

## Prikaz slučaja

## Case Report

**PROCEDURALNA SEDACIJA I ANALGEZIJA U AMBULANTNIM USLOVIMA KOD BOLESNIKA SA NARUŠENOM FUNKCIJOM JETRE I BUBREGA****PROCEDURAL SEDATION AND ANALGESIA IN OUTPATIENT WITH ALTERED LIVER AND RENAL FUNCTION**

Sladana Vasiljević<sup>1</sup>, Biljana Miličić<sup>2,3</sup>, Vera Sabljak<sup>3</sup>, Irena Jozić<sup>3</sup>, Marina Stojanović<sup>3</sup>, Dejan Marković<sup>3,4</sup>

Sladana Vasiljević<sup>1</sup>, Biljana Miličić<sup>2,3</sup>, Vera Sabljak<sup>3</sup>, Irena Jozić<sup>3</sup>, Marina Stojanović<sup>3</sup>, Dejan Marković<sup>3,4</sup>

<sup>1</sup>Institut za zdravstvenu zaštitu majke i deteta Srbije "Dr Vukan Čupić", Beograd

<sup>2</sup>Stomatološki fakultet Univerziteta u Beogradu

<sup>3</sup>Centar za anesteziologiju i reanimatologiju Kliničog centra Srbije, Beograd

<sup>4</sup>Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

<sup>1</sup>Institute for health care mother and child "Dr Vukan Čupić", Belgrade

<sup>2</sup>Faculty of Stomatology, University of Belgrade

<sup>3</sup>Center for Anaesthesia and resuscitation Clinical Center of Serbia, Belgrade

<sup>4</sup>School of Medicine, University of Belgrade

**Sažetak. Uvod.** Proceduralna sedacija predstavlja tehniku primene sedativa i disocijativnih lekova, sa ili bez analgetika, u cilju promene stanja svesti koje bolesniku omogućava da toleriše neprijatne procedure, a da se pri tome ne narušava kardiorespiratorna funkcija. Za izvođenje ove vrste sedacije koriste se sedativi, analgetici i anestetici sa kratkim delovanjem, što uz neinvazivni monitoring, omogućava njeno bezbedno izvođenje u različitim bolničkim uslovima i rani otpust bolesnika, dva sata nakon procedure. **Prikaz slučaja.** U radu je prikazana tehnika proceduralne sedacije i analgezije u ambulantskim uslovima za izvođenje ezofagogastroduodenoskopije kod bolesnika sa terminalnom bubrežnom insuficijencijom koji je na programu dijalize i cirozom jetre. **Zaključak.** Proceduralna sedacija i analgezija za ezofagogastroduodenoskopiju se bezbedno izvodi kombinacijom fentanila i propofola, što omogućava njenu primenu i kod bolesnika sa umanjenom funkcijom jetre i bubrega. Pažljiva titracija propofola obezbeđuje umeren nivo sedacije i bezbedno i efikasno izvođenje procedure.

**Ključne reči:** proceduralna sedacija i analgezija, endoskopija, terminalna bubrežna insuficijencija, ciroza jetre

**Summary. Background.** Procedural sedation is a technique of administering sedatives or dissociative agents with or without analgesics to induce a state of consciousness that allows the patient to tolerate unpleasant procedures while maintaining cardiorespiratory function. Short-acting sedatives, anesthetics and analgesics along with non-invasive monitoring enable safely performing of this technique in a variety of hospital settings and early discharge two hours after procedure. **Case report.** We present a technique of procedural sedation and analgesia in the outpatient setting for performing esophagogastroduodenoscopy in patient with terminal renal insufficiency who was on dialysis and liver cirrhosis. **Conclusion.** Procedural sedation and analgesia for esophagogastroduodenoscopy can be safely performed by a combination of fentanyl and propofol, which enables its use in patients with impaired renal and hepatic function. Careful titration of propofol provides a moderate level of sedation and safe and efficient procedure performing.

**Key words:** procedural sedation and analgesia, endoscopy, terminal renal failure, liver cirrhosis

## Uvod

Proceduralna sedacija predstavlja tehniku davanja sedativa i disocijativnih lekova sa ili bez analgetika u cilju promene stanja svesti koje pacijentu omogućava da toleriše neprijatne procedure, a da se pri tome ne narušava kardiorespiratorna funkcija<sup>1</sup>. Termin proceduralne sedacije je zamenio ranije korišćeni termin analgesedacije.

