

1. INTRODUZIONE

1.1 Background

Il ricorso all'endoscopia digestiva nei pazienti in età geriatrica è in costante aumento a causa dell'incremento della quota di popolazione che raggiunge l'età avanzata (12.6% nei soli Stati Uniti d'America) così come dell'implementazione tecnologica in ambito diagnostico e terapeutico¹⁻⁴.

Attualmente si definiscono come **pazienti geriatrici** coloro che raggiungono i 65 anni d'età, mentre il termine **età avanzata** viene in genere ristretto ai pazienti oltre gli 80 anni⁵⁻⁶. Le suddette definizioni devono essere tuttavia intese in senso dinamico, alla luce del progressivo incremento dell'età media nella popolazione generale e soprattutto del miglioramento della qualità della stessa, oltre che dalla variabilità individuale fra *età biologica* ed *età anagrafica*.

A prescindere dall'età, le indagini endoscopiche andrebbero effettuate solo nel momento in cui l'esito diagnostico od operativo delle medesime sia in grado di influenzare la gestione clinica e la prognosi del paziente⁷.

Le indicazioni all'endoscopia digestiva nei pazienti anziani appaiono in larga misura sovrapponibili a quelle dell'età adulta in genere, con le dovute differenze legate alla diversa incidenza e prevalenza di alcune patologie età-correlate quali neoplasie, forme ischemiche e malattie dell'albero biliare. Parimenti sovrapponibili risultano anche le relative o assolute

controindicazioni, anche in questo caso con particolare attenzione alle patologie croniche degenerative a carico dell'apparato cardiovascolare, respiratorio e renale⁸⁻¹¹.

Diversi studi condotti su pazienti con età superiore agli 80 anni non hanno ravvisato nella semplice esecuzione di manovre endoscopiche diagnostiche e operative, siano esse in urgenza o elezione, sussistenza di controindicazioni specifiche età-correlate. Risultati analoghi sono emersi da studi specifici sulla tolleranza e la sicurezza della colonscopia negli ottuagenari rispetto ai pazienti di età inferiore (l'unica differenza è stata relativa ad un inferiore tasso di adeguata toilette intestinale)^{7,11-14}.

Sedazione e Analgesia: Concetti Chiave

La maggior parte degli esami endoscopici diagnostici e la pressoché totalità degli esami operativi vengono oggi effettuati in regime di sedazione.

Per **sedazione** viene generalmente intesa una "depressione farmaco-indotta del livello di coscienza"¹⁶.

Vengono generalmente distinti 4 stadi progressivi di sedazione (tabella 1), suddivisi in base alla risposta agli stimoli esterni e definiti come:

- minima (ansiolisi),
- moderata (sedazione cosciente)
- profonda (narcosi)
- anestesia generale

La maggior parte degli esami endoscopici vengono oggi eseguiti in regime di minima o moderata sedazione¹⁵⁻¹⁸.

Il punto chiave, specie al fine di un corretto monitoraggio del paziente durante la procedura, è insito nel concetto di sedazione come *continuum* fra i diversi stadi, con conseguente possibilità per il paziente di passare, durante il periodo dell'endoscopia e/o nelle fasi peri-procedurali, da livelli superficiali a livelli profondi della sedazione¹⁶.

Tutti gli esami endoscopici eseguiti in regime di una qualsivoglia forma di sedazione comportano la necessità di monitoraggio continuo o intermittente di alcuni parametri "vitali" del paziente. Per le manovre in sedazione profonda o anestesia generale, l'instabilità emodinamica e soprattutto respiratoria indotta dai farmaci somministrati comporta la necessità di monitoraggio da parte di personale medico specialista in anestesia-rianimazione o, come recentemente sperimentato, da parte di personale medico opportunamente addestrato mediante percorsi e training specifici¹⁹⁻²².

Tabella 1: Gradi di sedazione.

	Sedazione Minima (Ansiolisi)	Sedazione Moderata (Cosciente)	Sedazione Profonda (Narcosi)	Anestesia Generale
Risposta	Normale allo stimolo verbale	Parziale allo stimolo verbale, normale a quello tattile	Parziale allo stimolo tattile ripetuto o nocicettivo	Non evocabile
Vie Aeree	Non affette	Non richiede interventi	Interventi possibili	Interventi spesso necessari
Ventilazione Spontanea	Non affetta	Adeguate	Può essere inadeguata	Spesso inadeguata
Emodinamica	Non affetta	In genere mantenuta	In genere mantenuta	Può essere inadeguata

1.3 Aspetti Farmacocinetici e Farmacodinamici dei principali Sedativo-Analgesici.

A seconda del grado di sedazione che si intende perseguire durante l'esame endoscopico ci si avvale dell'utilizzo di differenti agenti farmacologici.

Come precedentemente segnalato, la maggior parte delle manovre endoscopiche viene oggi eseguita in regime di sedazione minima (ansiolisi) o moderata (sedo-analgesia cosciente), sempre considerando la possibilità di modificare il grado stesso di sedazione nel corso dell'indagine (concetto di sedazione come continuum fra i diversi stadi)¹⁶.

La scelta della tipologia di sedazione spetta al Medico Endoscopista, con il consenso informato del paziente e in accordo con recenti linee guida

promulgate dalle principali Società Nazionali ed Internazionali di Gastroenterologia ed Endoscopia Digestiva e di Anestesiologia^{16-22, 34,48}.

A tale proposito i livelli minimi ed intermedi di sedazione vengono ottenuti attraverso l'utilizzo di farmaci ad azione sedativo-ansiolitica quali le benzodiazepine, associate in genere, specie per le manovre potenzialmente algogene quali la colonscopia e/o le indagini operative, a farmaci sedativo-analgesici quali gli oppioidi maggiori²⁴⁻²⁶.

Più recentemente, ma attualmente ancora in fase di sperimentazione su larga scala, è stato proposto con prospettive interessanti l'utilizzo di farmaci sedativi in grado di determinare una condizione di sedazione profonda (es. propofol) anche da parte di personale medico-infermieristico non anestesista-rianimatore ma opportunamente addestrato^{20, 30-35}.

Sono stati proposti diversi protocolli farmacologici con impiego di differenti molecole della classe delle benzodiazepine e degli oppioidi per la sedazione in endoscopia digestiva; fra essi, lo schema maggiormente utilizzato e validato in ambito nazionale (Linee Guida Società Italiana di Endoscopia Digestiva, S.I.E.D. 2006³⁹), prevede l'impiego di una benzodiazepina (BZD) ad azione rapida quale il **Midazolam**, associato ad un oppioide maggiore sintetico (derivato morfino), come la **Meperidina**, entrambi somministrati per via endovenosa secondo un protocollo a boli ripetuti¹⁸.

Benzodiazepine (BZD)

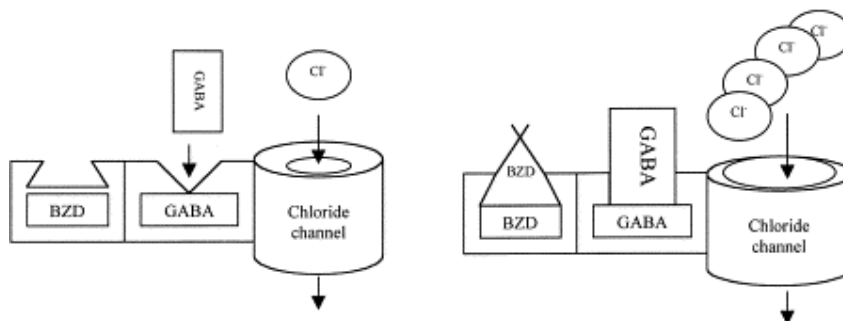
Le BZD maggiormente impiegate per la sedazione in endoscopia digestiva sono il diazepam e, principalmente, il midazolam.

Le BZD presentano effetti di tipo *amnesico*, *ansiolitico*, *sedativo-ipnotico*, *anticonvulsivante* e *miorilassante*, ma non primitivamente analgesico^{23,44}.

Si ritiene che tali effetti siano mediati attraverso l'interazione con il recettore per l'acido γ -aminobutirrico (GABA). Il recettore GABA-ergico è legato a canali al cloro in grado di determinare una iperpolarizzazione neuronale. Il risultato consta in un effetto inibitorio sulla capacità del neurone di generare un potenziale d'azione^{26,41-43}.

