоваскуларних нежељених догађаја током ендоскопије (180). Али, коадминистрацијом мидазолама могуће је да се редукују предности примене

пропофола. На пример, спорији метаболизам бензодиазепина може да продужи време опоравка пацијента (181). Уколико се даје као једини лек, мидазолам може да продужи време опоравка и до 70 минута (181).

Међутим, у режиму балансиране пропофолске седације, уобичајена је примена мањих доза мидазолама, у нашој студији, око 2,5 mg код обе групе пацијената. Додатно, мидазолам се даје само на почетку колоноскопије у болусу, тако да почетак метаболизма лека започиње рано и траје око 11 минута.

У студији *Wain-Meng Ho* и сарадника (62) за дубоку балансирану пропофолску седацију током колоноскопије, где су лекови давани интравенском титрацијом, мидазолам је такође даван у дози од 2,5 mg. Доза фентанила је била око 1 ml, а пропофола око 130 mg и те дозе су нешто мање у односу на дозе лекова у нашој студији. Већа просечна телесна тежина наших пацијената (75 kg у односу на 63 kg у наведеној студији) и искључивања из студије пацијената изнад *ASA II* класификације, утицале су да доза лекова у нашој студији буде већа.

Међутим, за дубоку балансирану пропофолску седацију током колоноскопије, у студији *Allena* и сарадника (182) дате су знатно веће дозе пропофола (око 330 mg), применом циљано контролисане инфузије. Овако велика доза пропофола је разумљива, с обзиром да је пропофол балансиран са просечном дозом фентанила око 1 ml, и без примене бензодиазепина.

За колоноскопски преглед у умереном нивоу седације, према резултатима *Paulosa* и сарадника (183) болусном применом лека, доза утрошеног пропофола била око 90 mg, фентанила 1 ml, а мидазолама 2 mg.

Супротно закључку наше студије, студија француских колега је показала да је на потрошњу лекова утицао начин примене (133): доза пропофола је била сигнификатно већа и то у фази индукције (86 mg vs 78 mg) и у укупној потрошњи лека (185 mg vs 157 mg), када је лек даван мануелно контролисаном инфузијом у односу на болусну примену, за умерени ниво седације током колоноскопије.

Примена пропофола болусом, инфузијом или циљано контролисаном инфузијом у оригиналној студији бразилских колега (184) показала је исти ниво концентрације пропофола у различитим мерним временима код ове три методе примене анестетика. После фентанила од 1 µg/kg у све три групе, у једној је

настављена примена пропофола болусно у дози од 1 mg/kg, у другој је после исте иницијалне дозе настављена мануелна инфузија од 100 µg/kg, а у трећој је после иницијалне дозе од 4 µg/ml, настављена таргет контролисана инфузија од 2 µg/ml. Када се укључио финансијски моменат у студију, закључак је да мануелна примена лека захтевала најмању потрошњу, што охрабрује најједноставнији начин примене пропофола.

Теоретски, давање пропофола титрацијом, доводи до повременог пораста концентрације лека у крви и последично до епизода кардиоваскуларне и респираторне депресије. Насупрот томе, циљано контролисани инфузиони систем обезбеђује прецизну контролу концентрације лека и онемогућава предозирање, чиме се редукује појава кардиореспираторне нестабилности.

Наша студија је показала да је протокол балансиране пропофолске седације, базиран на коадминистрацији малих доза мидазолама и фентанила са пропофолом, до дубоког нивоа седације током колоноскопије, подесан и ефикасан на оба начина примене, мануелно и таргет контролисаном инфузијом, без значајне разлике у дози примењених лекова.

У односу на интравенску примену бускопана, није било статистички значајне разлике између МТ и ТЦИ групе. Бускопан је добило 4 пацијента из МТ и 6 пацијената из ТЦИ групе.

Применом спазмолитика редукују се спазми колоне и повећава комфор пацијента. Међутим, употреба ових лекова доводи до појаве нежељених дејстава, код пацијената са кардиолошким обољењем, глаукомом или хипертрофијом простате због чега је њихова примена ограничена (185).

Бускопан је примењиван само у случајевима израженог спазма, с обзиром да сваки од лекова који смо користили за дубоку седацију има доказан спазмолитички ефекат „*in vitro*“. Студија Lee и сарадника (186) је показала да примена пропофола на препарат хуманог црева, инхибира спонтану и ацетил холин индуковану контрактилност глатког мишића. Такође, делта 2 опиоидни агонисти су потентни инхибитори циркулаторне мускулатуре црева, а капа агонисти могу да смање притисак и висцеромоторни одговор на колоректалну дистензију. Познато је да бензодиазепини имају централно миорелаксантно дејство.

Најновија студија која се односи на примену спазмолитика током колоноскопије у дубокој седације, применом таргет контролисане инфузије пропофола, показала је да примена бускопана не смањује дозу пропофола нити повећава проценат тоталних колоноскопија (174). У том смислу се уклапају резултати нашег истраживања у коме је број пацијената који су добили бускопан био мали, при чему није било разлике између испитиваних група.

Антагонисти лекова, флумазенил, налоксон и амиофилин, нису ординирани ни код једног од наших пацијената седираних до дубоког нивоа седације.

5.5. Анализа мерних времена

Rex (187) наводи да се дужина трајања колоноскопије наметнула као мера "ефикасности" рада у сали за колоноскопију. Ова категорија постаје све важнија нарочито у дијагностичкој колоноскопији с обзиром на велики број прегледа који се раде.

Резултати наше спроведене студије показују да се дужина дијагностичке колоноскопије није значајно разликовала између МТ и ТЦИ групе (10,33 минута за МТ групу према 9,66 минута за ТЦИ групу). Такође, није било значајне разлике у дужини целе процедуре (13,62 минута за МТ, према 14,57 минута за ТЦИ групу).

Није било значајне разлике у дужини индукционог времена (3,31 минута за МТ групу, према 3,28 минута за ТЦИ групу). Разлика се није појавила и у дужини трајања дубљег нивоа седације (11,86 минута за МТ групу, према 10,93 минута за ТЦИ), као ни у укупној дужини трајања седације (21,08 минута за МТ групу у односу на 19,66 минута за ТЦИ групу).

У овој студији смо мерили и индукционо време, с обзиром да одређене варијабле утичу на концентрацију пропофола потребну за постизање седације. Те варијабле се односе на старост пацијента, пол и телесну тежину. Пацијенти са већим кардијалним аутпутотом захтевају веће дозе пропофола за постизање дубоке седације (188,189).

Везујући се за наведену чињеницу, у студији *Pao* са сарадницима (174) мерена је концентрација пропофола за постизање адекватног трајања индукционог

времена применом таргет контролисане инфузије, са и без бускопана. Између група није било статистичке значајности, а циљана концентрација пропофола је била око 3,8 μg . Новина ове студије је што је приказана циљана концентрација пропофола у моменту постизања дубоке седације, као једна од перспектива сагледавања индукционог времена, не само кроз категорију времена већ и концентрације лека.

У студији *Chiang* и сарадника (121), индукционо време је било слично као и у нашој студији, око 3 минута и није било разлике између група у којима је дубока седација давана болусно или таргет контролисаном инфузијом пропофола за горњу и доњу ендоскопију у истом акту.

Везано за категорију времена, *Fanti* са сарадницима (190), сматра да је код колоноскопије неопходан интервал од 3 минута између давања фентанила и пропофола како би се испољио промтни опиоидни ефект, а избегло предозирање пропофолом. У том смислу код колоноскопије би индукционо време требало да је обавезно дуже од три минута. Са друге стране, за горњу ендоскопију, по њиховом закључку, није неопходна примена фентанила, с обзиром да је та процедура другачијег квалитета бола, па је и индукционо време кратко.

Интересантан је закључак *Chan* и сарадника (127) везано за примену различитих метода седације на дужину колоноскопије. Они су, наиме, за постизање дубоког нивоа седације, применом циљано контролисане инфузије пропофола, имали бољу хемодинамску и респираторну стабилност у односу на болусну примену седативног коктела, али је колоноскопија била значајно дужа у групи циљано контролисане инфузије. Продужене колоноскопије су дефинисали као све дуже од 30 минута, а опсег дужине у циљано контролисаној групи је био 7-81 минут у односу на болусну групу, у којој је дужина била од 9-63 минута.