Proceduralna sedacija i analgezija (PSA) se primenjuje za neinvazivne (radiološka snimanja, kardioverzija) i invazivne (perkutane biopsije i aspiracije, kateterizacije srca i druge angiografije, endoskopske dijagnostičke i terapijske procedure) dijagnostičke i terapijske procedure koje se često izvode van operacione sale. Na ovaj način dobijamo mirnog i kooperativnog bolesnika čime obezbeđujemo komfor lekaru endoskopisti da precizno obavi proceduru. Za izvođenje ove vrste sedacije koriste se sedativi, analgetici i anestetici sa kratkim delovanjem, što uz neinvazivni monitoring, omogućava njeno bezbedno izvođenje u različitim bolničkim uslovima. Lekovi koji se najviše koriste za PSA su midazolam (uobičajena doza 1-2mg), fentanil (0,5-2mcg/kg) i propofol (početna doza 250-500 mcg/kg, a doza održavanja 25-75mcg/kg, titracijom do željenog efekta). Sedacija se radi u cilju postizanja anksiolize, amnezije, analgezije, a da su pri tome očuvani disajni put i protektivni refleksi, kao i hemodinamska stabilnost<sup>2</sup>.

Da bi se PSA uspešno obavila, potrebna je preproceduralna evaluacija zdravlja bolesnika. Svaki pacijent prolazi anesteziološku ambulantu, kada takođe dobija usmeno i pismeno obaveštenje o samoj proceduri, pripremi za istu i uputstva o postproceduralnom toku. Posebno se naglašava da tog dana ne upravlja motornim vozilima. Oralni unos bistrih tečnosti se ograničava na minimum dva sata pre procedure, a unos lake hrane na 6 sati pre procedure<sup>3</sup>. Dobijeno obaveštenje se potpisuje i pacijent takođe daje pismenu saglasnost za izvođenje PSA.

Prema Američkom udruženju anesteziologa (American Society of Anesthesiologists-ASA) postoji četiri nivoa sedacije: minimalna/anksioliza, umerena sedacija/analgezija ("svesna sedacija"), duboka sedacija, anestezija<sup>3</sup>.

## Prikaz slučaja

Bolesnik starosti 60 godina dolazi na Poliklini-

ku Kliničkog centra Srbije radi ezofagogastroduodenoskopije (EGDS), a zbog prisustva melene i anemije. Bolesnik je u terminalnoj bubrežnoj insuficijenciji i četrnaest godina je na programu hemodijalize na drugi dan. Hemodijaliza je sprovedena dan pre intervencije. Boluje od hipertenzije 10 godina. Bolesnik je pozitivan na hepatitis C virus i ima cirozu jetre. Takođe ima verifikovanu A-V malformaciju tipa GAVE (gastric antral vascular ectasia) sindroma, poznatu i kao „watermelon stomac”, koja je čest pratilac ciroze. Ova malformacija podrazumeva dilatirane male krvne sudove antruma i donjih partija želuca, koji rezultuju čestim krvarenjem i posledičnim melenama i anemijom zbog deficita gvožđa. Uobičajeni tretman je putem endoskopa i uključuje APC (argon plasma coagulation), odnosno termokoagulaciju ovih malformacija<sup>4</sup>.

Kod bolesnika je prethodno učinjeno više od deset APC tretmana. Tretman je sproveden na prosečno dva meseca. Procedura se izvodi u sedaciji i do sada nije bilo komplikacija u vezi sa sedacijom. Bolesnik ne puši, ne pije i ne konzumira psihoaktivne supstance.

U cilju provere disajnog puta, fizikalnim pregledom je ustanovljena uredna pokretljivost glave i vrata, uredna denticija, Mallampati klasa II. Auskultacijom pluća i srca je dobijen uredan nalaz. Stomak je mek na palpaciju, iznad ravnog grudnog koša. Laboratorijske analize pokazuju pancitopeniju: Er  $2,56 \times 10^{12}/L$ , Le  $1,9 \times 10^9/L$ , Tr  $78 \times 10^9/L$ , a vrednosti Hg i hematokrita su 85 g/L i 0,24%. Hepatogram i vrednosti albumina su bili u granicama referentnih vrednosti.