Il recettore benzodiazepinico è correlato al recettore GABAergico; il legame BZD-recettore specifico determinerebbe una modificazione conformazionale del recettore per il GABA in grado di aumentare l'affinità recettoriale medesima e, in ultima analisi, l'effetto inibitorio sul Sistema Nervoso Centrale (SNC) (Figura 1)⁴³.

Figura 1: Interazioni fra BZD e recettore GABA-ergico.



Tratto da Horn E et al. *Gastrointest Endoscopi Clin N Am* 2004; 14: 247-68

Sono stati individuati vari tipi di recettori per il GABA nel SNC, in particolare il tipo A ($GABA_A$) appare il più diffuso. In tale contesto vi sono almeno due complessi recettoriali $GABA_A$ – BZD: tipo 1 e tipo 2, altresì denominati $\omega 1$ e $\omega 2$. I complessi di tipo 1 sembrano associati in prevalenza agli effetti ipnotici, quelli di tipo 2 agli effetti sulla sfera cognitiva, sensitivo-motoria e mnesica^{25,26}.

Le BZD attualmente disponibili sono tuttavia non selettive per i singoli complessi recettoriali.

Tutte le BZD possiedono una distribuzione bi-compartimentale, ovvero fra il letto vascolare e i tessuti meno perfusi dopo somministrazione endovena o per os^{46,49}.

Le BZD altamente lipofile (es. Diazepam e Midazolam) attraversano rapidamente la barriera emato-encefalica con conseguente rapida insorgenza d'azione. Le formulazioni maggiormente idrosolubili (es. Lorazepam) presentano invece un esordio più tardivo ma effetti centrali più prolungati per la maggiore persistenza nel SNC (tabella 2)²⁷.

Tabella 2: confronto farmacocinetico fra le principali BZD

	Midazolam	Diazepam	Lorazepam
Onset of Action			
Intravenous	1–2,5 min	5 min	15–20 min
Oral	10–20 min	30 min	20–30 min
Duration of action	30–80 min		6–8 hr
Bioavailability			
Oral	15% to 36%	98%	90% to 93%
Rectal	18% to 52%	90%	n/a
Protein binding	95%	94% to 99%	85% to 91%
Volume of distribution	1–2,5 L/kg	0,7–3,4 L/kg	1,3 L/kg
Distribution half-life		7–10 min	20–25 min
Metabolism	Hepatic, oxidative	Hepatic, oxidative	Hepatic, conjugative
Active metabolites?	Alpha 1 hydroxymidazolam (10% activity of parent)	N desmethyldiazepam; temazepam; caxepam (conjugated)	None
Excretion			
Renal	45% to 57%	75%	88%
Total body clearance	0,25–0,54 L/hr/kg		1,1 L/min/kg
Elimination half-life			
Parent	1,8–6,4 hr	0,83–2,25 days	12 hr
Metabolites	Alpha-1-hydroxy: 1 hr	N-desmethyl: 40–100 hr	Glucuronide conjugate: 12–18 hr

Tratto da Horn E et al. *Gastrointest Endoscopi Clin N Am* 2004; 14: 247-68

Le molecole della classe delle BZD vanno incontro, dal punto di vista farmacodinamico, ad un metabolismo epatico costituito da due fasi principali: una fase I o *ossidativa*, e una fase II o *coniugativa*⁴³⁻⁴⁶.

I derivati coniugati del metabolismo delle BZD, privi in genere di attività biologica, vengono escreti per via renale.

I pazienti con insufficienza epatocellulare (es. cirrosi epatica scompensata) presentano una ridotta attività metabolica in grado di convertire tali agenti nelle rispettive forme inattive, specie per il versante ossidativo del processo di detossificazione (la fase 2 permane efficiente fino agli stadi più severi di danno epatico). I farmaci a metabolismo in prevalenza coniugativo (es. lorazepam) appaiono pertanto più sicuri nel paziente epatopatico^{47,48}.

Quando si utilizza una BZD nella sedazione in corso di endoscopia digestiva la funzione epatocellulare del paziente è un fattore determinante sulla scelta del

tipo e in particolare del dosaggio della molecola, così come di grande importanza anche il fattore età: la clearance delle BZD è ridotta di circa il 50%, a parità di dosaggio, oltre i 69 anni. I pazienti anziani sperimentano inoltre in modo significativamente maggiore effetti paradossi dopo somministrazione di BZD^{24, 46-49}.

Le BZD in genere non determinano depressione respiratoria, a meno che non vengano usate ad elevato dosaggio o in associazione ad altri potenziali sedativi maggiori. L'effetto respiratorio è inoltre in prevalenza di tipo ipossico anziché bradipnoico-ipercapnico come quello mediato, ad esempio, dagli oppioidi⁴⁸⁻⁵¹.

Midazolam

Costituisce la BZD maggiormente impiegata nella sedazione in endoscopia digestiva. Presenta una struttura chimica ad anello pH-dipendente.

A pH<4 l'anello è aperto in sede C4-C5 a formare una molecola stabile, idrosolubile.

A pH>4 l'anello si chiude, determinando la conformazione liposolubile in grado di distribuirsi rapidamente attraverso la barriera emato-encefalica²⁴⁻²⁶.

L'effetto sedativo-ipnotico viene raggiunto in un intervallo compreso fra i 30 e i 97 secondi dopo somministrazione endovenosa. Al pari delle altre BZD Midazolam presenta un elevato legame con le proteine plasmatiche (94-97%)^{26,43-46}.

Manifesta inoltre elevata liposolubilità al pH organico, con conseguente rapida distribuzione nel SNC e nel tessuto adiposo.

Il metabolismo epatico presenta una fase ossidativa che porta alla formazione di tre metaboliti: α -idrossimidazolam, 4-idrossimidazolam e $\alpha,4$ -deidrossimidazolam; di questi solo il primo mantiene un'attività biologica. Tutti e tre i suddetti composti vanno incontro alla successiva fase coniugativa ed infine all'escrezione renale⁴³⁻⁴⁶.

Alcune variabili paziente-specifiche giocano un ruolo chiave nella risposta farmacologica al midazolam, in particolare:

- età: oltre i 65 anni è stata dimostrato un allungamento dell'emivita con aumentato volume di distribuzione, una dose dimezzata rispetto al giovane per indurre la medesima depressione centrale EEG-documentata, un dimezzamento della EC_{50} , con conseguente necessità di una riduzione fino anche al 50% delle dosi somministrate²³⁻²⁷.
- La funzione renale e in special modo epatica vanno tenute in considerazione. Midazolam ha dimostrato un significativo incremento di emivita nel paziente cirrotico. Sufficiente invece in genere un frazionamento delle dosi ma non una riduzione delle medesime nei pazienti affetti da insufficienza renale cronica^{26,29}.
- Interazioni farmacologiche: midazolam è metabolizzato a livello epatico dal complesso CYP3A4; ciò va tenuto presente laddove vi fosse concomitante assunzione di farmaci inibitori (es. azolici, fenitoina, diltiazem) o induttori (es rifampicina) enzimatici microsomiali^{23,48-51}.

Oppioidi

Il **dolore** viene attualmente definito come “una sgradevole sensazione ed esperienza emozionale primitivamente associata ad una condizione sottesa di danno tissutale⁵³”.

Gli oppioidi, la cui conoscenza degli effetti analgesici ed il cui impiego in tal senso datano almeno a partire dal III secolo d.c., agiscono inibendo la trasmissione neuro-mediata del dolore mediante interazione con recettori specifici a livello del sistema nervoso centrale (SNC) e periferico. Tali recettori vengono stimolati sia dagli oppioidi sintetici che dai corrispettivi endogeni (endorfine, encefaline, dinorfine)^{53,54}.