У радовима из ове области најчешће налазимо податке за дужину процедуре или колоноскопије. Сваки од ових термина потребно је прецизно дефинисати, јер је појам „процедура“ широк и осим колоноскопије најчешће подразумева и извођење неке интервенције. Тако нпр. у студији *Wang* и сарадника (172) процедурално време је било око 30 минута, а разлика није била значајна између група пацијената које су добијале пропофол таргет контролисаном у односу на мануелну инфузију пропофола. Такође, није било разлике у дужини колоноскопије код пацијената

седираних циљано контролисаном инфузијом пропофола балансираним различитим дозама фентанила (191).

Слична брзина колоноскопије у наше обе испитиване групе, вероватно је последица подједнаке заступљености пацијената према полу, старости, индексу телесне масе и индикацијама за колоноскопију. Такође, све колоноскопије је радило шест колоноскописта са великим клиничким искуством. На разлику у дужини колоноскопије није утицао већи број интервентних колоноскопија у ТЦИ групи, као ни већи број гинеколошких операција код жена у МТ групи, што је све могло да допринесе дужем процедуралном току.

Резултати наше спроведене студије показују да не постоји статистички значајна разлика у времену раног отварања очију између МТ и ТЦИ групе (5,91 минут у МТ групи у односу на 5,44 минута у ТЦИ групи), као ни у времену опоравка (14,13 минута у МТ групи у односу на 13,60 минута у ТЦИ групи) и времену отпуста (21,91 минут у МТ групи у односу на 21,73 минута у ТЦИ групи).

У критеријумима за отпуст и опоравак пацијента нисмо испитивали његове психомоторне функције у пост процедуралној фази, већ клинички аспект у смислу стабилизације виталних параметара, могућност кретања и појаву нежељених дејстава. У ширем смислу дужина овог времена одређује и ниво укупног комфора пацијента током колоноскопије. Пожељно је да оно буде краће како би се пацијент брже вратио уобичајеним дневним активностима.

Резултати наших истраживања везани за време отварања очију, слични су резултатима студије *Moerman* и сарадника (86), у којој је поређено два начина примене ремифентанила: мануелном и циљано контролисаном инфузијом, до дубоког нивоа седације за колоноскопски преглед. Као и у нашој студији и у овој је примена пропофола знатно скратила време опоравка, а начин давања ремифентанила није битно утицао на рано отварање очију, као једном од првих знакова буђења пацијента.

У студији *Wai-Meng Hoa* (62) поређена су времена опоравка после колоноскопије у дубокој седацији у којој је 2,5 mg мидазолама, давано у обе групе испитаника, а пре примене алфентанила или фентанила, у балансираној

пропофолској седацији. Време опоравка је било око 15 минута и корелира са временом опоравка пацијената из дубоке седације у нашој студији.

У обе студије коришћене су релативно мале дозе мидазолама, око 2,5 mg (0,04 mg/kg). *Наре* са сарадницима (192) је указао на линеарност између времена опоравка и дозе мидазолама. Са малим дозама мидазолама (2-3,5 mg), комбинованих са фентанилом, за колоноскопије, времена опоравка су сигнификантно краћа у односу на веће дозе (4-5 mg). Успорени метаболизам бензодиазепина, продужује време опоравка пацијента што успорава рад ендоскопског кабинета и смањује његову ефикасност.

Маневрисање са пацијентом је лакше у плићој у односу на дубоку седацију током колоноскопије (182). Осим ове предности, плитка седација омогућује краће време опоравка у односу на примену дубоке седације: у студији *Allen* и сарадника (182) ова времена су се статистички значајно разликовала и за опоравак из плитке седације било је потребно 3 минута у односу на 7 минута колико је трајао опоравак дубоко седираних пацијената.

Али, време отпуста није се значајно разликовало и за обе групе је било око 70 минута. Овакав резултат је последица чињенице да је на отпусту код обе групе пацијената, плитко и дубоко седираних, била редукована брзина одговора на постављена питања, тј. повратак когнитивних функција је био успорен. У том смислу, време отпуста у овој студији је значајно дуже у односу на време отпуста наших пацијената који су били у дубокој седацији, с обзиром на то да смо користили Модификовани скор за отпуст пацијента који не подразумева опоравак когнитивних функција, већ вреднује стање виталних параметара, постојање бола, мучнине/или повраћања и вртоглавице.

На Округлом столу водича добре праксе о пост процедуралном опоравку Америчког удружења анестезиолога, сугерисана је неопходност пратиоца после седације (193). Међутим, не постоји напомена везана за управљање моторним возилом (194).

Пропофол је анестетик са ултра кратким дејством чиме је омогућен релативно кратак период опоравка когнитивних и психомоторних функција. Па

ипак, наше пацијенте саветујемо да не управљају моторним возилом 24 сата после примања лека.

Дешава се да су неки пацијенти некомпљијанти и да желе да возе после седације. Због тога су спроведена истраживања која су показала да се код пацијената који су примили дозе пропофола веће од 100 mg одржава висока концентрација лека (195). Због тога су актуелна истраживања везана за безбедну вожњу после пропофолске седације.

Резултати наших истраживања показују да смо постигли висок стандард у времену опоравка и отпуста пацијената после колоноскопије у дубокој седацији у обе групе испитаника и тиме допринели у свеукупној ефикасности прегледа.

6. ЗАКЉУЧАК

У нашој студији пратили смо утицај два начина примене балансираног пропофола, мануелном интравенском титрацијом и циљано контролисаном инфузијом, на појаву нежељених ефеката током дијагностичке колоноскопије у дубокој седацији.

Резултати студије су показали да постоји статистички значајна разлика у начину примене пропофола и она је последица веће хемодинамске и респираторне стабилности у ТЦИ групи у односу на МТ групу. Међутим, није постојала статистичка значајност у појави нежељених догађаја везаних за штучање и кашаљ током колоноскопије и појаву муке и/или повраћања после процедуре.

На основу резултата истраживања може се закључити:

1 - Средње вредности систолног притиска биле су сигнификантно веће у ТЦИ групи у односу на МТ групу, у одређеним мерним временима током колоноскопије и свим мерним временима после колоноскопије. Такође, вредности средњег артеријског притиска биле су сигнификантно веће у ТЦИ групи у односу на МТ групу, у одређеним мерним временима током дијагностичке колоноскопије и непосредно после.

Наша студија показала је да у односу на резултате хемодинамског мониторинга, постоји неколико кардиопулмоналних параметара који су нумерички бољи у ТЦИ у односу на МТ групу. Међутим, вредности МТ групе су у физиолошким границама, тј. резултати су изнад лимитираних доњих граничних вредности.

Такође, ни у једној испитиваној групи вредности средњег артеријског притиска нису прелазиле преко 115 mmHg (хипертензија), као ни испод 60 mmHg (хипотензија), а средње вредности пулса преко 115 откуцаја у минути (тахикардија), као ни испод 60 откуцаја у минути (брадикардија).

Мерене вредности у обе групе кретале су се у физиолошким границама, што указује на стабилност кардиоваскуларног система током дубоке пропофолске седације.

2 - Степен сатурације артеријске крви кисеоником био је сигнификантно виши у ТЦИ групи у односу на МТ групу у одређеним мерним временима током дијагностичке колоноскопије и у свим мерним временима после. Међутим, с обзиром на то да се степен сатурације задржавао у физиолошким границама, ова разлика није клинички значајна. Висок степен сатурације у обе испитиване групе добар је показатељ успешног тока дијагностичке колоноскопије у дубокој седацији.

Није регистрован престанак дисања, нити је било потребе за повећањем протока кисеоника, асистираним вентилацијом, интубацијом или додатном хоспитализацијом ни у једној групи пацијената. Вилица се подиже само код једног пацијента из МТ групе.