Početni položaj bolesnika bio je ležeći na stolu za endoskopiju i u tom položaju urađen je monitoring kardiorespiratorne funkcije, uz korišćenje aparata za neinvazivno merenje krvnog pritiska i pulsne oksimetrije, i dobijene su sledeće vrednosti: TA=170/90mmHg, puls 92/min, SpO<sub>2</sub> 98%. Bolesniku je plasirana 18-gauge braunila u desnu podlakticu i uključen fiziološki rastvor. Aplikovan je nazalni kateter za dopremanje kiseonika sa protokom 5L/min. Bolesnik je zatim postavljen u levi dekubitalni položaj. Dato je 15mcg fentanila intravenski. Plasiran je oralni stitnik. Nakon tri minuta od davanja fentanila, dato je 40 mg propofola. Vrednost pulsa je bila 86/min, SpO<sub>2</sub> 99%, a tenzija 150/90mmHg. Plasiran je endoskop, a plasiranje nije bilo praćeno naprezanjem bolesnika i kašljem. U cilju održavanja željenog nivoa sedacije, po

potrebi je dodavano po 20 mg propofola. Vrednosti SpO<sub>2</sub> i pulsa se nisu menjale, evidentiran je blagi pad tenzije. Bolesnik je sve vreme klinički praćen. Na zahtev endoskopiste, u cilju smanjenja spazama gastrointestinalnog trakta, aplikovan je intravenski hioscin-butilbromid (Buscopan) u dozi od 20mg. Na pulsnom oksimetru je registrovan očekivani porast frekvence srčanog rada, 103/min. Nakon učinjenog APC tretmana, deplasiran je endoskop. Bolesnik je vrlo brzo reagovao na poziv i otvorio oči na komandu. Vitalni parametri na buđenju su bili TA=125/85mmHg, puls 86/min, SpO<sub>2</sub> 99%. Uklonjen je oralni štitnik i nazalni kateter. Bolesnik je ostao na odeljenju dnevne bolnice još dva sata, radi opservacije. Vitalni parametri na otpustu su TA=125/75mmHg, puls 88/min, SpO<sub>2</sub>=98%. Bolesnik je svestan, orijentisan i zadovoljan sprovedenom procedurom. Polikliniku je napustio u pratnji medicinske sestre.

### *Diskusija*

U cilju adekvatnog izvođenja PSA, neophodno je obezbediti odgovarajući monitoring i odgovarajući nivo sedacije i analgezije, dok je pitanje topikalne (faringealne) aplikacije anestetika kontroverzno.

#### *Monitoring*

Bolesniku je plasiran nazalni kateter i suplementiran kiseonik, što predstavlja standardnu proceduru u našoj ustanovi, Poliklinici KCS, i u skladu je sa skorašnjim preporukama<sup>5,6</sup>. Ipak, treba imati u vidu da nivo saturacije, kada je suplementiran kiseonik, ne reflektuje ventilatornu funkciju i može maskirati retenciju CO<sub>2</sub><sup>7</sup>. Zbog toga je klinički monitoring od velikog značaja i treba pažljivo pratiti respiratorne pokrete grudnog koša bolesnika, pogotovu u nedostatku kapnografije.

*Primena topikalne faringealne anestezije: da ili ne?*

Dilema koja se na početku rada može javiti kod ovakvog bolesnika jeste da li primeniti ili ne topikalnu faringealnu anesteziju (TFA). Uobičajeno se za TFA primenjuje lidokain. U studiji urađenoj na 300 bolesnika, pokazano je da TFA u bolesnika sediranih propofolom, smanjuje refleks gađenja koji se javlja prilikom plasiranja endoskopa u jednjak, ali da

ne olakšava izvođenje procedure i ne utiče na satisfakciju pacijenta i lekara endoskopiste<sup>8</sup>. Pokazano je da TFA ublažava porast frekvence srca i povišenje krvnog pritiska koji se javljaju u bolesnika prilikom plasiranja endoskopa u jednjak<sup>9</sup>.

U prospektivnoj studiji na 125 bolesnika je pokazano da TFA lidokainom u umereno i duboko sediranih bolesnika pri izvođenju gastroskopije ima limitiran značaj, tj. da nije bilo razlike u hemodinamskim parametrima (sistolni i dijastolni krvni pritisak, srčana frekvencija, SpO<sub>2</sub>), odgovoru na verbalne i somatske draži, prisustvu refleksa gađenja i štućanja prilikom plasiranja endoskopa u jednjak, bispektralnog indeksa. Parametri su mereni u 5 vremenskih tačaka: na dolasku, nakon 5 spontanijih udaha, kada je željena koncentracija propofola u mozgu dostigla 3.5 µg/ml, pri ezofagealnoj intubaciji i na buđenju<sup>10</sup>.