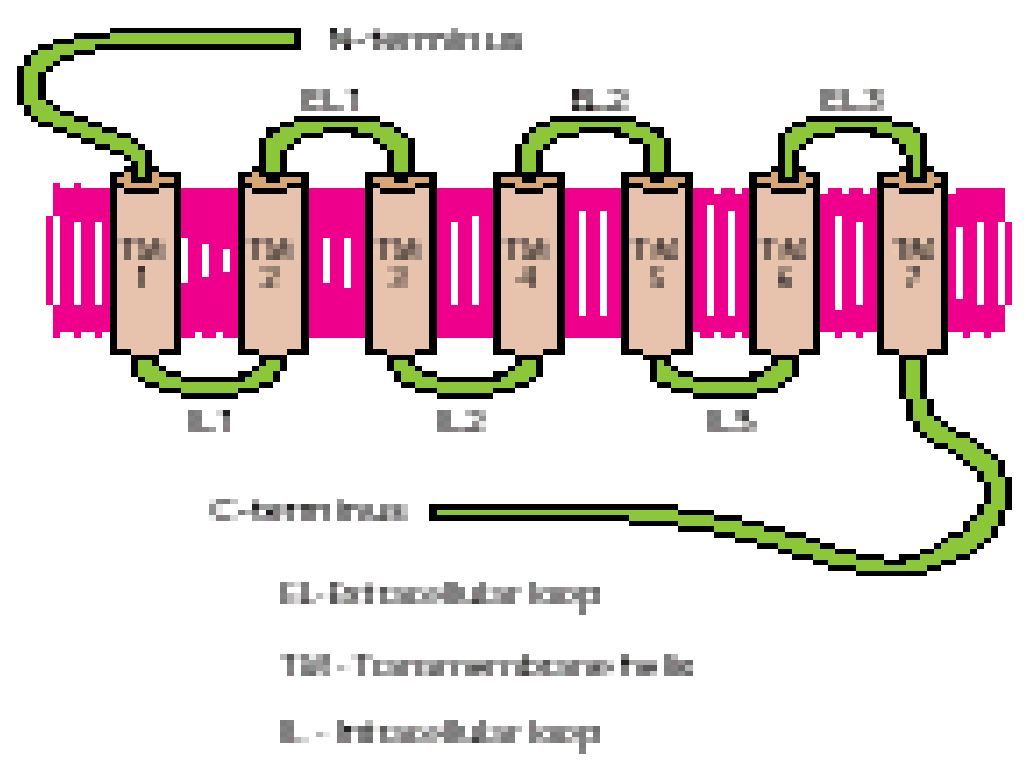
Si identificano attualmente 4 principali classi recettoriali:

- **Mu (μ)**, responsabili dell'analgesia soprasspinale, della depressione respiratoria, euforia, sedazione, ridotta motilità gastrointestinale, dipendenza fisica. Vengono ulteriormente suddivisi in Mu1 e Mu2, questi ultimi maggiormente implicati negli effetti indesiderati.
- **Kappa (κ)**, presenti soprattutto a livello limbico, diencefalico e spinale, sono indicati come responsabili di analgesia spinale, depressione respiratoria, disforia e dipendenza.
- **Delta (δ)**, largamente diffusi a livello corticale e imputati di effetti prevalentemente sulla sfera timica.
- **Sigma (σ)**, classificati solo di recente e implicati in effetti di tipo psicomimetico.

Ciascun recettore consiste di una porzione N-terminale extracellulare, una componente principale transmembrana spiraliforme a 7 spire e un residuo C-terminale intracellulare (vedi figura 2)⁵³⁻⁵⁵.

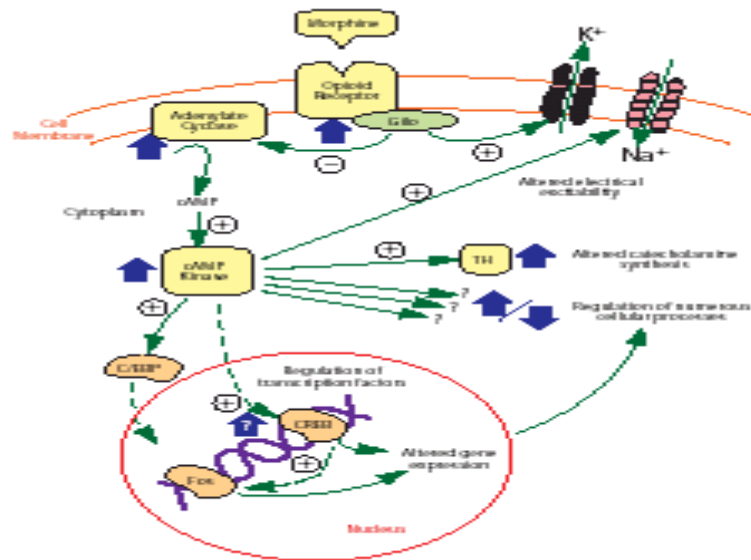
L'attivazione recettoriale (prevalentemente a sede presinaptica) determina innesco della via biochimica del tipo proteina G / cAMP / proteine kinasi (effetto a breve termine citosolico) nonché azione su trascrittasi nucleari (trascrizione genica proteica, effetto a lungo termine, figure 3, 4)⁵⁴.

Figura 2: struttura recettore oppioidi



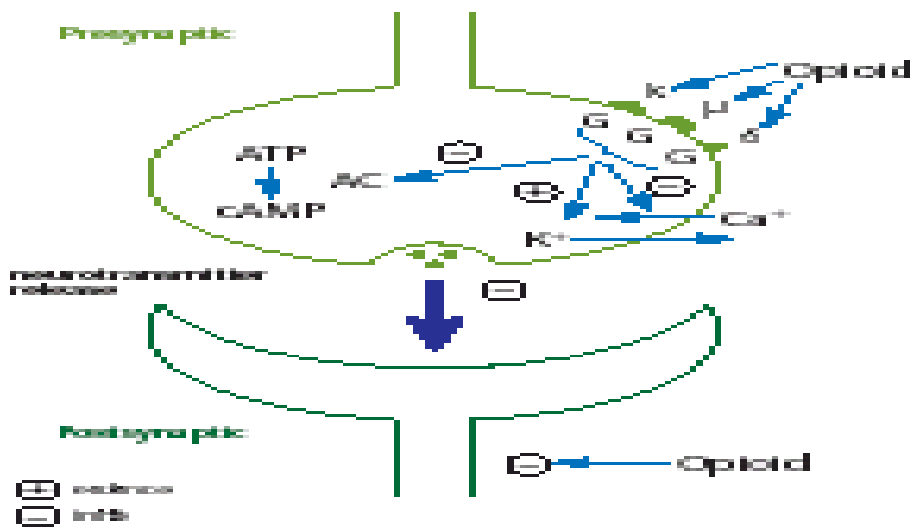
Tratto da Trescot AM et al. Pain Physician 2008; 11: S133-53

Figura 3: Meccanismo d'azione intracellulare



Tratto da Trescot AM et al. Pain Physician 2008; 11: S133-53

Figura 4: Distribuzione dei recettori per oppioidi



Tratto da Trescot AM et al. Pain Physician 2008; 11: S133-53

A seconda delle caratteristiche di **affinità** (intesa come forza di interazione) ed **efficacia** (indicata come potenza dell'effetto indotto dal legame recettoriale), gli oppioidi vengono classificati in categorie così definite:

- **agonisti:** presentano entrambe le caratteristiche, affinità e efficacia. Appartengono a tale gruppo la morfina e i principali derivati (es. meperidina, fentanyl)
- **antagonisti:** presentano affinità ma non efficacia, es. naloxone e naltrexone.
- **Agonisti parziali e agonisti-antagonisti,** quali la buprenorfina e la pentazocina. Essi possiedono affinità ma solo effetto parziale. Hanno attività analgesica ma presentano inevitabile effetto tetto e possono precipitare una condizione di astinenza da oppioidi puri agonisti.

Al di fuori delle suddette categorie viene poi considerato il tramadolo^{53,55}.

Al pari delle BZD anche gli oppioidi presentano un metabolismo epatico caratterizzato da una fase I (ossidativa o idrolitica), in genere seguita da una fase II coniugativa. Delle due appare particolarmente critica la fase ossidativa, che utilizza in genere due principali sistemi enzimatici microsomiali, ovvero CYP3A4 e CYP2D6⁵⁴.

In particolare il primo dei due suddetti sistemi enzimatici risulta coinvolto nei processi di detossificazione di quasi il 50% dei principali farmaci utilizzati, con conseguente elevato rischio di interazioni farmacologiche⁵⁶.

Il metabolismo e di conseguenza l'effetto degli oppioidi esogeni subisce sostanziali modifiche a livello della popolazione generale in risposta a fattori quali l'età, il sesso, l'etnia e presenza di *comorbidità* quali l'insufficienza epatocellulare e, sebbene in minor misura come impatto clinico, l'insufficienza renale⁵⁶.