3 - Од осталих нежељених догађаја везаних за дубоку седацију, а који се односе на кашаљ и штучање током колоноскопије, није било статистички значајне разлике и њихова појава је била минимална. Наиме, кашаљ се не региструје ни у једној групи пацијената, док је штучање регистровано код једног пацијента у МТ групи.

Везано за појаву муке и повраћања непосредно после колоноскопије, наши резултати показују да није било статистички значајне разлике између група. Такође, њихова појава је била минимална, повраћање није регистровано ни у једној испитиваној групи, док се мучнина јавила код укупно три пацијента.

4 - Није било статистички значајне разлике везано за укупну примену пропофола, мидазолама и фентанила.

Средња доза интравенски примењених лекова током колоноскопије у дубокој седацији у МТ групи је била: 155,7 mg пропофола (болус доза 40 mg и титрацијом 115,77 mg), 2,60 mg мидазолама и 79,50 μ фентанила; а у ТЦИ групи је била: 148,9 mg пропофола (опсег дозе пропофола се кретао од минималне дозе 1

μ/ml до максималне 4,50 μ/ml : средња примењена доза пропофола била је $2,93 \pm 0,27$ μ/ml), 2,53 mg мидазолама и 76 μ фентанила.

Такође, није било статистички значајне разлике између група у примени бускопана и његова примена је била мала, код 4 пацијента из МТ групе и 6 из ТЦИ групе.

Није било примене атропина, флумазенила нити налоксона.

5 - Наведеним дозама лекова је постизан дубоки ниво седације. Ниједна колоноскопија није прекинута због неадекватног нивоа седације.

Вредности степена седације су се одржавале уједначено, на дубоком нивоу у обе испитиване групе током дијагностичке колоноскопије и није било статистички значајне разлике између група, осим у једном мерном времену када је ниво седације у МТ групи био нешто плићи у односу на ТЦИ групу.

6 - Дужина трајања индукционог времена за дубоку седацију код дијагностичке колоноскопије се није значајно разликовала између група и код пацијената МТ групе је износило 3,31 минут, а код пацијената ТЦИ групе 3,29 минута.

Такође, није било разлике у дужини трајања дијагностичке колоноскопије и она је код пацијената МТ групе била 10,33 минута, а код пацијената ТЦИ групе 9,67 минута. Све колоноскопије је радило шест колоноскописта са великим клиничким искуством.

У дужини трајања времена опоравка и отпуста такође није било статистички значајне разлике између група. Код пацијената МТ групе време опоравка је било 14,13 минута, а отпуста 21,91 минут, док је код пацијената ТЦИ групе време опоравка било 13,60 минута, а време отпуста 21,73 минута.

На основу претходних резултата и закључака глобална анализа показује следеће:

1. Наша студија показује да је примена балансираног пропофола до дубоког нивоа седације, мануелном интравенском титрацијом или циљано контролисаном инфузијом, током дијагностичке колоноскопије безбедна.
2. Код обе методе примене балансираног пропофола, МТ и ТЦИ, регистрована је стабилност кардиоваскуларног система, добра сатурација периферне крви кисеоником и уједначен ниво дубоке седације.
3. Код оба начина примене балансираног пропофола, МТ и ТЦИ, био је мали проценат појаве нежељених догађаја, чиме је смањен ризик дубоке седације током дијагностичке колоноскопије и омогућен успешан и брз пост процедурални ток.
4. Обе методе примене балансираног пропофола до дубоког нивоа седације, мануелном интравенском титрацијом и циљано контролисаном инфузијом, су адекватне за примену током дијагностичке колоноскопије у амбулантним условима рада, када је боравак пацијента ограничен на 2-3 сата.

На основу наведеног следи закључак:

Наше испитивање је показало да је за дијагностичку колоноскопију у амбулантним условима, примена балансираног пропофола до дубоког нивоа седације, мануелном интравенском титрацијом или циљаном контролисаном инфузијом, једнако ефикасна.

Ограничење студије:

Ограничење студије је у следећим чињеницама:

- пацијенти су *ASA* I и II до 65 година старости без тежих коморбидитета,
- мониторинг притиска и пулса је у временским интервалима који би могли да буду и краћи како се не би пропустили периоди пролазне хипотензије, брадикардије или хипосатурације,
- праћење дубине седације било би прецизније употребом биспектралног индекса .

Литература:

- (1) Amit Ratogi, Sachin Wani. Colonoscopy. *Gastrointestinal Endoscopy* 20017;1:85:60-66.
- (2) ASGE Standards of Practice Committee., Early DS, Ben-Menachem T, Decker GA, Evans JA, Fanelli RD, Fisher DA, et al.. Appropriate use of GI endoscopy. *Gastrointest Endosc.* 2012;75(6):1127-31.
- (3) Levy I, Gralnek IM. Complications of diagnostic colonoscopy, upper endoscopy, and enteroscopy. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2016;30(5):705-18.
- (4) Sharma VK, Nguyen CC, Crowell MD, Lieberman DA, de Garmo P, Fleischer DE. A national study of cardiopulmonary unplanned events after GI endoscopy. *Gastrointest Endosc.* 2007;66(1):27-34.
- (5) Cotton PB, Eisen GM, Aabakken L, Baron TH, Hutter MM, Jacobson BC, et al. A lexicon for endoscopic adverse events: report of an ASGE workshop. *Gastrointest Endosc.* 2010;71(3):446-54.
- (6) Triantafillidis JK, Merikas E, Nikolakis D, Papalois AE. Sedation in gastrointestinal endoscopy: current issues. *World J Gastroenterol.* 2013;19(4):463-81.
- (7) Ko CW, Dominitz JA. Complication of colonoscopy: magnitude and management. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2010; 20:659-71.
- (8) Liu H, Waxman DA, Main R, Mattke S. Utilization of anesthesia services during outpatient endoscopies and colonoscopies and associated spending in 2003-2009. *JAMA.* 2012;307(11):1178-84.
- (9) Paspatis GA, Manolaraki MM, Tribonias G, Theodoropoulou A, Vardas E, Konstantinidis K, et al. Endoscopic sedation in Greece: results from a nationwide survey for the Hellenic Foundation of gastroenterology and nutrition. *Dig Liver Dis.* 2009;41(11):807-11.
- (10) Standards of Practice Committee of the American Society for Gastrointestinal Endoscopy., Lichtenstein DR, Jagannath S, Baron TH, Anderson MA, Banerjee S, Dominitz JA, et al. Sedation and anesthesia in GI endoscopy. *Gastrointest Endosc.* 2008;68(5):815-26.

- (11) Paspatis GA, Tribonias G, Paraskeva K. Level of intended sedation. *Digestion*. 2010;82(2):84-6.
- (12) Inadomi JM, Gunnarsson CL, Rizzo JA, Fang H. Projected increased growth rate of anesthesia professional-delivered sedation for colonoscopy and EGD in the United States: 2009 to 2015. *Gastrointest Endosc*. 2010;72(3):580-6.
- (13) American Association for Study of Liver Diseases.; American College of Gastroenterology.; American Gastroenterological Association Institute.; American Society for Gastrointestinal Endoscopy.; Society for Gastroenterology Nurses and Associates., Vargo JJ, DeLegge MH, Feld AD, Gerstenberger PD, Kwo PY, Lightdale JR, et al. Multisociety sedation curriculum for gastrointestinal endoscopy. *Gastrointest Endosc*. 2012;76(1):e1-25.
- (14) McQuaid KR, Laine L. A systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials of moderate sedation for routine endoscopic procedures. *Gastrointest Endosc*. 2008;67(6):910-23.
- (15) Vargo JJ. Procedural sedation. *Curr Opin Gastroenterol*. 2010;26(5):421-4.
- (16) Standards of Practice Committee., Lichtenstein DR, Jagannath S, Baron TH, Anderson MA, Banerjee S, Dominitz JA, et al. Sedation and anesthesia in GI endoscopy. *Gastrointest Endosc*. 2008;68(2):205-16.
- (17) Agostoni M, Fanti L, Gemma M, Pasculli N, Beretta L, Testoni PA. Adverse events during monitored anesthesia care for GI endoscopy: an 8-year experience. *Gastrointest Endosc*. 2011;74(2):266-75.
- (18) Ferreira AO, Cravo M. Sedation in gastrointestinal endoscopy: Where are we at in 2014? *World J Gastrointest Endosc*. 2015;7(2):102-9.
- (19) Côté GA, Hovis CE, Hovis RM, Waldbaum L, Early DS, Edmundowicz SA, et al. A screening instrument for sleep apnea predicts airway maneuvers in patients undergoing advanced endoscopic procedures. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2010;8(8):660-5.
- (20) Khiani VS, Salah W, Maimone S, Cummings L, Chak A. Sedation during endoscopy for patients at risk of obstructive sleep apnea. *Gastrointest Endosc*. 2009;70(6):1116-20.
- (21) Mallampati SR, Gatt SP, Gugino LD, Desai SP, Waraksa B, Freiburger D, et al.