Meta analiza 53 studije je pokazala da TFA olakšava izvođenje procedure i toleranciju od strane bolesnika<sup>11</sup>. Ipak, ograničenja su bila nedostatak standardizovanog merenja ishoda i standardizovane tehnike sedacije, što je za posledicu imalo heterogenost u ispitivanju tolerancije.

Interesantna studija je sprovedena u cilju ispitivanja upotrebe TFA u odnosu na Mallampati klasu<sup>12</sup>. Korišćena je modifikovana Mallampati klasifikacija koja podrazumeva postojanje dve klase: dobra vidljivost (Mallampati I i II) i loša vidljivost (Mallampati III i IV). Studija se odnosila na bolesnike koji nisu bili sedirani. Praćena je pojava refleksa gađenja, satisfakcija bolesnika i stepen promene vitalnih parametara (porast srednjeg krvnog pritiska i frekvence za 20%, SpO<sub>2</sub><90%). Studija je pokazala da primena TFA ima smisla i benefita samo kod bolesnika sa Mallampati klasom III i IV.

Sa druge strane, TFA može biti povezana sa neželjenim efektima koji uključuju aspiraciju, anafilaktoidnu reakciju i methemoglobinemiju pri upotrebi benzokaina<sup>13</sup>.

S obzirom da nema dokaza da TFA olakšava izvođenje i toleranciju procedure od strane bolesnika u sedaciji, a da s druge strane, ometa zaštitne reflekse respiratornog sistema i može rezultovati aspiracijom, postavlja se pitanje da li je treba primenjivati u bolesnika koji se rade u sedaciji. U Poliklinici KCS se TPA ne primenjuje kod bolesnika koji se rade u PSA i u ovom slučaju nije primenjena.

*Nivo sedacije i primenjeni lekovi*

Uobičajeno se gornja endoskopija i kolonoskopija u dijagnostičke svrhe i nekomplikovane terapijske svrhe izvode u umerenoj sedaciji<sup>3</sup>. Cilj je imati sediranog bolesnika, sa očuvanim zaštitnim refleksima gornjeg respiratornog puta, adekvatnim stepenom spontane ventilacije i kardiovaskularnom stabilnošću. Međutim, prilikom korišćenja kombinacije benzodijazepina i opioida sa ciljem postizanja umerene sedacije, može se javiti duboka sedacija. Patel i saradnici su pokazali da je procenat epizoda duboke sedacije u odnosu na ostale nivoe sedacije za EGDS 26%<sup>14</sup>. Takođe, duboka sedacija se javila bar jednom u 60% EGDS<sup>14</sup>.

Imajući u vidu da se radi o bolesniku u terminalnoj bubrežnoj insuficijenciji i sa cirozom jetre, razmatrali smo koji lek i dozu primeniti.

Midazolam je prvi benzodiazepin koji je prvenstveno proizveden za upotrebu u anesteziji.

Biotransformacija midazolama se odvija u jetri, preko CYP3A4 i CYP3A5, do metabolita hidroksimidazolama, predominantno do  $\alpha$ -hidroksimidazolama<sup>15,16</sup>. Radi se o aktivnim metabolitima, pa je moguća akumulacija usled prolongiranog davanja. Ovi metaboliti se takođe konjuguju u jetri i izlučuju urinom. Alfa-hidroksimidazolam ima potentnost 20-30% u odnosu na midazolam<sup>16</sup>. Izlučuje se bubrežima, tako da u bolesnika sa bubrežnom insuficijencijom može da dovede do dublje sedacije<sup>17</sup>. Pokazano je da postoji korelacija između doze midazolama i  $\alpha$ -hidroksimidazolama u plazmi i stepena sedacije<sup>18</sup>.

Farmakokinetika midazolama u bolesnika sa bubrežnom slabošću je promenjena i ogleda se u promeni u vezivanju leka za proteine plazme. U studiji rađenoj na bolesnicima u HBI pronađeno je da je slobodna frakcija leka bila 6,5% u odnosu na 3,9% kod zdravih volontera<sup>19</sup>. Statistički značajne razlike između ove dve populacije u volumenu distribucije i klirensu midazolama postoje, ako se posmatra ukupna frakcija leka. Međutim, ako se posmatra samo slobodna frakcija leka, nije bilo značajnih razlika. Iz ovoga proizilazi zaključak da nema promene u funkciji CYP3A enzima u jetri i intestinalnom traktu u bolesnika sa HBI koji su na dijalizi. Studije na eksperimentalnim modelima su ipak pokazale smanjenu aktivnost hepatičkog i intestinalnog CYP3A, zbog smanjene ekspresije gena i proteina<sup>20-23</sup>. Moguće objašnjenje je viši nivo uremije u životinjskih modela nego u dijaliziranih

bolesnika, koji utiče na funkciju CYP3A.

