
PROCEDURAL SEDATION AND ANALGESIA IN A PATIENT WITH PAROXYSMAL NOCTURNAL HEMOGLOBINURIA - CASE REPORT

Suzana Stojanović

Department of Anesthesia, Resuscitation, and Intensive Care, Health Center Vranje, Serbia,
stojanovicdrsuzana@yahoo.com

Abstract: Procedural sedation is a technique involving the use of sedatives and dissociative drugs, with or without analgesics, to alter a patient's level of consciousness, allowing them to tolerate uncomfortable procedures while preserving cardiovascular function. It is used for patients who cannot tolerate a planned examination. The goal is to provide conditions for performing a therapeutic or diagnostic procedure while maintaining spontaneous breathing, protective airway reflexes, and hemodynamic stability, and without causing anxiety or pain. Procedural sedation is performed at the site of the diagnostic procedure, requiring appropriate monitoring of vital parameters and an experienced anesthesiologist. Sedatives, analgesics, and short-acting anesthetics are used, allowing for safe execution and early patient discharge with non-invasive monitoring. According to the American Society of Anesthesiologists (ASA), there are four levels of sedation, and moderate sedation is usually sufficient for endoscopic procedures. The level of sedation can be assessed clinically using a sedation scale or BIS (Bispectral Index), with BIS being significantly superior to the scale. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) is a rare hematological disorder (occurring in 1-2 patients per 1,000,000 inhabitants) characterized by premature and excessive destruction of red blood cells in circulation, caused by the complement system, which is part of the body's immune system. This occurs because, in PNH, there is a mutation in hematopoietic stem cells in the bone marrow, resulting in blood cells (erythrocytes, leukocytes, and platelets) lacking certain protective proteins (CD 55 and CD 59) on their surface, making them highly susceptible to destruction in the bloodstream, i.e., hemolysis by complement. PNH progressively damages the kidneys, liver, and heart, significantly affecting the overall health of the patient. Laboratory tests show signs of hemolysis: elevated levels of lactate dehydrogenase (LDH), decreased erythrocyte and platelet counts, reduced hemoglobin levels, and increased bilirubin levels. Frequently, elevated urea and creatinine levels are observed due to secondary kidney failure resulting from frequent hemolysis. Patients often receive corticosteroids to reduce hemolysis, leading to iatrogenic Cushing syndrome.

A 63-year-old patient presented with black stools and pronounced fatigue. He was referred to a gastroenterology clinic where a rectal examination confirmed the presence of melena, and a blood test indicated anemia, leading to the indication for esophagogastroduodenoscopy (EGDS) under analgesosedation. The patient has paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, which significantly impairs kidney function as well as liver function. Analgesosedation in an outpatient setting was safely performed using fentanyl and propofol despite existing anemia, chronic kidney insufficiency, liver damage, and iatrogenic Cushing syndrome resulting from prolonged corticosteroid therapy for hemolytic anemia.

Keywords: Procedural sedation and analgesia, paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, endoscopy, chronic liver and kidney damage.

PROCEDURALNA SEDACIJA I ANALGEZIJA KOD PACIJENTA SA PAROKSIZMALNOM NOĆNOM HEMOGLOBINURIJOM - PRIKAZ SLUČAJA

Suzana Stojanović

Služba za anesteziju, reanimaciju i intenzivnu terapiju, Zdravstveni centar Vranje, Srbija,
stojanovicdrsuzana@yahoo.com

Rezime: Proceduralna sedacija predstavlja tehniku primene sedativa i disocijativnih lekova sa ili bez analgetika u cilju promene stanja svesti što bolesniku omogućava da toleriše neprijatne procedure, a da se pri tome ne narušava kardiovaskularna funkcija. Izvodi se kod pacijenata koji nisu u mogućnosti da tolerišu planirani pregled. Ona treba da obezbedi uslove za izvođenje terapijske ili dijagnostičke procedure uz očuvano spontano disanje, protektivne reflekse disajnog puta i hemodinamsku stabilnost, a uz odsustvo anksioznosti i bola. Proceduralna sedacija se izvodi na mestu gde se radi dijagnostička procedura pa je za nju neophodan odgovarajući monitoring vitalnih parametara i iskusan anesteziolog. Za izvođenje proceduralne sedacije koriste se sedativi, analgetici i anestetici sa kratkim delovanjem što uz neinvazivni monitoring omogućava njeno bezbedno izvođenje i rani otpust bolesnika. Prema američkom udruženju anesteziologa (ASA) postoje 4 nivoa sedacije, a za izvođenje endoskopskih procedura