A clinical sign to predict difficult tracheal intubation: a prospective study. *Can Anaesth Soc J.* 1985;32(4):429-34.

(22) Cohen LB. Sedation issues in quality colonoscopy. *Gastrointest Endosc Clin N Am.* 2010;20(4):615-27.

(23) Cohen LB, Ladas SD, Vargo JJ, Paspatis GA, Bjorkman DJ, Van der Linden P, et al. Sedation in digestive endoscopy: the Athens international position statements. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010;32(3):425-42.

(24) Küper MA, Kratt T, Kramer KM, Zdichavsky M, Schneider JH, Glatzle J, et al. Effort, safety, and findings of routine preoperative endoscopic evaluation of morbidly obese patients undergoing bariatric surgery. *Surg Endosc.* 2010;24(8):1996-2001.

(25) Wani S, Azar R, Hovis CE, Hovis RM, Cote GA, Hall M, et al. Obesity as a risk factor for sedation-related complications during propofol-mediated sedation for advanced endoscopic procedures. *Gastrointest Endosc.* 2011;74(6):1238-47.

(26) Bamniji N, Cohen LB. Endoscopic sedation of patients with chronic liver disease. *Clin Liver Dis* 2010;14:185-94.

(27) Verbeeck RK. Pharmacokinetics and dosage adjustment in patients with hepatic dysfunction. *Eur J Clin Pharmacol.* 2008;64(12):1147-61.

(28) Cappell MS. Risks versus benefits of gastrointestinal endoscopy during pregnancy. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2011;8(11):610-34.

(29) Briggs GG, Greeman RK, Yaffe SJ. *Drugs in pregnancy and lactation : a reference guide to fetal and neonatal risk.* 9th ed. Philadelphia : Lippincott Williams and Wilkins ; 2011.

(30) Klotz U. Pharmacokinetics and drug metabolism in the elderly. *Drug Metab Rev.* 2009;41(2):67-76.

(31) Kerker A, Hardt C, Schlieff HE, Dumoulin FL. Combined sedation with midazolam/propofol for gastrointestinal endoscopy in elderly patients. *BMC Gastroenterol.* 2010;10:11.

(32) Blayney MR. Procedural sedation for adult patients: an overview. *Continuing Educ in Anaesth, Crit Care Pain* 2013;12(4): 176-80.

- (33) Chernik DA, Gillings D, Laine H, Hendler J, Silver JM, Davidson AB, et al. Validity and reliability of the Observer's Assessment of Alertness/Sedation Scale: study with intravenous midazolam. *J Clin Psychopharmacol.* 1990;10(4):244-51.
- (34) Qadeer MA, Vargo JJ, Patel S, Dumot JA, Lopez AR, Trolli PA, et al. Bispectral index monitoring of conscious sedation with the combination of meperidine and midazolam during endoscopy. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2008;6(1):102-8.
- (35) Doyle DJ. Extended monitoring in gastroenterology: capnography, monitoring depth of sedation, and computer-assisted propofol sedation. *Techniques in Gastrointestinal Endoscopy* 2009;11:164-70.
- (36) American Society of Anesthesiologists. Standards for basic anesthesia monitoring 2011; Available at: <http://isgd//PqU3Fg>. Accessed January 1, 2012.
- (37) Baudet JS, Diaz-Bethencourt D, Avilés J, Aguirre-Jaime A. Minor adverse events of colonoscopy on ambulatory patients: the impact of moderate sedation. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2009;21(6):656-61.
- (38) Sharma VK, Nguyen CC, Crowell MD, Lieberman DA, de Garmo P, Fleischer DE. A national study of cardiopulmonary unplanned events after GI endoscopy. *Gastrointest Endosc.* 2007;66(1):27-34.
- (39) Khiani VS, Soulos P, Gancayco J, Gross CP. Anesthesiologist involvement in screening colonoscopy: temporal trends and cost implications in the medicare population. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2012;10(1):58-64.
- (40) Aldrete JA. The post-anesthesia recovery score revisited. *J Clin Anesth.* 1995;7(1):89-91.
- (41) Chung F, Chan VW, Ong D. A post-anesthetic discharge scoring system for home readiness after ambulatory surgery. *J Clin Anesth.* 1995;7(6):500-6.
- (42) Müller M, Wehrmann T. How best to approach endoscopic sedation? *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2011;8(9):481-90.
- (43) Friedrich K, Stremmel W, Sieg A. Endoscopist-administered propofol sedation is safe - a prospective evaluation of 10,000 patients in an outpatient practice. *J Gastrointest Liver Dis.* 2012;21(3):259-63.
- (44) Baudet JS, Diaz-Bethencourt D, Avilés J, Aguirre-Jaime A. Minor adverse events of colonoscopy on ambulatory patients: the impact of moderate sedation. *Eur J*

Gastroenterol Hepatol. 2009;21(6):656-61.

(45) Choi CH. Safety and prevention of complications in endoscopic sedation. Dig Dis Sci. 2012;57(7):1745-7.

(46) El Chafic AH, Eckert G, Rex DK. Prospective description of coughing, hemodynamic changes, and oxygen desaturation during endoscopic sedation. Dig Dis Sci. 2012;57(7):1899-907.

(47) Rex DK, Deenadayalu VP, Eid E, Imperiale TF, Walker JA, Sandhu K, et al. Endoscopist-directed administration of propofol: a worldwide safety experience. Gastroenterology. 2009;137(4):1229-37; quiz 1518-9.

(48) Manolaraki MM, Stroumpos C, Paspartis GA. Sedation in Gastrointestinal Endoscopies (Part 1). Annals Gastroenterol 2009; 22(2):90-6.

(49) Heeremans E, Absalom A. Anxiolytics, sedatives and hypnotics. Anaesthesia and intensive care medicine 2010;11(8):330-5.

(50) De Villiers WJ. Anesthesiology and gastroenterology. Anesthesiol Clin. 2009;27(1):57-70.

(51) Goulson DT, Fragneto RY. Anesthesia for gastrointestinal endoscopic procedures. Anesthesiol Clin. 2009;27(1):71-85.

(52) Hsieh YH, Chou AL, Lai YY, Chen BS, Sia SL, Chen IC, et al. Propofol alone versus propofol in combination with meperidine for sedation during colonoscopy. J Clin Gastroenterol. 2009;43(8):753-7.

(53) Neves JF, Araújo MM, Araújo Fde P, Ferreira CM, Duarte FB, Pace FH, et al. [Colonoscopy sedation: clinical trial comparing propofol and fentanyl with or without midazolam]. Rev Bras Anesthesiol. 2016;66(3):231-6.

(54) Agüero Peña RE, Pascuzzo-Lima C, Granado Duque AE, Bonfante-Cabarcas RA. [Propofol-induced myocardial depression: possible role of atrial muscarinic cholinergic receptors]. Rev Esp Anesthesiol Reanim. 2008;55(2):81-5.

(55) Padmanabhan U, Leslie K, Eer AS, Maruff P, Silbert BS. Early cognitive impairment after sedation for colonoscopy: the effect of adding midazolam and/or fentanyl to propofol. Anesth Analg. 2009;109(5):1448-55.