Apnea koja se javlja nakon primene midazolama je dozno zavisna. Takođe je češća ukoliko se midazolam daje u kombinaciji sa opioidima. Opioidi i benzodiazepini imaju sinergistički efekat na respiratornu depresiju<sup>24</sup>. Bolesnici sa HBI su često anemični i stoga slabo tolerišu hipoksiju. Takođe je pokazano da san indukovano midazolamom u bolesnika sa HBI traje duže, srednje vreme spavanja je bilo 53 minuta, dok je kod zdravih volontera 4 minuta<sup>25</sup>. U bolesnika sa HBI je takođe bila izraženija respiratorna depresija i hipotenzija<sup>25</sup>. Midazolam u zdravih dobrovoljaca, nakon intravenskog bolusa, dovodi do smanjenja protoka krvi kroz bubrege i povećanja vaskularnog otpora u bubrežima<sup>26</sup>.

U bolesnika sa cirozom jetre, farmakokinetika midazolama je takođe izmenjena. Poluvreme eliminacije je produženo, klirens smanjen, a povećana je slobodna frakcija leka<sup>27</sup>. Ipak, studije su pokazale da izmenjen farmakokinetički profil benzodiazepina, kada se daju u jednoj dozi, ima mali uticaj kod bolesnika sa kompenzovanom cirozom jetre<sup>28</sup>.

Imajući u vidu sve ove činjenice i zdravstveno stanje našeg bolesnika, nismo se odlučili za primenu midazolama.

Biotransformacija opioida se odvija u jetri, ipak, oštećenja jetre ne utiču značajnije na metabolizam opioida, osim ako se radi o bolesnicima za transplantaciju jetre<sup>29-31</sup>. U bolesnika sa poremećenom funkcijom jetre je smanjena aktivnost CYP3A i konjugacija, a takođe može biti redukovano protok krvi kroz jetru i vezivanje leka za proteine plazme<sup>29-31</sup>.

Pokazano je da klinička farmakologija fentanila nije promenjena značajno u bolesnika sa bubrežnom insuficijencijom. Može biti smanjeno vezivanje za proteine plazme, što utiče na slobodnu frakciju leka<sup>32</sup>. Metaboliti fentanila su neaktivni, a sam fentanil nije dijalizibilan<sup>33,34</sup>. U bolesnika sa bubrežnim oštećenjem fentanil se smatra bezbednim lekom, pre svega za kratkotrajnu upotrebu<sup>35</sup>.

S obzirom na ove činjenice, odlučili smo se za malu dozu fentanila, koja će ublažiti moguć bol, stres i refleksi kašlja kod bolesnika i omogućiti lakše plasiranje endoskopa.

Propofol je, zbog brzog početka i kratkog perioda delovanja, intravenski anestetik izbora za PSA. Odlikuje se brzim metabolizmom u jetri procesom konjugacije, a njegovi hidrosolubilni metaboliti se izlučuju preko bubrega. Manje od 1% propofola

se izlučuje u nepromenjenom obliku i samo 2% se izlučuje fecesom<sup>36</sup>. Međutim, in vitro studija na bubrezima i tankom crevu čoveka je pokazala da i mikrozomi u ovim tkivima takođe učestvuju u metabolizmu propofola<sup>37</sup>. Pokazano je da su bubrezi odgovorni za 30% totalnog klirensa propofola kod ljudi<sup>38,39</sup>. U studiji izvedenoj na 55 bolesnika pokazano je da i pluća učestvuju u metabolizmu propofola<sup>40</sup>. Naime, prilikom prolaska propofola kroz pluća, u krvi je dokazan pad koncentracije ovog leka i porast koncentracije metabolita 2,6-diisopropyl-1,4-quinol. U studiji na životinjskom modelu pokazano je da 30% propofola se eliminiše prilikom prvog prolaska kroz pluća<sup>41</sup>.