Meperidina

La meperidina è un oppioide sintetico μ -agonista che presenta approssivamente il 10% della potenza della molecola di riferimento (morfina, concetto di equianalgesia) e significativi effetti di tipo anticolinergico. L'emivita è di circa 3-4h, a livello epatico è metabolizzata a normeperidina, metabolita attivo idrosolubile (fase coniugativa) a lunga emivita e dotato di potenziali effetti neurotossici non antagonizzati dal naloxone, specie a carico di pazienti affetti da insufficienza renale di grado elevato^{39, 53,54}.

I principali effetti collaterali descritti sono di tipo *emodinamico* (ipotensione ortostatica) e *respiratorio* (depressione respiratoria), oltre a effetti minori quali *nausea-vomito*, *distimia*, *vertigini*, Particolare attenzione va posta, a livello anamnestico, ad escludere concomitante assunzione di farmaci antidepressivi quali gli inibitori delle MAO (IMAO) e, più recentemente, gli inibitori del re-uptake della serotonina (SSRI). L'associazione con tali farmaci è infatti in grado di determinare una pericolosa *sindrome serotoninergica* caratterizzata da depressione respiratoria, ipertermia, ipereccitabilità a carico del SNC, delirium.

Di minore entità rispetto agli altri oppioidi maggiori si è infine dimostrato l'effetto spastico sullo sfintere di Oddi⁵³⁻⁵⁶.

La tabella seguente riassume le caratteristiche farmacologiche dei principali farmaci utilizzati per la sedazione in endoscopia digestiva, ovvero meperidina e midazolam (tabella 3)

Tabella 3: Confronto fra meperidina e midazolam; caratteristiche farmacologiche

	MEPERIDINA	MIDAZOLAM
Insorgenza d'azione (min)	3-6	0.5-2
Effetto picco (min)	5-7	3-4
Durata effetto (min)	60-180	15-80
Antagonista	naloxone	flumazenil
Dose per endoscopia (mg) (iniziale/max)	(25-50/150)	(1-2/6)
Principali effetti avversi	Depressione respiratoria, ipotensione, nausea, interazione con IMAO/SSRI	Depressione respiratoria, effetto paradosso

1.4 Protocolli di Sedazione in Endoscopia Digestiva

Le principali Società Scientifiche di Gastroenterologia ed Endoscopia Digestiva e Anestesiologia hanno promulgato linee guida in merito ai protocolli di sedazione farmacologica in corso di endoscopia digestiva^{14-18,39,42-44}.

A seconda del grado di sedazione che si desidera ottenere (ansiolisi, sedazione cosciente, sedazione profonda, anestesia generale), sono stati proposti differenti schemi che vanno dall'utilizzo della sola benzodiazepina, all'associazione oppioide-benzodiazepina, fino alla più recente introduzione di protocolli a base di propofol con o senza assistenza specialistica anestesiologicala^{14-16,18,26,39}.

Di questi ultimi, specie per la colonscopia, indagine definita come potenzialmente algogena e foriera di significativo discomfort per il paziente, il protocollo di gran lunga più utilizzato e consigliato prevede l'associazione di un oppioide sintetico (meperidina o in minor misura fentanyl) con una benzodiazepina ad azione rapida (essenzialmente midazolam)³⁹.

In breve, laddove si intraprende un esame endoscopico in regime di sedazione lieve-moderata (come nella maggior parte dei casi), le principali indicazioni sono le seguenti:

- ottenimento consenso informato alla sedazione
- anamnesi clinica mirata al riscontro di eventuali comorbilità, allergie/intolleranze, possibili interazioni farmacologiche
- misurazione basale e successivamente periodica in corso di procedura e post-procedurale dei parametri vitali

- supplementazione di ossigeno
- somministrazione dei farmaci sedativi per via endovenosa
- modalità di somministrazione del dosaggio secondo uno schema a piccoli boli ripetuti, intervallati da alcuni minuti l'uno dall'altro, fino all'ottenimento dell'effetto sedativo-analgésico adeguato, nel rispetto delle dosi massime consentite (vedi tabella 3)
- somministrare l'oppioide prima della benzodiazepina nell'associazione farmacologica, e ridurre la dose di quest'ultima.
- Continuare l'osservazione clinica ed il monitoraggio nel periodo post-procedurale
- Dimettere il paziente applicando score clinico-neurologici validati (vedasi Aldrete score, figura 5) per l'oggettivazioni delle condizioni generali del paziente dopo sedazione farmacologica ¹⁴⁻¹⁹.

Figura 5: Aldrete Score, per la dimissibilità del paziente dopo sedazione

Respiration
Able to take deep breath and cough = 2
Dyspnea/shallow breathing = 1
Apnea = 0
Oxygen saturation
S _a O ₂ >95% on room air = 2
S _a O ₂ = 90%–95% on room air = 1
S _a O ₂ <90% even with supplemental O ₂ = 0
Consciousness
Fully awake = 2
Arousable on calling = 1
Not responding = 0
Circulation
BP ± 20 mm Hg baseline = 2
BP ± 20–50 mm Hg baseline = 1
BP ± 50 mm Hg baseline = 0
Activity
Able to move 4 extremities = 2
Able to move 2 extremities = 1
Able to move 0 extremities = 0

Tratto da Cohen B et al. *Gastroenterology* 2007; 133: 675-701

1.5 Problematiche connesse alla sedazione nell'anziano

Una varietà di processi fisiologici contribuiscono all'aumentata suscettibilità ai sedativi nel paziente geriatrico¹⁻⁸:

- l'ossigenazione arteriosa si riduce progressivamente all'avanzare dell'età.
- la risposta cardio-respiratoria allo stimolo ipossico e ipercapnico appare ritardato e sfumato.
- a parità di dosaggio l'effetto dei sedativi narcotici e non sul SNC produce maggiore incidenza di depressione respiratoria e rischio ab ingestis.
- Nel paziente anziano aumenta il rapporto massa lipidica/massa magra, con conseguente espansione del volume di distribuzione dei farmaci lipofili, quali buona parte dei sedativi utilizzati.
- All'avanzare dell'età si assiste ad una progressiva riduzione della funzionalità epatica e renale.
- Frequente associazione di comorbilità maggiori e potenziali interazioni farmacologiche nell'anziano.

I processi sovra esposti sono in grado di determinare maggiore sensibilità del paziente geriatrico all'effetto dei sedativi, così come maggiore durata degli effetti stessi. Peraltro, l'età anagrafica di per se non costituisce una causa maggiore di grave morbilità^{4,6,9}.

I farmaci utilizzati nella sedazione nell'anziano dovrebbero possedere breve emivita, ridotti effetti collaterali, scarsa produzione di metabolici attivi. Le dosi non dovrebbero unicamente basarsi sul rapporto mg/Kg di peso ma, tenendo conto delle variazioni di volume di distribuzione, dovrebbero essere ridotte nel

complesso (fino al 50%) e somministrate in boli maggiormente distanziati a livello temporale¹⁻⁶.

2. SCOPO DELLO STUDIO

Lo scopo del presente studio è quello di confrontare due protocolli di sedazione, nell'ambito delle attuali linee guida delle Società nazionali ed internazionali di Gastroenterologia ed Endoscopia Digestiva, in corso di procedure endoscopiche diagnostiche a carico delle basse vie digestive nel paziente anziano, al fine di ricercare eventuali differenze statisticamente significative nell'ambito della qualità dell'indagine endoscopica e del profilo di sicurezza della medesima.

3. MATERIALI E METODI

3.1 Pazienti

Sono stati inclusi nello studio 100 pazienti di entrambi i sessi, di età superiore ai 65 anni, ambulatoriali o ricoverati, sottoposti a pancoloscopia diagnostica in elezione presso gli Ambulatori di Endoscopia Digestiva dell'Unità Operativa di Gastroenterologia ed Endoscopia Digestiva dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma, in un periodo compreso fra i mesi di Marzo e Ottobre 2009.