(56) Thomson A, Andrew G, Jones DB. Optimal sedation for gastrointestinal

- endoscopy: review and recommendations. *J Gastroenterol Hepatol.* 2010;25(3):469-78.
- (57) Horiuchi A, Nakayama Y, Katsuyama Y, Ohmori S, Ichise Y, Tanaka N. Safety and driving ability following low-dose propofol sedation. *Digestion.* 2008;78(4):190-4.
- (58) Brown KE, Mirrakhimov AE, Yeddula K, Kwatra MM. Propofol and the risk of delirium: exploring the anticholinergic properties of propofol. *Med Hypotheses.* 2013;81(4):536-9.
- (59) Murphy A, Campbell DE, Baines D, Mehr S. Allergic reactions to propofol in egg-allergic children. *Anesth Analg.* 2011;113(1):140-4.
- (60) Nitsun M, Szokol JW, Saleh HJ, Murphy GS, Vender JS, Luong L, et al. Pharmacokinetics of midazolam, propofol, and fentanyl transfer to human breast milk. *Clin Pharmacol Ther.* 2006;79(6):549-57.
- (61) Cohen LB, Hightower CD, Wood DA, Miller KM, Aisenberg J. Moderate level sedation during endoscopy: a prospective study using low-dose propofol, meperidine/fentanyl, and midazolam. *Gastrointest Endosc.* 2004;59(7):795-803.
- (62) Ho WM, Yen CM, Lan CH, Lin CY, Yong SB, Hwang KL, et al. Comparison between the recovery time of alfentanil and fentanyl in balanced propofol sedation for gastrointestinal and colonoscopy: a prospective, randomized study. *BMC Gastroenterol.* 2012;12:164.
- (63) Childers RE, Williams JL, Sonnenberg A. Practice patterns of sedation for colonoscopy. *Gastrointest Endosc.* 2015;82(3):503-11.
- (64) Vargo JJ, Niklewski PJ, Williams JL, Martin JF, Faigel DO. Patient safety during sedation by anesthesia professionals during routine upper endoscopy and colonoscopy: an analysis of 1.38 million procedures. *Gastrointest Endosc.* 2017;85(1):101-8.
- (65) Thomson A, Andrew G, Jones DB. Optimal sedation for gastrointestinal endoscopy: review and recommendations. *J Gastroenterol Hepatol.* 2010;25(3):469-78.
- (66) American Society of Anesthesiologists Task Force on Sedation and Analgesia by Non-Anesthesiologists. Practice guidelines for sedation and analgesia by non-anesthesiologists. *Anesthesiology.* 2002;96(4):1004-17.

- (67) Dosani M, McCormack J, Reimer E, Brant R, Dumont G, Lim J, et al. Slower administration of propofol preserves adequate respiration in children. *Paediatr Anaesth.* 2010;20(11):1001-8.
- (68) Mandel JE. Recent advances in control of sedation. *Techniques in Gastrointestinal Endoscopy* 2016;18(1): 2-6.
- (69) Rossi MG, Candiotti KA. New modalities and paradigms for sedation: "new sedation agents". *Techniques in Gastrointestinal Endoscopy* 2009;11(4):171-6.
- (70) Nilsson A, Grossmann B, Kullman E, Uustal E, Sjöberg F, Nilsson L. Sedation during endoscopic retrograde cholangiopancreatography: a randomized controlled study of patient-controlled propofol sedation and that given by a nurse anesthetist. *Scand J Gastroenterol.* 2015;50(10):1285-92.
- (71) Dryden PE. Target-Controlled Infusions: Paths to Approval. *Anesth Analg.* 2016;122(1):86-9.
- (72) Wang JF, Li B, Yang YG, Fan XH, Li JB, Deng XM. Target-Controlled Infusion of Propofol in Training Anesthesiology Residents in Colonoscopy Sedation: A Prospective Randomized Crossover Trial. *Med Sci Monit.* 2016;22:206-10.
- (73) Hsu CD, Huang JM, Chuang YP, Wei HY, Su YC, Wu JY, et al. Propofol target-controlled infusion for sedated gastrointestinal endoscopy: A comparison of propofol alone versus propofol-fentanyl-midazolam. *Kaohsiung J Med Sci.* 2015;31(11):580-4.
- (74) Schwilden H. A general method for calculating the dosage scheme in linear pharmacokinetics. *Eur J Clin Pharmacol.* 1981;20(5):379-86.
- (75) Glen JB. The development of 'Diprifusor': a TCI system for propofol. *Anaesthesia.* 1998;53 Suppl 1:13-21.
- (76) Shelley B, Sutcliffe N. Total intravenous anaesthesia. *Clinical Anaesthesia* 2010; 11(4):144-146.
- (77) Donati F, Miller DR, Fiset P. Target-controlled infusion devices: are we missing much? *Can J Anaesth.* 2011;58(4):349-53.
- (78) Masui K, Upton RN, Doufas AG, Coetzee JF, Kazama T, Mortier EP, Struys MM. The performance of compartmental and physiologically based recirculatory pharmacokinetic models for propofol: a comparison using bolus, continuous, and target-controlled infusion data. *Anesth Analg.* 2010;111(2):368-79.

- (79) Absalom AR, Mani V, De Smet T, Struys MM. Pharmacokinetic models for propofol--defining and illuminating the devil in the detail. *Br J Anaesth*. 2009;103(1):26-37.
- (80) Marsh B, White M, Morton N, Kenny GN. Pharmacokinetic model driven infusion of propofol in children. *Br J Anaesth*. 1991;67(1):41-8.
- (81) Schnider TW, Minto CF, Shafer SL, Gambus PL, Andresen C, Goodale DB, Youngs EJ. The influence of age on propofol pharmacodynamics. *Anesthesiology*. 1999;90(6):1502-16.
- (82) Schnider TW. Pharmacokinetic and pharmacodynamic concepts underpinning total intravenous anesthesia. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2015;29 Suppl 1:S7-S10.
- (83) Sepúlveda PO, Cortínez LI, Recart A, Muñoz HR. Predictive ability of propofol effect-site concentrations during fast and slow infusion rates. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2010;54(4):447-52.
- (84) White M, Kenny GN, Schraag S. Use of target controlled infusion to derive age and gender covariates for propofol clearance. *Clin Pharmacokinet*. 2008;47(2):119-27.
- (85) Shelley B, Sutcliffe N. Total intravenous anaesthesia. *Clinical Anaesthesia* 2010; 11(4):144-6.
- (86) Moerman AT, Herregods LL, De Vos MM, Mortier EP, Struys MM. Manual versus target-controlled infusion remifentanyl administration in spontaneously breathing patients. *Anesth Analg*. 2009;108(3):828-34.
- (87) Simoni RF, de Paula Gomes Miziara LE, Esteves LO, Ribeiro D'Castro JG, Morales CA Jr, Esqueapatti Sandrin CE, et al. Pharmacodynamic evaluation and physical/chemical analysis of two formulations of propofol used in target-controlled infusion. *Braz J Anesthesiol*. 2013;63(1):59-65.
- (88) Barends C, Absalom A. Anxiolytics, sedatives and hypnotics. *Anaesthesia and Intensive Care Medicine* 2016;17(8):411-7.
- (89) Olkkola KT, Ahonen J. Midazolam and other benzodiazepines. *Handb Exp Pharmacol*. 2008;(182):335-60.
- (90) Wu S, Wu Z, Zhang X, Wang R, Bai J. The incidence and risk factors of portal vein system thrombosis after splenectomy and pericardial devascularization. *Turk J Gastroenterol*. 2015;26(5):423-8.