Propofol se u visokom procentu vezuje za proteine plazme (98-99%). U studiji koja je ispitivala vezivanje propofola za proteine plazme u bolesnika sa oboljenjima bubrega i jetre, nije pronađena statistički značajna razlika između zdravih volontera i bolesnika sa hroničnom bubrežnom insuficijencijom, bolesnika sa hroničnom bubrežnom insuficijencijom koji su na programu dijalize i bolesnika sa cirozom jetre<sup>42</sup>. Takođe je pokazano da procenat nezvanog propofola ne zavisi od nivoa uree, kreatinina, albumina i bilirubina<sup>42</sup>. Distribucija, redistribucija i poluvreme eliminacije propofola su slični u bolesnika sa HBI i zdravih bolesnika<sup>43</sup>.

U studiji sprovedenoj sa bolesnicima sa cirozom jetre kojima je rađena gornja endoskopija bilo u dijagnostičke ili terapijske svrhe, poređena je sedacija dve kombinacije lekova: propofol i fentanil (0.25 mg/kg plus fentanil 50 µg) ili midazolam i fentanil (0.05 mg/kg plus fentanil 50 µg)<sup>44</sup>. Sedacija propofolom i fentanilom se pokazala efikasnijom (procedura je bez prekidanja sprovedena do kraja), a vreme oporavka je bilo kraće u odnosu na grupu sa midazolamom i fentanilom. Sledeća studija je potvrdila bezbednost upotrebe propofola i fentanila kod iste grupe bolesnika<sup>45</sup>. Takođe je pokazano da je vreme oporavka kraće kada se propofol kombinuje sa fentanilom u poređenju sa sedacijom koja se izvodi samo sa propofolom<sup>46</sup>. Kombinacija stvara optimalnije uslove za intubaciju ezofagusa<sup>47</sup>. Pokazano je da je propofol bezbedan lek i da nema promene u kognitivnim funkcijama u bolesnika sa cirozom jetre nakon endoskopije koja se radi u sedaciji propofolom<sup>48</sup>.

S obzirom da se radi o bolesniku na hroničnom programu dijalize i sa cirozom jetre, odlučili smo se za malu dozu fentanila i propofol koji smo titrirali

do željenog efekta, odnosno do stepena umerene sedacije. Pažljiva titracija propofola je jako važna, jer je spontano disanje neadekvatno u dubokoj sedaciji i zahteva intervenciju oko disajnog puta i prekidanje procedure. Procedura je kod našeg olesnika sprovedena efikasno i bezbedno, bez prekidanja, uz komfor za bolesnika i endoskopistu. Takođe, nije bilo variranja u vrednostima krvnog pritiska, nije bilo promena srčanog ritma ni epizoda hipoksemije i apneje.

### Zaključak

Proceduralna sedacija i analgezija za ezofago-gastroduodenoskopiju se bezbedno izvodi kombinacijom fentanila i propofola, što omogućava njenu primenu i kod bolesnika sa umanjenom funkcijom jetre i bubrega. Pažljiva titracija propofola obezbeđuje umeren nivo sedacije i bezbedno i efikasno izvođenje procedure.

### Literatura

1. American College of Emergency Physicians. Clinical policy: Procedural sedation and analgesia in the emergency department. *Ann Emerg Med* 2005; 45:177-96.
2. Thomson A, Andrew G, Jones DB. Optimal sedation for gastrointestinal endoscopy: review and recommendations. *J Gastroenterol Hepatol* 2010;25(3):469-78.
3. 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.
4. Rosenfeld G, Enns R. Argon photocoagulation in the treatment of gastric antral vascular ectasia and radiation proctitis. *Can J Gastroenterol* 2009; 23(12):801-4.
5. Heneghan S, Myers J, Fanelli R, Richardson W. Society of American Gastrointestinal Endoscopic Surgeons (SAGES) guidelines for office endoscopic services. *Surg Endosc* 2009; 23(5):1125-9.
6. Guidelines on Sedation and/or Analgesia for Diagnostic and Interventional Medical, Dental or Surgical Procedures. Available at: <http://www.anzca.edu.au/resources/professional-documents/pdfs/ps09-2010-guidelines-on-sedation-and-or-analgesia-for-diagnostic-and-interventional-medical-dental-or-surgical-procedures.pdf>
7. Lazzaroni M, Bianchi Porro G. Preparation, premedication, and surveillance. *Endoscopy* 2005;37(2):101-9.
8. Heuss LT, Hanhart A, Dell-Kuster S, Zdrnja K,

Ortmann M, Beglinger C, et al. Propofol sedation alone or in combination with pharyngeal lidocaine anesthesia for routine upper GI endoscopy: a randomized, double-blind, placebo-controlled, non-inferiority trial. *Gastrointest Endosc* 2011;74(6):1207-14

9. Ristikankare M, Julkunen R, Heikkinen M, Mattila M, Laitinen T, Wang SX, et al. Sedation, topical pharyngeal anesthesia and cardiorespiratory safety during gastroscopy. *J Clin Gastroenterol* 2006;40(10):899-905.