najčešće je dovoljna umerena sedacija. Procena stepena sedacije može se vršiti klinički pomoću skale sedacije ili pomoću BIS-a (bispectralni index) s tim što je BIS znatno superiorniji od skale. Paroksizmalna noćna hemoglobinurija (PNH) je retko hematološko oboljenje (javlja se kod 1-2 bolesnika na 1.000.000 stanovnika) koje se karakteriše preranim i preteranim razaranjem crvenih krvnih zrnaca u cirkulaciji što je izazvano od strane sistema komplementa koji predstavlja deo sopstvenog imunološkog sistema. Ovo nastaje zbog toga što kod PNH postoji mutacija dela hematopoetskih matičnih ćelija u koštanoj srži usled čega iz tih matičnih ćelija nastaju krvne ćelije (eritrociti, leukociti i trombociti) koje nemaju na svojoj površini određene zaštitne proteine (CD 55 i CD 59) pa su zato izrazito sklone raspadanju u krvotoku tj. hemolizi od strane kompetentna. PNH je bolest kod koje vremenom dolazi do oštećenja bubrega, jetre i srca tako da znatno utiče na stanje celog organizma. Laboratorija pokazuje sve znake hemolize: povišene su vrednosti laktat dehidrogenaze (LDH), smanjen je broj Er i Tr, smanjene su vrednosti Hgb a povišene vrednosti bilirubina. Često su povišene vrednosti ureje i kreatinina zbog sekundarne bubrežne slabosti nastale kao posledica čestih hemoliza. Kod ovih pacijenata se često u terapiji daju kortikopreparati da bi se smanjila hemoliza pa se često kod njih sreće i jatrogeni Cushing.

Bolesnik starosti 63 godine se javlja lekaru zbog crne stolice i izraženog zamaranja. Upućen je u gastroenterološku ambulantu gde se rektalnim tušom potvrđuje postojanje melene a analizom krvne slike anemija pa se kod pacijenta indikuje gastroduodenoskopija (GDS) u analgesedaciji. Pacijent ima paroksizmalnu noćnu hemoglobinuriju zbog koje mu je znatno narušena bubrežna funkcija ali i funkcija jetre. Kod pacijenta je analgesedacija u ambulatnim uslovima bezbedno izvedena primenom fentanila i propofola uprkos postojećoj anemiji, hroničnoj bubrežnoj insuficijenciji, oštećenju jetre i jatrogenom Cushingu nastalom kao posledica dugotrajne terapije kortikosteroidima zbog hemolitičke anemije.

Ključne reči: Proceduralna sedacija i analgezija, paroksizmalna noćna hemoglobinurija, endoskopija, hronično oštećenje jetre i bubrega.

1. UVOD

Proceduralna sedacija predstavlja tehniku davanja sedativa i disocijativnih lekova sa ili bez analgetika u cilju promene stanja svesti što pacijentu omogućava da toleriše neprijatne procedure, a da se pri tome ne narušava kardiovaskularna funkcija. Proceduralna sedacija i analgezija se često primenjuje za dijagnostičke i terapijske procedure koje se izvode ambulantno jer se time uklanja anksioznost i bol koji često prate ove procedure pa je pacijent miran i saraduje što doktoru pruža optimalne uslove za izvođenje procedure. Ona se izvodi kod pacijenata koji nisu u mogućnosti da tolerišu planirani pregled. Znači cilj PSA je da se postigne amnezija i anksioliza a da pri tome spontano disanje i protektivni refleksi budu očuvani kao i hemodinamska stabilnost. Proceduralna sedacija se izvodi na mestu gde se radi dijagnostička procedura pa je za nju neophodan odgovarajući monitoring vitalnih parametara i iskusen anesteziolog. Za izvođenje proceduralne sedacije se koriste sedativi, analgetici i anestetici sa kratkim dejstvom i to najčešće midazolam (uobicajena doza je 1-2 mg), fentanyl (0,5-2 mcg /kg) i propofol (početna doza 250-500 mcg /kg a doza održavanja 25-75mcg /kg pri čemu se on titrira do željenog efekta). Pre izvođenja PSA pacijent mora da prođe anesteziološku ambulantu gde se detaljno ispita njegovo opšte stanje (pre svega komorbiditeti, terapija koju uzima, ranije hirurške intervencije i anestezije, alergija na hranu i lekove itd). Osim toga radi se fizikalni pregled po organskim sistemima (procenjuje se disajni put, vrši auskultacija srca i pluća, palpira stomak...). Treba uraditi i osnovne laboratorijske analize (KKS, ureu, kreatinin, uk.proteine i albumine, zatim vrednosti elektrolita u serumu –Na,K, Cl...) a i dodatne analize u skladu sa pridruženim bolestima. Na osnovu svega toga se pravi plan za izvođenje PSA. U ambulanti pacijent dobija informacije o samoj proceduri, kako se vrši priprema za nju (ograničava se unos lake hrane na 6h pre procedure, a bistrih tečnosti na minimalno 2h pre procedure) i potpisuje pismenu saglasnost za njeno izvođenje.