- (91) Unlugenc H, Guler T, Gunes Y, Isik G. Comparative study of the antiemetic efficacy of ondansetron, propofol and midazolam in the early postoperative period. *Eur J Anaesthesiol.* 2003;20(8):668-73.
- (92) Cinar K, Yakut M, Ozden A. Sedation with midazolam versus midazolam plus meperidine for routine colonoscopy: a prospective, randomized, controlled study. *Turk J Gastroenterol.* 2009;20(4):271-5.
- (93) Hayee B, Dunn J, Loganayagam A, Wong M, Saxena V, Rowbotham D, et al. Midazolam with meperidine or fentanyl for colonoscopy: results of a randomized trial. *Gastrointest Endosc.* 2009;69(3 Pt 2):681-7.
- (94) Akarsu Ayazoğlu T, Polat E, Bolat C, Yasar NF, Duman U, Akbulut S, et al. Comparison of propofol-based sedation regimens administered during colonoscopy. *Rev Med Chil.* 2013;141(4):477-85.
- (95) Robertson DJ, Jacobs DP, Mackenzie TA, Oringer JA, Rothstein RI. Clinical trial: a randomized, study comparing meperidine (pethidine) and fentanyl in adult gastrointestinal endoscopy. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009;29(8):817-23.
- (96) American Society of Anesthesiologists Task Force on Acute Pain Management.. Practice guidelines for acute pain management in the perioperative setting: an updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Acute Pain Management. *Anesthesiology.* 2012;116(2):248-73.
- (97) Hirsh I, Vaissler A, Chernin J, Segol O, Pizov R. Fentanyl or tramadol, with midazolam, for outpatient colonoscopy: analgesia, sedation, and safety. *Dig Dis Sci.* 2006;51(11):1946-51.
- (98) Türk HŞ, Aydoğmuş M, Unsal O, Köksal HM, Açık ME, Oba S. Sedation-analgesia in elective colonoscopy: propofol-fentanyl versus propofol-alfentanil. *Braz J Anesthesiol.* 2013;63(4):352-7.
- (99) Schilling D. Propofol-based sedation in gastrointestinal endoscopy: getting safer and safer. *Digestion.* 2014;89(4):272-3.
- (100) Usta B, Türkay C, Muslu B, Gözdemir M, Kasapoglu B, Sert H, et al. Patient-controlled analgesia and sedation with alfentanil versus fentanyl for colonoscopy: a randomized double blind study. *J Clin Gastroenterol.* 2011;45(7):e72-5.

- (101) Turan A, Memiş D, Karamanlýodthlu B, Pamukçu Z, Süt N. Effect of aminophylline on bispectral index. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2004;48(4):408-11.
- (102) Stirt JA. Aminophylline may act as a morphine antagonist. *Anaesthesia.* 1983;38(3):275-8.
- (103) Sakurai S, Fukunaga A, Fukuda K, Kasahara M, Ichinohe T, Kaneko Y. Aminophylline reversal of prolonged postoperative sedation induced by propofol. *J Anesth.* 2008;22(1):86-8.
- (104) Chung HJ, Bang BW, Kim HG, Kwon KS, Shin YW, Jeong S, et al. Delayed flumazenil injection after endoscopic sedation increases patient satisfaction compared with immediate flumazenil injection. *Gut Liver.* 2014;8(1):7-12.
- (105) Regula J, Sokol-Kobielska E. Sedation in endoscopy: when and how. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2008;22(5):945-57.
- (106) Van der Linden P. Sedation in gastrointestinal endoscopy: an anesthesiologist's perspective. *Digestion.* 2010;82(2):102-5.
- (107) Bryson EO, Sejpal D. Anesthesia in remote locations: radiology and beyond, international anesthesiology clinics: gastroenterology: endoscopy, colonoscopy, and ERCP. *Int Anesthesiol Clin.* 2009 Spring;47(2):69-80.
- (108) McQuaid KR, Laine L. A systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials of moderate sedation for routine endoscopic procedures. *Gastrointest Endosc.* 2008;67(6):910-23.
- (109) Poincloux L, Laquière A, Bazin JE, Monzy F, Artigues F, Bonny C, et al. A randomized controlled trial of endoscopist vs. anaesthetist-administered sedation for colonoscopy. *Dig Liver Dis.* 2011;43(7):553-8.
- (110) Padmanabhan U, Leslie K. Australian anaesthetists' practice of sedation for gastrointestinal endoscopy in adult patients. *Anaesth Intensive Care.* 2008;36(3):436-41.
- (111) Lightdale JR, Weinstock P. Simulation and training of procedural sedation. *Techniques in Gastrointestinal Endoscopy* 2011;13(3):167-73.
- (112) Riphaut A, Wehrmann T, Weber B, Arnold J, Beilenhoff U, Bitter H, et al. [S3-guidelines--sedation in gastrointestinal endoscopy]. *Z Gastroenterol.* 2008;46(11):1298-330.

- (113) Standards of Practice Committee of the American Society for Gastrointestinal Endoscopy., Lichtenstein DR, Jagannath S, Baron TH, Anderson MA, Banerjee S, Dominitz JA, et al. Sedation and anesthesia in GI endoscopy. *Gastrointest Endosc.* 2008;68(5):815-26.
- (114) American Society of Anesthesiologists Task Force on Sedation and Analgesia by Non-Anesthesiologists. Practice guidelines for sedation and analgesia by non-anesthesiologists. *Anesthesiology.* 2002;96(4):1004-17.
- (115) ASA Statement on Safe Use of Propofol. Approved 2004. Available from URL: <http://www.ASAhq.org/publicationsAndServices/standards/37.pdf>.
- (116) Fanti L, Testoni PA. Sedation and analgesia in gastrointestinal endoscopy: what's new? *World J Gastroenterol.* 2010;16(20):2451-7.
- (117) Passot S, Servin F, Allary R, Pascal J, Prades JM, Auboyer C, et al. Target-controlled versus manually-controlled infusion of propofol for direct laryngoscopy and bronchoscopy. *Anesth Analg* 2002; 94(5):1212-1216.
- (118) Faul F, Erdfelder E, Lang AG, Buchner A. G* Power 3: a flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences. *Behav Res Methods* 2007;39(2):175-191.
- (119) Singh H, Demers AA, Xue L, Turner D, Bernstein CN. Time trends in colon cancer incidence and distribution and lower gastrointestinal endoscopy utilization in Manitoba. *Am J Gastroenterol.* 2008;103(5):1249-56.
- (120) Enestvedt BK, Eisen GM, Holub J, Lieberman DA. Is the American Society of Anesthesiologists classification useful in risk stratification for endoscopic procedures? *Gastrointest Endosc.* 2013;77(3):464-71.
- (121) Chiang MH, Wu SC, You CH, Wu KL, Chiu YC, Ma CW, et al. Target-controlled infusion vs. manually controlled infusion of propofol with alfentanil for bidirectional endoscopy: a randomized controlled trial. *Endoscopy.* 2013;45(11):907-14.
- (122) Triantafillidis JK, Merikas E, Nikolakis D, Papalois AE. Sedation in gastrointestinal endoscopy: current issues. *World J Gastroenterol.* 2013;19(4):463-81.
- (123) Beitz A, Riphaus A, Meining A, Kronshage T, Geist C, Wagenpfeil S, et al. Capnographic monitoring reduces the incidence of arterial oxygen desaturation and hypoxemia during propofol sedation for colonoscopy: a randomized, controlled