Criteri di Inclusione:

- età superiore ai 65 anni
- consenso alla sedo-analgesia
- esame endoscopico effettuato in elezione
- indicazione alla pancoloscopia (studio completo basse vie digestive)

La popolazione iniziale, costituita da 174 pazienti, è stata selezionata secondo i criteri di esclusione successivamente riportati di seguito:

Criteri di Esclusione:

- controindicazioni alla sedo-analgesia: grave insufficienza epatica (Child C), insufficienza renale grado III, anamnesi suggestiva per allergia/intolleranza ai farmaci sedativo-analgesici, grave insufficienza respiratoria, possibili interazioni farmacologiche
- impossibilità, non operatore-dipendente, al completamento dell'esame, dovuta a: insufficiente toilette intestinale, presenza di stenosi organiche invalicabili dall'endoscopio, rischio perforativo in corso di patologia flogistica (es. colite diverticolare attiva, gravi forme ischemiche).
- Esami in urgenza
- Colonscopie operative
- Pregressa chirurgia resettiva colica

Le **principali indicazioni** all'effettuazione delle indagini endoscopiche sono qui riportate, in ordine decrescente di prevalenza:

- sospetta emorragia digestiva cronica (anemia cronica sideropenica, positività nella ricerca del sangue occulto fecale, proctorragie non emodinamicamente significative), **55%**
- Alterazioni dell'alvo, **24%**
- Dolore addominale, **16%**
- Conferma/esclusione sospette lesioni coliche emerse in corso di altre indagini radiologiche (TC, ecografia, Rx clisma opaco, PET), **4%**.
- Altro, **<1%**

Le caratteristiche demografiche della popolazione di pazienti che hanno soddisfatto i suddetti criteri è di seguito riportata (tabella 4):

Tabella 4: Caratteristiche demografiche della popolazione in esame

Numero pazienti	100
Uomini	41
Donne	59
Donne/Uomini	1.44/1
Età (range)	65-91
Età (media)	75.1
Ambulatoriali/totale	43/100

3.2 Protocolli di Sedazione Farmacologica

La popolazione ottenuta di 100 pazienti è stata sottoposta a randomizzazione mediante attribuzione computerizzata di codice binario (0 o 1) al fine di essere suddivisa in due gruppi di 50 individui ciascuno, così rappresentati:

- **Gruppo 1 (codice binario 0) o GRUPPO MIDAZOLAM:** i pazienti inclusi in questo gruppo sono stati sottoposti a sedazione pre-endoscopica mediante infusione endovenosa di midazolam (Ipnovel[®]) alla dose di 0.05-0.1 mg/kg di peso corporeo, in accordo con le indicazioni (peraltro generiche) alla riduzione del 50% circa della dose abitualmente consigliata nel paziente anziano. In nessun caso è stata superato il dosaggio massimo di 5 mg (1 fiala).

- **Gruppo 2 (codice binario 1) o GRUPPO MIDAZOLAM-MEPPERIDINA:**

i pazienti inclusi in questo gruppo sono stati sottoposti a sedo-analgesia attraverso l'utilizzo sinergico di due farmaci per via endovenosa, ovvero meperidina (Petidina ®), alla dose di 0.2-0.6 mg/kg di peso corporeo, seguita da midazolam alla dose di 0.02-0.05 mg/kg. Anche in questo caso sono state recepite le indicazioni delle linee guida di riferimento, in merito alla riduzione anche del 50% del dosaggio abitualmente consigliato dei sedativo-analgesici nell'anziano e, per quanto concerne il midazolam, l'ulteriore riduzione della dose della benzodiazepine qualora associata all'oppioide, così come il rispetto della sequenza temporale oppioide-benzodiazepina.

3.3 Preparazione del Paziente, Somministrazione farmaci

A ciascun paziente candidato alla pancoloscopia è stato consegnato per approvazione e firma un modulo di consenso informato per l'esame endoscopico comprensivo della sedazione. E' stata inoltre raccolta dal Medico anamnesi mirata alle controindicazioni cliniche e alle possibili interazioni farmacologiche con i protocolli di sedazione medesima.

Ottenuta l'approvazione firmata del paziente veniva reperito un accesso venoso periferico a livello dell'arto superiore, misurata la pressione arteriosa sisto-diastolica, avviato monitoraggio pulsossimetrico non invasivo e

applicato supporto di ossigeno a basso flusso (2-4 litri/minuto) mediante maschera o forcelle nasali.

Per la preparazione della **meperidina** si è provveduto a diluire 50 mg di prodotto (mezza fiala) a 10 ml di soluzione fisiologica 0.9% (1 ml pari a 5 mg).

Per la preparazione del **midazolam** si è provveduto a diluire l'intera fiala da 5 mg a 10 ml di soluzione fisiologica 0.9% (1 ml pari a 0.5 mg).

La somministrazione della sedazione veniva iniziata circa 3-5 minuti prima dell'inizio dell'indagine endoscopica.

Indipendentemente dal protocollo adottato (midazolam o associazione meperidina-midazolam), la somministrazione dei farmaci avveniva mediante infusione di boli ripetuti di 1 ml fino al raggiungimento della dose stabilita in base al peso corporeo e/o al grado di sedazione manifestato dal paziente. L'intervallo fra i singoli boli non era inferiore ai 2 minuti.

Nel caso di associazione farmacologia l'oppioide è stato somministrato per primo.

Durante la colonscopia, in caso di riferiti momenti di significativo dolore, persistente nonostante la transitoria sospensione della progressione dello strumento e le eventuali manovre decompressive (svolgimento di eventuali anse, desufflazione), si provvedeva all'ulteriore somministrazione di boli di 1 ml di midazolam per il gruppo 1 e di meperidina per il gruppo 2, senza tuttavia superare la dose massima stabilita di 5 mg e 50 mg rispettivamente.

L'eventuale bradicardia sintomatica da reazione vagotonica è stata trattata con infusioni di piccole dosi di **atropina** (fiale da 1 mg diluite a 10 ml di soluzione fisiologica 0.9%), nell'ordine di 0.2-0.5 mg.

Per il controllo dell'eventuale condizione di eccessiva sedazione ci si è avvalsi dell'impiego degli antagonisti specifici, ovvero **naloxone** (fiale 0.4 mg) per la meperidina e **flumazenil** (fiale 0.5 mg) per la benzodiazepina.

3.4 Esame endoscopico

Tutte le indagini endoscopiche (pancolonscopie) sono state eseguite dal medesimo operatore endoscopista (S.B. U.O. Gastroenterologia ed Endoscopia Digestiva, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma), classificato come Clinical Competence livello III per l'endoscopia diagnostica e livello II per l'operativa sulle alte e basse vie digestive, con esperienza pratica di circa 800-1000 pancolonscopie all'anno.

Per gli esami in questione ci si è avvalsi di Videoendoscopi della serie Olympus® CFQ160 in dotazione agli Ambulatori di Endoscopia Digestiva.

3.5 Fase post-procedurale-dimissione

Al termine dell'esame endoscopico i pazienti venivano condotti nella recovery room dell'Endoscopia Digestiva dove veniva proseguito il monitoraggio clinico e strumentale (pulsossimetrico) fino alla dimissione.

La dimissibilità del paziente veniva valutata dal Medico Endoscopista almeno 30 minuti dalla fine dell'esame applicando lo score clinico-neurologico di Aldrete (vedi figura 5).

3.6 Variabili Considerate

Al fine di un confronto fra i due gruppi in esame sono state considerati e misurati alcuni parametri di riferimento in grado di quantificare sia la **qualità** dell'esame endoscopico, sia il **comfort e il profilo di sicurezza** del protocollo sedativo applicato. I suddetti parametri sono:

- **VRS (Verbal Rate Score):** rappresenta una valutazione quantitativa dello stato d'ansia del paziente prima dell'inizio dell'esame endoscopico, attraverso l'auto-attribuzione di un valore numerico compreso fra 1 (assenza di ansia) e 4 (molto ansioso/agitato), passando per i gradi intermedi 2 (ansia lieve) e 3 (moderatamente ansioso).
- **Tempo di raggiungimento del cieco (min):** tale parametro indica indirettamente il comfort del paziente e dell'operatore nello svolgimento della fase tecnicamente complessa e potenzialmente algogena (la progressione) della colonscopia.
- **% raggiungimento del cieco:** criterio di qualità standardizzato della colonscopia, dipendente dalle capacità tecniche dell'operatore ma anche dal comfort del paziente all'esame.