2. PRIKAZ SLUČAJA

Bolesniku starom 63 godine koji se lekaru javio zbog pojave crne stolice i izraženog zamaranja gastroenterolog je nakon rektalnog tušea i urađene kompletne krvne slike indikovao GDS u analgesedaciji. Bolesnik do tada nije imao slične tegobe. Inače se radi o pacijentu koji 20 godina unazad ima Paroksizmalnu noćnu hemoglobinuriju. Gastroenterolog je indikovao GDS u cilju otkrivanja uzroka crne stolice i eventualno njegove sanacije. Da bi se obezbedio komfor bolesniku a i gastroenterologu za rad indikovano je da se gastroduodenoskopija izvede u analgesedaciji.

U sklopu pripreme bolesnika za samu proceduru pacijentu je uzeta detaljna anamneza i urađen fizikalni pregled. Anamnezom je utvrđeno da pacijent 20 godina ima Paroksizmalnu noćnu hemoglobinuriju, da zbog toga ima učestale hemolize (koje se prvenstveno manifestuju hematurijom i žutom prebojenošću kože i vidljivih sluzokoža) zbog čega je na stalnoj terapiji kortikosteroidima. Kao posledicu svoje osnovne bolesti on ima i hroničnu bubrežnu slabost (zbog stalne hemoglobinurije), kao i oštećenje jetre. Dugotrajna terapija kortikosteroidima je dovela do nastanka

jatrogenog Cushinga (gojaznost centralnog tipa, facies lunata) kao i čistih gastričnih tegova (do sada bez krvarenja). Od ranijih operativnih zahvata imao je samo operaciju ingvinalne hernije levo u opštoj anesteziji koja je prošla bez komplikacija i neželjenih događaja. Negirao je alergiju na hranu i lekove. Bolesnik ne puši i ne konzumira alkohol. Fizikalnim pregledom je utvrđena normalna pokretljivost glave i vrata i Mallampati klasa II (vidljivo je tvrdo i meko nepce, gornji deo tonzila i uvule). Auskultacija srca i pluća je pokazala uredan nalaz. Stomak je bio iznad ravni grudnog koša ali mek na palpaciju, bolno osetljiv u epigastrijumu. Laboratoriske analize su pokazale anemiju: Er $2,4 \times 10^9$ /L, Hgb 80 g/L, Hct 23%. Le 10×10^{12} /L Tr 90×10^9 /L urea 18 mmol/L, kreatinin 430 umol/L, LDH je 1200 U/L, dok su vrednosti uk.proteina i albumina u serumu bile blago smanjene, a bilirubini blago povišeni.

U endoskopskom kabinetu pacijent je stavljen u ležeći položaj na leđima i postavljen je neinvazivni monitoring za procenu kardiorespiratorne funkcije (aparatus za neinvazivno merenje krvnog pritiska i pulsni oksimetar). Pri tome su dobijene vrednosti TA 160/90, puls 87/min, SpO₂ 98%.