10. Tsai HI, Tsai YF, Liou SC, Su MY, Lin CC, Chang CJ, et al. The questionable efficacy of topical pharyngeal anesthesia in combination with propofol sedation in gastroscopy. *Dig Dis Sci* 2012;57(10):2519-26

11. Evans LT, Saberi S, Kim HM, Elta GH, Schoenfeld P. Pharyngeal anesthesia during sedated EGDs: is "the spray" beneficial? A meta-analysis and systematic review. *Gastrointest Endosc* 2006;63(6):761-6.

12. Hsin-Hung H, Meei-Shyuan L, Yu-Lueng S, Heng-Cheng C, Tien-Yu H, Tsai-Yuan H. Modified mallampati classification as a clinical predictor of peroral esophagogastroduodenoscopy tolerance. *BMC Gastroenterol* 2011; 11: 12.

13. 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(5):815-26.

14. Patel S, Vargo JJ, Khandwala F, Lopez R, Trolli P, Dumot JA, et al. Deep sedation occurs frequently during elective endoscopy with meperidine and midazolam. *Am J Gastroenterol* 2005;100(12):2689-95.

15. Lin YS, Dowling AL, Quigley SD, Farin FM, Zhang J, Lamba J, et al. Co-regulation of CYP3A4 and CYP3A5 and contribution to hepatic and intestinal midazolam metabolism. *Mol Pharmacol* 2002; 62: 162-172.

16. Mandema JW, Tuk B, van Steveninck AL, et al: Pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling of the central nervous system effects of midazolam and its main metabolite alpha-hydroxymidazolam in healthy volunteers. *Clin Pharmacol Ther* 1992; 51:715-28.

17. Bauer TM, Ritz R, Haberthur C, et al: Prolonged sedation due to accumulation of conjugated metabolites of midazolam. *Lancet* 1995; 346:145-7.

18. Spina SP, Ensom MH. Clinical pharmacokinetic monitoring of midazolam in critically ill patients. *Pharmacotherapy* 2007;27:389-98.

19. Vinik HR, Reves JG, Greenblatt DJ, Abernethy DR, Smith LR. The pharmacokinetics of midazolam in chronic renal failure patients. *Anesthesiology* 1983;59(5):390-4.

20. Leblond FA, Guevin C, Demers C, Pellerin I, Gascon-Barre M, Pichette V. Downregulation of hepatic cyto-

chrome P450 in chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2001;12: 326-32.

21. Leblond FA, Petrucci M, Dube P, Bernier G, Bonnardeaux A, Pichette V. Downregulation of intestinal cytochrome P450 in chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 1579-85.

22. Guevin C, Michaud J, Naud J, Leblond FA, Pichette V. Down-regulation of hepatic cytochrome P450 in chronic renal failure: role of uremic mediators. *Br J Pharmacol* 2002; 137: 1039-46.

23. Michaud J, Dube P, Naud J, Leblond FA, Desbiens K, Bonnardeaux A, et al. Effects of serum from patients with chronic renal failure on rat hepatic cytochrome P450. *Br J Pharmacol* 2005;144: 1067-77.

24. Reves JG, Glass PSA, Lubarsky DA, McEvoy MD, Martinez-Ruiz R. Intravenous Anesthetics, in book: Miller's Anesthesia. Seventh edition. Editor R.D. Miller, Philadelphia, Churchill Livingstone, 2009; 26.

25. Brown CR, Sarnquist FH, Canup CA, Pedley TA. Clinical, electroencephalographic, and pharmacokinetic studies of a water-soluble benzodiazepine, midazolam maleate. *Anesthesiology* 1979;50(5):467-70.

26. Palibrk I, Lađević N. Upotreba inhalacionih i intravenskih anestetika kod bolesnika sa bubrežnom insuficijencijom, u knjizi: Anestezija u urologiji, urednika N. Lađević, Medicinski fakultet, Beograd, 2013; p-93-108.

27. Trouvin JH, Farinotti R, Haberer JP, Servin F, Chauvin M, Duvaldestin P. Pharmacokinetics of midazolam in anaesthetized cirrhotic patients. *Br J Anaesth* 1988; 60(7):762-7.