- **% aggiustamento dosaggi dei sedativi in corso d'esame:** indica un dolore non controllato dal protocollo sedativo applicato prima dell'esame.
- **% utilizzo antagonisti:** indica la necessità di sopperire alla complicità rappresentata dall'eccessiva sedazione farmaco-indotta
- **% complicanze:** appartengono a tale parametro i casi della variabile precedente ma anche tutti i casi in cui si è reso necessario trattare una sintomatologia potenzialmente indotta dai farmaci sedativi e/o la necessità di un prolungamento del periodo di osservazione e dei tempi di dimissione. Viene inoltre definito il sottogruppo delle **complicanze maggiori**, principalmente rappresentate dall'insufficienza respiratoria acuta o dalla crisi serotoninergica.
- **Aldrete Score:** score numerico (da 0 a 10) di valutazione clinica del paziente, standardizzato in ambito anestesilogico al fine di valutare la dimissibilità dopo procedura in sedazione farmacologica (figura 5).
- **Grado soddisfazione del paziente:** espresso soggettivamente dal paziente all'atto della dimissione come scala numerica compresa fra 0 (del tutto insoddisfatto) e 2 (soddisfazione piena, ripeterebbe l'esame con il medesimo protocollo sedativo), passando per il grado intermedio 1 (parzialmente soddisfatto).

3.7 Analisi Statistica

L'analisi della correlazione statistica fra le variabili considerate nell'ambito dei due gruppi di confronto è stata condotta mediante:

- **Fisher's Exact Test**, per le variabili parametriche
- **Mann-Whitney U (rank sum test)**, per le variabili non parametriche

4. RISULTATI

4.1 Distribuzione

Come mostrato nella tabella seguente, dopo attribuzione randomizzata dei pazienti nei due protocolli di sedazione, i due gruppi venutisi a creare (**midazolam, gruppo 1** e **meperidina-midazolam, gruppo 2**), di pari numerosità (N=50), non hanno mostrato differenze statisticamente significative in termini di distribuzione per sesso, età e stato d'ansia pre-endoscopia, quest'ultimo valutato secondo il Verbal Rate Score (VRS), risultando in tal senso omogenei (tabella 5)

Tabella 5: distribuzione per sesso età e VRS fra i due gruppi

	GRUPPO 1	GRUPPO 2	p value
N	50	50	
Donne	31	28	0.5
Età media (range)	75.7 (65-91)	74.4 (65-89)	0.45
VRS medio (range)	2.8 (1-4)	3.0 (1-4)	0.44

4.2 Confronto Criteri Qualità Colonscopia

Il passo successivo è stato quello di valutare, nell'ambito del confronto fra due gruppi omogenei per distribuzione demografica, la presenza di differenze statisticamente significative, indotte dai diversi protocolli di sedazione farmacologica, a livello di criteri di qualità della colonscopia.

Considerando che, in ottemperanza ai criteri di inclusione ed esclusione allo studio (cfr. capitolo 3.1), la popolazione in esame è essenzialmente rappresentata da pazienti sottoposti a pancoloscopia diagnostica in elezione, in assenza di problematiche connesse a stenosi organiche invalicabili e/o a insufficiente toilette intestinale, i criteri di qualità presi in esame sono rappresentati da:

- **percentuale (%) di completamento della colonscopia (raggiungimento del fondo ciecale)**
- **tempo medio (in minuti) di completamento della fase progressiva della colonscopia (tempo di raggiungimento del cieco).**

A livello complessivo il cieco è stato raggiunto nel 98% dei pazienti, in un tempo medio di 4.7 minuti.

Come mostrato nella successiva tabella riassuntiva (tabella 6) non sono emerse differenze statisticamente significative fra i due gruppi in esame per entrambi i suddetti criteri. Si segnala unicamente che in entrambi i casi in cui l'indagine non è stata completata (2/100, 2%), i pazienti appartenevano al gruppo 2 (meperidina-midazolam) e la motivazione è stata "eccessivo dolore non controllato".

Tabella 6: Confronto fra criteri di qualità colonscopia

	GRUPPO 1	GRUPPO 2	p value
% ragg cieco	100	96 (48/50)	0.2
Tempo medio ragg cieco (minuti)	4.5	4.7	0.27

4.3 Confronto Criteri di Comfort-Sicurezza

In ultima analisi si è voluto confrontare i due differenti protocolli in termini di criteri indicativi del comfort dell'esame endoscopico e del profilo di sicurezza del medesimo.

In tal senso sono stati considerati i seguenti parametri:

- **percentuale (%) di casi in cui si è reso necessario aggiustamento (incremento) delle dosi dei sedativi in corso d'esame**
- **percentuale (%) di casi in cui si è reso necessario l'utilizzo di antagonisti specifici per oppioidi (naloxone) e/o benzodiazepine (flumazenil)**
- **percentuale (%) di complicanze connesse alla sedazione farmacologica; è stato qui individuato il sottogruppo "complicanze maggiori", indicante le problematiche di tipo cardio-respiratorio**
- **Aldrete Score alla dimissione (effetto a lungo termine della sedazione)**
- **Grado di soddisfazione del paziente all'atto della dimissione**

A fronte di una valutazione complessiva dei due gruppi indicante un ottimo profilo di comfort e sicurezza della colonscopia in sedazione indipendentemente dal protocollo adottato (nessuna complicanza maggiore, 10% di complicanze in assoluto, Aldrete Score ai valori massimi all'atto della dimissione con soddisfazione media pari a 1.7/2), sono emerse differenze statisticamente significative per i criteri:

1. **aggiustamento (incremento) delle dosi dei sedativi in corso d'esame**
2. **percentuale (%) di complicanze connesse alla sedazione farmacologica**

Per entrambi i criteri in esame è stata raggiunta elevata significatività statistica al 99% (rispettivamente $p=0.01$ e $p=0.008$), a vantaggio del **gruppo 1 (midazolam)**, indicando un comfort ed un profilo di sicurezza migliore per il gruppo medesimo rispetto al protocollo di associazione farmacologica.

Si segnala infine, sebbene in assenza di significatività statistica, che gli unici due casi di completa espressa insoddisfazione all'esame, appartengono al gruppo meperidina-midazolam (casi coincidenti con il mancato completamento dell'indagine per discomfort).

I dati sovra espressi sono riportati nella tabella di seguito (tabella 7)

Tabella 7: confronto fra criteri di comfort/sicurezza

	GRUPPO 1	GRUPPO 2	p value
% aggiustamento sedazione	8 (4/50)	16 (8/50)	0.01*
% utilizzo antagonisti	2 (1/50)	6 (3/50)	0.3
% complicanze (maggiori)	2 (0)	8 (0)	0.008*
Aldrete score medio dimissione	10	10	1
Soddisf pz media (range)	1.8 (1-2)	1.7 (0-2, sodd 0 nel 4%)	0.28

5. DISCUSSIONE

Il ricorso alla sedazione farmacologica in corso di indagini endoscopiche, con particolare riferimento alle manovre operative e agli esami potenzialmente algogeni quali la colonscopia, è fortemente incoraggiato dalle principali linee guida nazionali e internazionali delle Società di Endoscopia Digestiva e Anestesiologia^{14-18,39,42-44}.

L'allungamento dell'aspettativa di vita e della qualità della stessa, nonché l'implementazione delle potenzialità diagnostico-terapeutiche dell'endoscopia digestiva, hanno portato ad un sempre maggiore utilizzo delle indagini endoscopiche anche nella popolazione geriatrica (compreso il sottogruppo in età avanzata)¹⁻⁸.

Le modificazioni metaboliche indotte dall'età, la presenza di comorbilità maggiori così come la potenziale interazione farmacologica in pazienti spesso pluritrattati comporta particolare attenzione e cautela nella somministrazione di farmaci sedativo-analgesci nei pazienti anziani, spesso con indicazione alla riduzione (fino al dimezzamento) delle dosi abitualmente impiegate nel giovane. D'altro canto, l'età di per se non è stata dimostrata essere controindicazione, assoluta o relativa, all'effettuazione di esami endoscopici in sedazione⁹⁻¹⁴.