- study (ColoCap Study). *Am J Gastroenterol*. 2012;107(8):1205-12.
- (124) von Delius S, Salletmaier H, Meining A, Wagenpfeil S, Saur D, Bajbouj M, Et al. Bispectral index monitoring of midazolam and propofol sedation during endoscopic retrograde cholangiopancreatography: a randomized clinical trial (the EndoBIS study). *Endoscopy*. 2012;44(3):258-64.
- (125) Minto CF, Schnider TW, Shafer SL. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanyl. II. Model application. *Anesthesiology*. 1997;86(1):24-33.
- (126) Bouillon T, Bruhn J, Roepcke H, Hoeft A. Opioid-induced respiratory depression is associated with increased tidal volume variability. *Eur J Anaesthesiol*. 2003;20(2):127-33.
- (127) Chan WH, Chang SL, Lin CS, Chen MJ, Fan SZ. Target-controlled infusion of propofol versus intermittent bolus of a sedative cocktail regimen in deep sedation for gastrointestinal endoscopy: comparison of cardiovascular and respiratory parameters. *J Dig Dis*. 2014;15(1):18-26.
- (128) Basavana Gouda Goudra, Jeff E. Mandel. Target-controlled infusions/patient-controlled sedation. *Techniques in Gastrointestinal Endoscopy*. 2009; 11:181-187.
- (129) Crepeau T, Poincloux L, Bonny C, Lighetto S, Jaffeux P, Artigue F, et al. Significance of patient-controlled sedation during colonoscopy. Results from a prospective randomized controlled study. *Gastroenterol Clin Biol*. 2005;29(11):1090-6.
- (130) Dumont GA, Ansermino JM. Closed-loop control of anesthesia: a primer for anesthesiologists. *Anesth Analg*. 2013;117(5):1130-8.
- (131) Goudra BG, Singh PM, Chandrasekhara V. SEDASYS(®), airway, oxygenation, and ventilation: anticipating and managing the challenges. *Dig Dis Sci*. 2014;59(5):920-7.
- (132) Pambianco DJ, Vargo JJ, Pruitt RE, Hardi R, Martin JF. Computer-assisted personalized sedation for upper endoscopy and colonoscopy: a comparative, multicenter randomized study. *Gastrointest Endosc*. 2011;73(4):765-72.
- (133) González-Santiago JM, Martín-Noguerol E, Vinagre-Rodríguez G, Hernández-Alonso M, Dueñas-Sadornil C, Pérez-Gallardo B, et al. Intermittent boluses versus pump continuous infusion for endoscopist-directed propofol administration in colonoscopy. *Rev Esp Enferm Dig*. 2013;105(7):378-84.

- (134) Levy I, Gralnek IM. Complications of diagnostic colonoscopy, upper endoscopy, and enteroscopy. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2016;30(5):705-18.
- (135) Qadeer MA, Rocio Lopez A, Dumot JA, Vargo JJ. Risk factors for hypoxemia during ambulatory gastrointestinal endoscopy in ASA I-II patients. *Dig Dis Sci.* 2009;54(5):1035-40.
- (136) Qadeer MA, Rocio Lopez AR, Dumot JA, Vargo JJ. Hipoxemia during moderate sedation for gastrointestinal endoscopy: causes and associations. *Digestion.*2011;84(1):37-45.
- (137) Giordano FJ. Oxygen, oxidative stress, hypoxia, and heart failure. *J Clin Invest.* 2005;115(3):500-8.
- (138) Wernli KJ, Brenner AT, Rutter CM, Inadomi JM. Risks Associated With Anesthesia Services During Colonoscopy. *Gastroenterology.* 2016;150(4):888-94;
- (139) Rex DK, Heuss LT, Walker JA, Qi R. Trained registered nurses/endoscopy teams can administer propofol safely for endoscopy. *Gastroenterology.* 2005;129(5):1384-91.
- (140) Vargo JJ, Holub JL, Faigel DO, Lieberman DA, Eisen GM. Risk factors for cardiopulmonary events during propofol-mediated upper endoscopy and colonoscopy. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006;24(6):955-63.
- (141) Gangi S, Saidi F, Patel K, Johnstone B, Jaeger J, Shine D. Cardiovascular complications after GI endoscopy: occurrence and risks in a large hospital system. *Gastrointest Endosc.* 2004;60(5):679-85.
- (142) Sieg A; bng-Study-Group., Beck S, Scholl SG, Heil FJ, Gotthardt DN, et al. Safety analysis of endoscopist-directed propofol sedation: a prospective, national multicenter study of 24 441 patients in German outpatient practices. *J Gastroenterol Hepatol.* 2014;29(3):517-23.
- (143) Friedrich K, Stremmel W, Sieg A. Endoscopist-administered propofol sedation is safe - a prospective evaluation of 10,000 patients in an outpatient practice. *J Gastrointestin Liver Dis.* 2012;21(3):259-63.
- (144) Horiuchi A, Nakayama Y, Kajiyama M, Kato N, Kamijima T, Ichise Y, et al. Safety and effectiveness of propofol sedation during and after outpatient colonoscopy. *World J Gastroenterol.* 2012;18(26):3420-5.

- (145) Watkins TJ, Bonds RL, Hodges K, Goettle BB, Dobson DA, Maye JP. Evaluation of postprocedure cognitive function using 3 distinct standard sedation regimens for endoscopic procedures. *AANA J.* 2014;82(2):133-9.
- (146) Gottlieb KT, Banerjee S, Barth BA, Bhat YM, Desilets DJ, Maple JT, et al. Monitoring equipment for endoscopy. *Gastrointestinal Endoscopy* 2013;77(2):175-80.
- (147) Chatman N, Sutherland JR, van der Zwan R, Abraham N. A survey of patient understanding and expectations of sedation/anaesthesia for colonoscopy. *Anaesth Intensive Care.* 2013;41(3):369-73.
- (148) Brooks AJ, Hurlstone DP, Fotheringham J, Gane J, Sanders DS, McAlindon ME. Information required to provide informed consent for endoscopy: an observational study of patients' expectations. *Endoscopy.* 2005;37(11):1136-9.
- (149) McLachlan SA, Clements A, Austoker J. Patients' experiences and reported barriers to colonoscopy in the screening context--a systematic review of the literature. *Patient Educ Couns.* 2012;86(2):137-46.
- (150) Padmanabhan U, Leslie K. Australian anaesthetists' practice of sedation for gastrointestinal endoscopy in adult patients. *Anaesth Intensive Care.* 2008;36(3):436-41.
- (151) Cho HB, Kwak HJ, Park SY, Kim JY. Comparison of the incidence and severity of cough after alfentanil and remifentanil injection. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2010 ;54(6):717-20.
- (152) Yu H, Yang XZ, Zhang X et al. The effect of dilution and prolonged injection time on fentanyl-induced coughing. *Anaesthesia.* 2007;62:919-22.
- (153) Mazanikov M, Udd M, Kylänpää L, Mustonen H, Lindström O, Halttunen J, et al. Patient-controlled sedation for ERCP: a randomized double-blind comparison of alfentanil and remifentanil. *Endoscopy.* 2012;44(5):487-92.
- (154) Agostoni M, Fanti L, Gemma M, Pasculli N, Beretta L, Testoni PA. Adverse events during monitored anesthesia care for GI endoscopy: an 8-year experience. *Gastrointest Endosc.* 2011;74(2):266-75.
- (155) Cooper GS, Kou TD, Rex DK. Complications following colonoscopy with anesthesia assistance: a population-based analysis. *JAMA Intern Med.* 2013;173(7):551-6.

- (156) Kanezaki M, Ebihara S, Nikkuni E, Gui P, Suda C, Ebihara T, et al. Perception of urge-to-cough and dyspnea in healthy smokers with decreased cough reflex sensitivity. *Cough*. 2010;6(1):1.
- (157) Cooper GS, Kou TD, Rex DK. Complications following colonoscopy with anesthesia assistance: a population-based analysis. *JAMA Intern Med*. 2013;173(7):551-6.
- (158) Apfel CC, Philip BK, Cakmakkaya OS, Shilling A, Shi YY, Leslie JB, et al. Who is at risk for postdischarge nausea and vomiting after ambulatory surgery? *Anesthesiology*. 2012;117(3):475-86.
- (159) Skolnik A, Gan TJ. Update on the management of postoperative nausea and vomiting. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2014;27(6):605-9.
- (160) Öbrink E, Jildenstål P, Oddby E, Jakobsson JG. Post-operative nausea and vomiting: update on predicting the probability and ways to minimize its occurrence, with focus on ambulatory surgery. *Int J Surg*. 2015;15:100-6.
- (161) Kovac AL. Update on the management of postoperative nausea and vomiting. *Drugs*. 2013;73(14):1525-47.
- (162) Horn CC, Wallisch WJ, Homanics GE, Williams JP. Pathophysiological and neurochemical mechanisms of postoperative nausea and vomiting. *Eur J Pharmacol*. 2014;722:55-66.
- (163) Pokkinen SM, Yli-Hankala A, Kalliomäki ML. The effects of propofol vs. sevoflurane on post-operative pain and need of opioid. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2014;58(8):980-5.
- (164) Hsu CD, Huang JM, Chuang YP, Wei HY, Su YC, Wu JY, et al. Propofol target-controlled infusion for sedated gastrointestinal endoscopy: A comparison of propofol alone versus propofol-fentanyl-midazolam. *Kaohsiung J Med Sci*. 2015;31(11):580-4.
- (165) Khajavi M, Emami A, Etezadi F, Safari S, Sharifi A, Shariat Moharari R. Conscious Sedation and Analgesia in Colonoscopy: Ketamine/Propofol Combination has Superior Patient Satisfaction Versus Fentanyl/Propofol. *Anesth Pain Med*. 2013 Summer;3(1):208-13.