Pacijentu je plasirana i.v. kanila u desnu podlakticu i uključen 0,9% NaCl. Stavljen mu je nazalni kateter preko koga je dobijao O₂ sa protokom 4L/min. Nakon toga pacijent je stavljen u levi dekubitalni položaj i dato mu je 25 mcg fentanila i.v. a nakon 3-4 minuta 40mcg propofola polako i.v. Nakon toga TA je bio 140/80 mmHg, srčana frekvencija 80/minuti, SpO₂ 99%.

Pacijentu je tada plasiran oralni štitić, a zatim i endoskop koji je pacijent mirno prihvatio, bez kašlja i bez naprezanja. Po plasiranju endoskopa nađen je krvareći ulcus u dvanaestopalačnom crevu u čije je područje endoskopista aplikovao adrenalin u cilju smanjenja i eventualnog zaustavljanja krvarenja. Tokom procedure pacijentu je dato još 25 mcg fentanila i dodato je još 2 puta po 20 mg propofola. Pri tome je evidentiran blagi pad krvnog pritiska dok se vrednosti pulsa i SpO₂ nisu značajno menjale. Nakon aplikacije adrenalina u područje ulkusa endoskop je deplasiran, a bolesnik je vrlo brzo nakon toga otvorio oči i reagovao na komande. Na buđenju TA je bio 130/80 puls 85/min a SpO₂ 99%. Zatim je uklonjen oralni štitić i nazalni kateter. Nakon toga pacijent je vraćen na interno odeljenje gde su mu vitalni parametri (TA, puls, SpO₂) praćeni još 2 sata i sve vreme su bili zadovoljavajući.

3. DISKUSIJA

Da bi proceduralna analgosedacija bila adekvatna potrebno je obezbediti odgovarajući nivo sedacije i analgezije i odgovarajući monitoring (pratiti TA, srčanu frekvenciju i SpO₂, ali i pokrete grudnog koša da ne bi doslo do retencije CO₂ jer hiperkapnija može biti maskirana usled suplementacije kiseonika preko nazalnog katetera).

Kod pacijenata kod kojih se primenjuje proceduralna analgosedacija ne treba primenjivati topikalnu faringealnu anesteziju (TFA) jer ona može biti praćena raznim neželjenim efektima, pre svega aspiracijom.

Uobičajeno je da se gornja endoskopija i kolonoskopija u dijagnostičke svrhe i nekomplikovane terapijske svrhe izvode u umerenoj sedaciji. Pri tome je cilj da pacijent bude sediran, ali da spontano diše, da mu zaštitni refleksi gornjeg respiratornog puta budu očuvani kao i stabilnost kardiovaskularnog sistema.

Za postizanje umerene sedacije koja je potrebna za ovu proceduru često se koristi kombinacija benzodijazepina (midazolama) i opioida (fentanila), ali se pri tome često javi duboka sedacija, što je posebno izraženo kod pacijenata sa oštećenom funkcijom jetre i bubrega. Zbog toga kod ovih bolesnika treba pažljivo birati vrstu leka i dozu.

Midazolam se najčešće koristi od benzodijazepina. On se metaboliše u jetri do metabolita hidroximidazolama i alfa-fidroksimidazolama. To su aktivni metaboliti koji se mogu nagomilati kod produženog davanja midazolama. Zatim se ovi metaboliti konjuguju u jetri i izlučuju urinom, tako da kod pacijenata sa bubrežnom slabošću i oštećenjem jetre može dovesti do dublje sedacije. Kod bolesnika sa bubrežnom slabošću izmenjena je farmakokinetika midazolama pri čemu je smanjeno njegovo vezivanje za proteine plazme pa je veća slobodna frakcija leka, a samim tim je dejstvo izraženije.

Midazolam u kombinaciji sa opioidima često daje apneju jer benzodijazepini i opioidi imaju sinergistički efekat na respiratornu depresiju. Kao posledica apnee nastaje hipoksija, a bolesnici sa bubrežnom slabošću je loše tolerišu zbog anemije. Osim toga midazolam kod bolesnika sa bubrežnom slabošću daje izraženiju respiratornu depresiju i hipotenziju.

Zbog svega ovoga kod bolesnika sa bubrežnom slabošću treba izbegavati midazolam, posebno ako je ona udružena sa oštećenjem jetre.