Nel presente studio sono stati considerati 100 pazienti di entrambi i sessi, di età superiore ai 65 anni, sottoposti a pancolonscopia in elezione in regime di sedazione farmacologica. La suddetta popolazione è stata suddivisa con criterio di randomizzazione in due gruppi omogenei di pari numerosità (50 pazienti),

ciascuno dei quali è stato sottoposto all'esame endoscopico con il supporto di due differenti protocolli di sedazione. Da un lato infatti è stato adottato un protocollo standard che prevedeva la somministrazione di un'associazione farmacologica rappresentata da un oppioide maggiore (meperidina) e una benzodiazepina ad azione rapida (midazolam), secondo dosi e modalità definite dalle principali linee guida. Nell'altro gruppo è stato invece utilizzato un protocollo di sedazione che prevedeva l'utilizzo della sola benzodiazepina.

I due gruppi sono stati confrontati secondo criteri volti a definire da un lato la qualità della colonscopia e dall'altro il comfort ed il profilo di sicurezza dei protocolli di sedazione adottati.

L'analisi dei risultati ha mostrato nel complesso un eccellente profilo di sicurezza dell'esame colonscopico in sedazione nel paziente anziano, indipendentemente dal protocollo adottato, confermando in tal senso le indicazioni ed i riscontri presenti in letteratura.

Non sono emerse differenze significative in termini di qualità dell'esame endoscopico, con impossibilità al completamento dell'indagine dovuta a dolore non controllato in soli due casi (2%), entrambi afferenti al gruppo meperidina-midazolam. Il tempo medio di raggiungimento del fondo ciecale è stato sovrapponibile nei due gruppi (4.5 vs 4.7 min, p=ns).

L'analisi dei criteri di comfort e sicurezza invece, pur evidenziando un tasso complessivo di complicanze inferiore al 10% in assenza di eventi maggiori, ha mostrato differenze statisticamente significative sia in termini di prevalenza delle complicanze medesime (2% vs 8%, p=0.008) che di necessità al ricorso di

aggiustamento (incremento) del dosaggio di sedativi durante la colonscopia per scarso controllo del dolore/discomfort (8% vs 16%, $p=0.01$). Per entrambi i suddetti criteri le differenze riscontrate sono state a vantaggio del gruppo trattato con il solo midazolam rispetto all'associazione farmacologica.

Le benzodiazepine sono farmaci sedativi dotati di effetto ipnotico, ansiolitico, miorilassante e anticonvulsivante ma non prettamente analgesico, a differenza degli oppioidi²⁴⁻²⁸.

Nell'utilizzo di un'associazione farmacologia fra oppioide e benzodiazepina ai fini di sedazione in corso di endoscopia l'oppioide viene somministrato per primo e la dose di benzodiazepina utilizzata risulta ridotta rispetto alle situazioni in cui si utilizza la benzodiazepina medesima come unico presidio farmacologico^{39,42-44}.

Le modificazioni metaboliche e le possibili comorbilità presenti nel paziente anziano comportano una riduzione delle dosi dei sedativi impiegate, con particolare riferimento alle benzodiazepine (midazolam), di cui si consiglia un dimezzamento delle stesse⁹⁻¹².

Confrontando le caratteristiche farmacocinetiche e farmacodinamiche dei due farmaci impiegati nei protocolli in esame, ovvero meperidina e midazolam, si evince come la benzodiazepina presenti un'insorgenza d'azione significativamente più rapida (30-97 secondi vs 3-5 min) ed una minore durata della stessa (circa 1h vs 4-6h); ciò appare di particolare rilevanza considerando il tempo medio di esecuzione della fase di progressione dell'endoscopio, ovvero

quella potenzialmente algogena, della colonscopia nello studio in esame, mediamente di 4.7 minuti.

Il presente studio ha inoltre dimostrato un maggiore comfort e profilo di sicurezza del midazolam nei confronti dell'associazione con la meperidina a parità di qualità di esame endoscopico.

Numerosi studi in letteratura hanno dimostrato come in età geriatrica si osservino significative differenze in termini di qualità e soglia del dolore, inteso come esperienza sensoriale^{57,59}. In particolare, la parziale degenerazione e demielinizzazione progressiva delle fibre assonali sensitive, le alterazioni microcircolatorie (vasa nervorum) e la presenza di possibili comorbilità (vedasi ad esempio il diabete mellito) sono stati imputati quali possibili fattori determinanti un progressivo innalzamento della soglia del dolore, specie quello viscerale, nel paziente anziano⁵⁸⁻⁶⁴.

Considerando quindi i dati sopra riportati nel loro complesso si possono ragionevolmente trarre le seguenti **conclusioni**:

- L'utilizzo della sedazione farmacologica in corso di pancolonscopia garantisce elevati livelli di comfort, sicurezza e qualità dell'esame anche nel paziente anziano.
- considerando la maggiore soglia del dolore nel paziente in età geriatrica, i valori moderatamente elevati di ansia a livello basale pre-endoscopia (VRS medio 2.8 nella popolazione in esame), le caratteristiche farmacocinetiche e farmacodinamiche dei farmaci utilizzati, con particolare riferimento all'insorgenza d'azione in rapporto alla durata

media della fase algogena della colonscopia, l'utilizzo del solo midazolam, non gravato dall'ulteriore necessità di riduzione del dosaggio dello stesso dovuto all'associazione con l'oppioide, appare ragionevolmente preferibile nella scelta del protocollo sedativo da applicare nel paziente anziano.

6. BIBLIOGRAFIA

- 1) G.M. Eisen, R. Chutkan and J.L. Goldstein *et al.*, Modifications in endoscopic practice for the elderly, *Gastrointest Endosc* **52** (2000), pp. 849–851.
- 2) G.A. Clarke, B.C. Jacobson and R.J. Hammett *et al.*, The indications, utilization and safety of gastrointestinal endoscopy in an extremely elderly patient cohort, *Endoscopy* **33** (2001), pp. 580–584
- 3) T.C. Sardinha, J.J. Nogueras and E.D. Ehrenpreis *et al.*, Colonoscopy in octogenarians: a review of 428 cases, *Int J Colorectal Dis* **14** (1999), pp. 172–176
- 4) Lagares-Garcia, S. Kurek and B. Collier *et al.*, Colonoscopy in octogenarians and older patients, *Surg Endosc* **15** (2001), pp. 262–265
- 5) F.J. Lukens, D.S. Loeb and V.I. Machicao *et al.*, Colonoscopy in octogenarians: a prospective outpatient study, *Am J Gastroenterol* **97** (2002), pp. 1722–1725
- 6) Arora and P. Singh, Colonoscopy in patients 80 years of age and older in safe, with high success rate and diagnostic yield, *Gastrointest Endosc* **60** (2004), pp. 408–413.

- 7) S.J. Winawer, R.H. Fletcher and L. Miller *et al.*, Colorectal cancer screening: clinical guidelines and rationale, *Gastroenterology* **112** (1997), pp. 594–642
- 8) U.S. Preventive Services Task Force, Screening for colorectal cancer: recommendation and rationale, *Ann Intern Med* **137** (2002), pp. 129–131.
- 9) T. Stevens and C.A. Burke, Colonoscopy screening in the elderly: when to stop?, *Am J Gastroenterol* **98** (2003), pp. 1881–1885.
- 10) J.P. Waring, T.H. Baron and W.K. Hirota *et al.*, Guidelines for conscious sedation and monitoring during gastrointestinal endoscopy, *Gastrointest Endosc* **58** (2003), pp. 317–322
- 11) L.B. Cohen, C.D. Hightower and D.A. Wood *et al.*, Moderate level sedation during endoscopy: a prospective study using low-dose propofol, meperidine/fentanyl, and midazolam, *Gastrointest Endosc* **59** (2004), pp. 795–803
- 12) L.T. Heuss, P. Schnieper and J. Drewe *et al.*, Conscious sedation with propofol in elderly patients: a prospective evaluation, *Aliment Pharmacol Ther* **17** (2003), pp. 1493–1501

- 13) E. Darling, Practical considerations in sedating the elderly, *Crit Care Nurs Clin N Am* **9** (1997), pp. 371–380

- 14) ASGE guideline: modifications in endoscopic practice for the elderly. *Gastrointestinal Endoscopy* 2006; 63 (4): 566-569

- 15) L.B. Cohen, J.S. Wechsler, J.N. Gaetano, A.A. Benson, K.M. Miller and V. Durkalski *et al.*, Endoscopic sedation in the United States: results from a nationwide survey, *Am J Gastroenterol* **101** (2006), pp. 967–974

- 16) L.T. Heuss, F. Froehlich and C. Beglinger, Changing patterns of sedation and monitoring practice during endoscopy: results of a nationwide survey in Switzerland, *Endoscopy* **37** (2005), pp. 161–166.