- (166) Cohen LB, Ladas SD, Vargo JJ, Paspatis GA, Bjorkman DJ, Van der Linden P, et al. Sedation in digestive endoscopy: the Athens international position statements. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010;32(3):425-42.
- (167) Campbell L, Imrie G, Doherty P, Porteous C, Millar K, Kenny GN, et al. Patient maintained sedation for colonoscopy using a target controlled infusion of propofol. *Anaesthesia.* 2004;59(2):127-32.
- (168) Maslekar S, Balaji P, Gardiner A, Culbert B, Monson JR, Duthie GS. Randomized controlled trial of patient-controlled sedation for colonoscopy: Entonox vs modified patient-maintained target-controlled propofol. *Colorectal Dis.* 2011;13(1):48-57.
- (169) Stonell CA, Leslie K, Absalom AR. Effect-site targeted patient-controlled sedation with propofol: comparison with anaesthetist administration for colonoscopy. *Anaesthesia.* 2006;61(3):240-7.
- (170) Crepeau T, Poincloux L, Bonny C, Lighetto S, Jaffeux P, Artigue F, et al. Significance of patient-controlled sedation during colonoscopy. Results from a prospective randomized controlled study. *Gastroenterol Clin Biol.* 2005;29(11):1090-6.
- (171) Goudra BG, Mandem JE. Target-controlled infusions/patient-controlled sedation. *Techniques in Gastrointestinal Endoscopy* 2009;11(4): 181-7.
- (172) Wang JF, Li B, Yang YG, Fan XH, Li JB, Deng XM. Target-Controlled Infusion of Propofol in Training Anesthesiology Residents in Colonoscopy Sedation: A Prospective Randomized Crossover Trial. *Med Sci Monit.* 2016;22:206-10.
- (173) Hsu WH, Wang SS, Shih HY, Wu MC, Chen YY, Kuo FC, et al. Low effect-site concentration of propofol target-controlled infusion reduces the risk of hypotension during endoscopy in a Taiwanese population. *J Dig Dis.* 2013;14(3):147-52.
- (174) Pao YY, Chung KC, Chen JP, Lee KC, Hu WH, Juang SE, et al. The hemodynamic effect of an intravenous antispasmodic on propofol requirements during colonoscopy: A randomized clinical trial. *Acta Anaesthesiol Taiwan.* 2014;52(1):13-6.
- (175) Schnider TW. Pharmacokinetic and pharmacodynamic concepts underpinning total intravenous anesthesia. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2015;29 Suppl 1:S7-S10.

- (176) Hsu CD, Huang JM, Chuang YP, Wei HY, Su YC, Wu JY, et al. Propofol target-controlled infusion for sedated gastrointestinal endoscopy: A comparison of propofol alone versus propofol-fentanyl-midazolam. *Kaohsiung J Med Sci.* 2015;31(11):580-4.
- (177) Cohen LB. Making 1+1=3: improving sedation through drug synergy. *Gastrointest Endosc.* 2011;73(2):215-7.
- (178) Fanti L, Agostoni M, Gemma M, Gambino G, Facciorusso A, Guslandi M, et al. Remifentanyl vs. meperidine for patient-controlled analgesia during colonoscopy: a randomized double-blind trial. *Am J Gastroenterol.* 2009;104(5):1119-24.
- (179) Usta B, Türkay C, Muslu B, Gözdemir M, Kasapoglu B, Sert H, et al. Patient-controlled analgesia and sedation with alfentanyl versus fentanyl for colonoscopy: a randomized double blind study. *J Clin Gastroenterol.* 2011;45(7):e72-5.
- (180) Sharma VK, Nguyen CC, Crowell MD, Lieberman DA, de Garmo P, Fleischer DE. A national study of cardiopulmonary unplanned events after GI endoscopy. *Gastrointest Endosc.* 2007;66(1):27-34.
- (181) Repici A, Pagano N, Hassan C, Carlino A, Rando G, Strangio G, et al. Balanced propofol sedation administered by nonanesthesiologists: The first Italian experience. *World J Gastroenterol.* 2011;17(33):3818-23.
- (182) Allen M, Leslie K, Hebbard G, Jones I, Mettho T, Maruff P. A randomized controlled trial of light versus deep propofol sedation for elective outpatient colonoscopy: recall, procedural conditions, and recovery. *Can J Anaesth.* 2015;62(11):1169-78.
- (183) Poulos JE, Kalogerinis PT, Caudle JN. Propofol compared with combination propofol or midazolam/fentanyl for endoscopy in a community setting. *AANA J.* 2013;81(1):31-6.
- (184) Carvalho PH, Otoch JP, Khan MA, Sakai P, Guedes HG, Artifon EL. Sedation in colonoscopy by using three different propofol infusion methods and analysis of plasma concentration levels: a prospective comparative study. *Arq Bras Cir Dig.* 2016;29(4):264-8.
- (185) Lee JM, Cheon JH, Park JJ, Moon CM, Kim ES, Kim TI, et al. Effects of Hyosine N-butyl bromide on the detection of polyps during colonoscopy. *Hepatogastroenterology.* 2010;57(97):90-4.

- (186) Lee TL, Ang SB, Dambisya YM, Adaikan GP, Lau LC. The effect of propofol on human gastric and colonic muscle contractions. *Anesth Analg.* 1999;89(5):1246-9.
- (187) Rex DK. Speeding up cecal intubation: its role in the efficiency of colonoscopy delivery. *Am J Gastroenterol.* 2002;97(1):6-8.
- (188) Morley AP, Papageorgiou CH, Marinaki AM, Cooper DJ, Lewis CM. The effect of pre-operative anxiety on induction of anaesthesia with propofol. *Anaesthesia.* 2008;63(5):467-73.
- (189) Gras S, Servin F, Bedairia E, Montravers P, Desmonts JM, Longrois D, et al. The effect of preoperative heart rate and anxiety on the propofol dose required for loss of consciousness. *Anesth Analg.* 2010;110(1):89-93.
- (190) Fanti L, Gemma M, Agostoni M, Rossi G, Ruggeri L, Azzolini ML, et al. Target Controlled Infusion for non-anaesthesiologist propofol sedation during gastrointestinal endoscopy: The first double blind randomized controlled trial. *Dig Liver Dis.* 2015;47(7):566-71.
- (191) Li S, Yu F, Zhu H, Yang Y, Yang L, Lian J. The median effective concentration (EC50) of propofol with different doses of fentanyl during colonoscopy in elderly patients. *BMC Anesthesiol.* 2016;16:24.
- (192) Hayee B, Dunn J, Loganayagam A, Wong M, Saxena V, Rowbotham D, et al. Midazolam with meperidine or fentanyl for colonoscopy: results of a randomized trial. *Gastrointest Endosc.* 2009;69(3 Pt 2):681-7.
- (193) Apfelbaum JL, Silverstein JH, Chung FF, Connis RT, Fillmore RB, Hunt SE, et al; American Society of Anesthesiologists Task Force on Postanesthetic Care.. Practice guidelines for postanesthetic care: an updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Postanesthetic Care. *Anesthesiology.* 2013;118(2):291-307.
- (194) Chung F, Assmann N. Car accidents after ambulatory surgery in patients without an escort. *Anesth Analg.* 2008;106(3):817-20.
- (195) Horiuchi A, Nakayama Y, Fujii H, Katsuyama Y, Ohmori S, Tanaka N. Psychomotor recovery and blood propofol level in colonoscopy when using propofol sedation. *Gastrointest Endosc.* 2012;75(3):506-12.