Za razliku od toga farmakokinetika i farmakodinamika fentanila nije značajno promenjena kod bolesnika sa bubrežnom slabošću. Može eventualno biti povećana slobodna frakcija fentanila zbog smanjenog vezivanja za proteine plazme. Pri tome su metaboliti fentanila neaktivni, tako da se kod pacijenata sa oštećenjem bubrega fentanil smatra bezbednim lekom, posebno za kratkotrajnu primenu.

Propofol je anestetik izbora za PSA jer mu dejstvo brzo počinje i kratko traje. Metabolizam propofola se odbija u jetri procesom konjugacije pri čemu nastaju hidrosolubilni metaboliti koji se izlučuju putem bubrega. Od celokupne doze propofola manje od 1% se izlučuje u nepromenjenom obliku, a samo 2% se izlučuje fecesom. U metabolizmu propofola učestvuju i mikrozomi u bubrezima i tankom crevu, kao i plućima, pri čemu se 30%

propofola eliminiše pri njegovom prvom prolasku kroz pluća. U cirkulaciji 98-99% propofola se vezuje za proteine plazme i u tome ne postoji značajna razlika kod zdravih pacijenata i kod onih sa bubrežnom slabošću i oštećenjem jetre. Osim toga procenat nevezanog propofola ne zavisi od nivoa uree, kreatinina, kao ni vrednosti albumina i bilirubina. Zbog svega ovoga distribucija, redistribucija i poluvreme eliminacije propofola su slični kod bolesnika sa oštećenjem bubrega i kod zdravih bolesnika.

Predhodno navedene činjenice su razlog zbog koga sam se kod mog pacijenta odlučila za malu dozu fentanila (ona je ublažila stres, bol i refleks kaslja pri plasiranju endoskopa) i propofol koji sam pažljivo titrirala dok nisam postigla umerenu sedaciju kod koje je spontano disanje očuvano kao i kardiovaskularna stabilnost. Tako je bezbedno i efikasno izvedena PAS kod pacijenta sa hroničnim oštećenjem bubrega i jetre sto je omogućilo komfor i bolesniku gastroenterologu-endoskopisti.

4. ZAKLJUČAK

Kombinacijom fentanila i propofola se efikasno i bezbedno može izvesti proceduralna analgezija i sedacija za gastroduodenoskopiju kod bolesnika sa hemolitičkom anemijom i smanjenom funkcijom jetre i bubrega. Pri tome se fentanil daje u malim dozama (50mcg), a propofol se polako titrira (početna doza 250-500 mcg/kg, a doza održavanja 25-75mcg/kg) do postizanja umerenog nivoa sedacije pri čemu je očuvano disanje i kardiovaskularna stabilnost.

LITERATURA

- American Society of Anesthesiologists Tack Forse of Sedation and Analgesia by Non-Anesthesiologists. (2014). Practice guidelines for sedation and analgesia by non-anesthesiologists. *Anesthesiology*, 96 (4), 1004-1017.
- Babushok D. V., (2021). When does a PNH clone have clinical significance? *Hematology: the American Society of Hematology Education Program*, 2021(1), 143-152.
- Bauer T.M., Ritz R., Habertur C., Ha H.R., Hunkeler W., Sleight A. J., Scollo-Lavizzari G., & Haefeli W. E., (1995). Prolonged sedation due to accumulation of conjugated metabolites of midazolam. *Lancet*, 346 (8968), 145-147.
- Brodsky R. A. (2014). Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*, 124 (18) 2804-2811.
- Brown C.R., Sarnquist F.H., Canup C.A., & Pedley T.A., (1979). Clinical, electroencephalographic and pharmacokinetic studies of a water-soluble benzodiazepine, midazolam maleate. *Anesthesiology*, 50 (5), 467-470.
- Costela J.L., Jimenez R., Calvo R., Suarez E., & Carlos R. (1996). Serum protein binding of propofol in patients with renal failure or hepatic cirrhosis. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, 40 (6), 741-745.
- Davies G., Kingswood C., & Street M. (1999). Pharmacokinetics of opioids in renal dysfunction. *Clinical Pharmacokinetics*, 31, 410-422.
- David R. L., Sanjay J., Todd H. B., Michelle A. A., Subhas B., Jason A. D., Robert D. F., Ian G., Edwyn H., Steven O. I., Bo S., Leslie S., Khalid K., & John J. V. (2008). Sedation and anesthesia in GI endoscopy. *Gastrointestinal Endoscopy*, 68 (5), 815-826.
- Dawidowicz A.L., Formal E., Mardarowicz M., & Fijalkowska A. (2000). The role of human lungs in the biotransformation of propofol. *Anesthesiology*, 93 (4), 992-997.
- Deam M. (2004). Opioids in renal failure and dialysis patients. *The Journal of Pain and Symptom Management*, 28 (5), 497-504.
- Devalet B., Mullier F., Chatelain B., & Dogne J. M. (2015). Chatelain C. Pathophysiology, diagnosis, and treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: a review. *European Journal of Haematology*, 95 (3), 190-198.
- Gasperi A., Mazza E., Noe L., Corti A., Cristalli A., Prosperi M., Sabbadini D., Savi M. C., & Vai S. (1996). Pharmacokinetic profile of the induction dose of propofol in chronic renal failure patients undergoing renal transplantation. *Minerva Anestesiologica*, 62 (1-2) 25-31.
- Green S. M. Irwin M. G., & Mason K. P. (2021). Procedural sedation: proving the missing definition. *Anesthesia*, 76 (5), 598-601.
- Jo Y.Y., & Kwak H.J. (2019). Sedation strategies for procedures outside the opening room. *Yonsei Medical Journal*, 60 (6), 491-499.
- Kuipers J.A., Boer F., Olieman W., Anton G.L.B., & James G.B. (1999). First-pass lung uptake and pulmonary clearance of propofol: Assessment with a recirculatory indocyanine green pharmacokinetic model. *Anesthesiology*, 91, 1780-1787.
- Lazzaroni M., & Bianchi P. G., (2008). Preparation, premedication and surveillance. *Endoscopy*, 37 (2), 101-9.