28. Bamji N, Cohen LB. Endoscopic sedation of patients with chronic liver disease. *Clin Liver Dis* 2010;14(2):185-94.

29. Fukuda K. Opioids, in book: Miller's Anesthesia. Seventh edition. Editor R.D. Miller, Philadelphia, Churchill Livingstone, 2009; 27.

30. Tegeder I, Lotsch J, Geisslinger G: Pharmacokinetics of opioids in liver disease. *Clin Pharmacokinet* 1999; 37:17-40.

31. Haberer JP, Schoeffler P, Couderc E, Duvaldestin P. Fentanyl pharmacokinetics in anaesthetized patients with cirrhosis. *Br J Anaesth* 1982;54(12):1267-70.

32. Davies G, Kingswood C, Street M: Pharmacokinetics of opioids in renal dysfunction. *Clin Pharmacokinet* 1996; 31:410-22.

33. Bastani B, Jamal JA. Removal of morphine but not fentanyl during haemodialysis [letter]. *Nephrol Dial Transplant* 1997;12:2804.

34. Murphy EJ. Acute pain management pharmacology for the patient with concurrent renal or hepatic disease.

Anaesth Intensive Care 2005; 33:311-22.

35. Dean M. Opioids in renal failure and dialysis patients. *J Pain Symptom Manage* 2004;28(5):497-504.

36. Simons P, Cockshott I, Douglas E: Blood concentrations, metabolism and elimination after a subanesthetic intravenous dose of (14)C-propofol (Diprivan) to male volunteers. *Postgrad Med J* 1985; 61:64.

37. Raof AA, van Obbergh LJ, de Ville de Goyet J, Verbeeck RK. Extrahepatic glucuronidation of propofol in man: Possible contribution of gut wall and kidney. *Eur J Clin Pharmacol* 1996; 50:91-6.

38. Takizawa D, Hiraoka H, Goto F, et al: Human kidneys play an important role in the elimination of propofol. *Anesthesiology* 2005; 102:327-30.

39. Hiraoka H, Yamamoto K, Miyoshi S, et al: Kidneys contribute to the extrahepatic clearance of propofol in humans, but not lungs and brain. *Br J Clin Pharmacol* 2005; 60:176-82.

40. Dawidowicz AL, Fornal E, Mardarowicz M, Fijalkowska A: The role of human lungs in the biotransformation of propofol. *Anesthesiology* 2000; 93:992-7.

41. Kuipers JA, Boer F, Olieman W, et al: First-pass lung uptake and pulmonary clearance of propofol: Assessment with a recirculatory indocyanine green pharmacokinetic model. *Anesthesiology* 1999; 91:1780-7.

42. Costela JL, Jiménez R, Calvo R, Suárez E, Carlos R. Serum protein binding of propofol in patients with renal failure or hepatic cirrhosis. *Acta Anaesthesiol Scand* 1996;40(6):741-5.

43. de Gasperi A, Mazza E, Noè L, Corti A, Cristalli A, Prosperi M, et al. Pharmacokinetic profile of the induction dose of propofol in chronic renal failure patients undergoing renal transplantation. *Minerva Anestesiol* 1996;62(1-2):25-31.

44. Correia LM, Bonilha DQ, Gomes GF, Brito JR, Nakao FS, Lenz L, et al. Sedation during upper GI endoscopy in cirrhotic outpatients: a randomized, controlled trial comparing propofol and fentanyl with midazolam and fentanyl. *Gastrointest Endosc* 2011;73(1):45-51,

45. Mao W, Wei XQ, Tao J, Zhen FP, Wen ZF, Wu B. The safety of combined sedation with propofol plus fentanyl for endoscopy screening and endoscopic variceal ligation in liver cirrhotic patients. *J Dig Dis* 2013 [Epub ahead of print]

46. 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: 1448-55.

47. LaPierre CD, Johnson KB, Randall BR, Egan TD. A simulation study of common propofol and propofol-

opioid dosing regimens for upper endoscopy: implications on the time course of recovery. *Anesthesiology* 2012; 117: 252-62

48. Sharma P, Singh S, Sharma BC, Kumar M, Garg H, Kumar A, et al. Propofol sedation during endoscopy in patients with cirrhosis, and utility of psychometric tests and critical flicker frequency in assessment of recovery from sedation. *Endoscopy* 2011;43(5):400-5.