- Lin Y.S., Dowling A.L., Quigley S.D., Farin F.M., Zhang J., Lamba J., Erin G. Schuetz & Kenneth E. T. (2002). Co-regulation of CYP3A4 and CYP3A5 and contribution to hepatic and intestinal midazolam metabolism. *Molecular Pharmacology*, 62, 162-172.
- Mandema J. W., Tuk B., van Steveninck A. L., Breimer D.D., Cohen A.F., & Danhof M. (1992). Pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling of the central nervous system effects of midazolam and its main metabolite alpha-hydroxymidazolam in healthy volunteers. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 51 (6), 715-728.
- Mojdeh S. H., Emily F. G., Dustin D. L., Siu Yan A. Y., & Todd A. M. (2022). Systematic review and meta-analysis of the correlation between bispectral index and clinical sedation scales: towards defining the role of BIS in critically ill patients. *Pharmacotherapy*, 42 (8) 667-676.
- Reves J.G., Glass P.S.A., Lubarsky D.A., McEvoy M.D., & Martinez-Ruiz R. (2009). Intravenous Anesthetic, in book: Miller's Anesthesia. Seventh edition. Editor R.D. Miller, Philadelphia, Churchill Livingstone, 2009;26.
- Roof A.A., van Obbergh L.J., de Ville de Goyet J., & Verbeeck R.K. (1996). Extrahepatic glucuronidation of propofol in man: Possible contribution of gut wall and kidney. *The European Journal of Clinical Pharmacology*, 50 (1-2), 91-96.
- Russell P. R., Leonard B. Peter H., & Mark T. G., (2005). The Clinical Sequelae of intravascular Hemolysis and Extracellular Plasma Hemoglobin: A Novel Mechanism of Human Disease. *JAMA*, 293(13), 1653-1662.
- Simons P., Cockshott I., & Douglas E. (1985). Blood concentrations, metabolism and elimination after subanesthetic intravenous dose of (14) C- propofol (Diprivan) to male volunteers. *Postgraduate Medical Journal*, 61 (3), 64.
- Sneyd J.R. (2022). Developments in procedural sedation for adults. *BJA Education*, 22 (7), 258-264.
- Steven A. G., David A.C., Stephen J. W., Andy S. J., Ronald C., Benjamin E.M., & Jessie M., (2005). American College of Emergency Physicians. Clinical policy: Procedural sedation and analgesia in the emergency department. *Annals of Emergency Medicine*, (45), 177-96.
- Thomson A., Andrew G., & Jones D. B. (2010). Optimal sedation for gastrointestinal endoscopy: review and recommendations. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 25 (3), 469-478.