- 17) J.B. Gross, P.L. Bailey, R.T. Connis, C.J. Cote, F.G. Davis and B.S. Epstein *et al.*, Practice guidelines for sedation and analgesia by non-anesthesiologists, *Anesthesiology* **96** (2002), pp. 1004–1017.

- 18) R. Conigliaro and A. Rossi, Implementation of sedation guidelines in clinical practice in Italy: results of a prospective longitudinal multicenter study, *Endoscopy* **38** (2006), pp. 1137–1143

- 19) F. Chung, V. Chan and D. Ong, A post anesthetic discharge scoring system for home readiness after ambulatory surgery, *J Clin Anesth* **7** (1995), pp. 500–506
- 20) American Society for Gastrointestinal Endoscopy, Guidelines for training in patient monitoring and sedation and analgesia, *Gastrointest Endosc* **48** (1998), pp. 669–671.
- 21) L.E. Mather, G.T. Tucker, A.E. Pflug, M.J. Lindop and C. Wilkerson, Meperidine kinetics in man: Intravenous injection in surgical patients and volunteers, *Clin Pharmacol Ther* **17** (1975), pp. 21–30.
- 22) C.G. Stack, P. Rogers and S.P. Linter, Monoamine oxidase inhibitors and anaesthesia: A review, *Br J Anaesth* **60** (1988), pp. 222–227
- 23) J.H. Kanto, Midazolam: the first water-soluble benzodiazepine: Pharmacology, pharmacokinetics and efficacy in insomnia and anesthesia, *Pharmacotherapy* **5** (1985), pp. 138–155.
- 24) D.J. Greenblatt and D.R. Abernethy, Midazolam pharmacology and pharmacokinetics, *Anesth Rev* **12** (1985), pp. 17–20.

- 25) P. Nordt and R.F. Clark, Midazolam: a review of therapeutic uses and toxicity, *J Emerg Med* **15** (1997), pp. 357–365.
- 26) S.G. Cole, S. Brozinsky and J.I. Isenberg, Midazolam, a new more potent benzodiazepine, compared with diazepam: a randomized, double-blind study of preendoscopic sedatives, *Gastrointest Endosc* **29** (1983), pp. 219–222.
- 27) J.F. Bartelsman, P.R. Sars and G.N. Tytgat, Flumazenil used for reversal of midazolam-induced sedation in endoscopy outpatients, *Gastrointest Endosc* **36** (Suppl) (1990), pp. S9–S12
- 28) J.P. Waring, T.H. Baron, W.K. Hirota, J.L. Goldstein, B.C. Jacobson and J.A. Leighton *et al.*, Guidelines for conscious sedation and monitoring during gastrointestinal endoscopy, *Gastrointest Endosc* **58** (2003), pp. 317–322
- 29) N. Mackenzie and I.S. Grant, Propofol for intravenous sedation, *Anaesthesia* **42** (1987), pp. 3–6
- 30) P.F. White, Propofol pharmacokinetics and pharmacodynamics, *Semin Anesth* **7** (1988), pp. 4–20.

- 31) A.C. Clarke, L. Chiragakis, L.C. Hillman and G.L. Kaye, Sedation for endoscopy: the safe use of propofol by general practitioner sedationists, *Med J Aust* **176** (2002), pp. 158–161
- 32) L.T. Heuss, P. Schnieper, J. Drewe, E. Pflimlin and C. Beglinger, Safety of propofol for conscious sedation during endoscopic procedures in high-risk patients—a prospective, controlled study, *Am J Gastroenterol* **98** (2003), pp. 1751–1757.
- 33) M.F. Byrne and J. Baillie, Nurse-assisted propofol sedation: the jury is in!, *Gastroenterology* **129** (2005), pp. 1781–1782.
- 34) Joint Statement of a Working Group from the American College of Gastroenterology (ACG), the American Gastroenterological Association (AGA), and the American Society for Gastrointestinal Endoscopy (ASGE). Recommendations on the administration of sedation for the performance of endoscopic procedures
- 35) J.A. Walker, R.D. McIntyre, P.F. Schleinitz, K.N. Jacobson, A.A. Haulk and P. Adesman *et al.*, Nurse-administered propofol sedation without anesthesia specialists in 9152 endoscopic cases in an ambulatory surgery center, *Am J Gastroenterol* **98** (2003), pp. 1744–1750.

36) L.B. Cohen, C.D. Hightower, D.A. Wood, K.M. Miller and J. Aisenberg, Moderate level sedation during endoscopy: a prospective study using low-dose propofol, meperidine/fentanyl, and midazolam, *Gastrointest Endosc* **59** (2004), pp. 795–803

37) L.B. Cohen, A.N. Dubovsky, J. Aisenberg and K.M. Miller, Propofol for endoscopic sedation: a protocol for safe and effective administration by the gastroenterologist, *Gastrointest Endosc* **58** (2003), pp. 725–732

38) Bell GD, Neale G, Wilkinson M, Tanner A, Campbell D, Botrill P, et al. Guidelines for informed consent for endoscopic procedures. British Society of Gastroenterology. 1999.

Cohen LB et al. AGA Institute Review of Endoscopic Sedation. *Gastroenterology* 2007; 133: 675-701

39) Conigliaro R et al. Gruppo di Progetto Sedazione. Linee Guida per la Sedazione in Endoscopia Digestiva. Società Italiana di Endoscopia Digestiva (SIED) 2006.

40) Schreiber F. Austrian Society of Gastroenterology and Hepatology (OGGH). Guidelines on sedation and monitoring during gastrointestinal endoscopy. *Endoscopy* 2007; 39: 259-262.

- 41) Lopez Roses L. Sedation/analgesia guidelines for endoscopy. *Rev Esp Enferm Dig* 2006; 98 (9): 685-692.
- 42) ASGE guideline. Training in patient monitoring and sedation and analgesia. *Gastrointestinal endoscopy* 2007; 66 (1): 7-9.
- 43) Horn E et al. Pharmacology and pharmacokinetics of sedatives and analgesics. *Gastrointest Endoscopy Clin N Am* 2004; 14: 247-268.
- 44) An Updated Report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Sedation and Analgesia by Non-Anesthesiologists. practice guidelines for sedation and analgesia by non-anesthesiologists. *Anesthesiology* **96** (2002), pp. 1004–1017.
- 45) J.G Reves, R.J Fragen, R Vinik and D.J Greenblatt, Midazolam: pharmacology and uses. *Anesthesiology* **62** (1985), pp. 310–324
- 46) H Kanto, Midazolam: the first water-soluble benzodiazepine. Pharmacology, pharmacokinetics and efficacy in insomnia and anesthesia. *Pharmacotherapy* **5** (1985), pp. 138–154.
- 47) L Bailey, M Ward and M.N Musa, Clinical pharmacokinetics of benzodiazepines. *J Clin Pharmacol* **34** (1994), pp. 804–811.

- 48) D.J Greenblatt, J.S Harmartz and L Shapiro, Sensitivity to triazolam in the elderly. *N Engl J Med* **324** (1991), pp. 1691–1698.
- 49) Sunderland, Geriatric psychopharmacology: why does age matter?. *Harv Rev Psychiatry* **7** (2000), pp. 311–333.
- 50) J.G Reves, P Newfield and L.R Smith, Influence of serum protein, serum albumin concentrations and dose on midazolam anaesthesia induction times. *Can Anaesth Soc J* **28** (1981), pp. 556–559.
- 51) Kanto, L Aaltonen, J.J Himberg and M Hovi-Viander, Midazolam as an intravenous induction agent in the elderly: a clinical and pharmacokinetic study. *Anesth Analg* **65** (1986), pp. 15–20
- 52) S Albrecht, H Ihmsen, W Hering, G Geisslinger, J Pingemanse and H Schwilden, The effect of age on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of midazolam. *Clin Pharmacol Ther* **65** (1999), pp. 630–639
- 53) P.J Pentikainen, L Valisalmi, J.J Himberg and C Crevoisier, Pharmacokinetics of midazolam following intravenous and oral administration in patients with chronic liver disease and in healthy subjects. *J Clin Pharmacol* **29** (1989), pp. 272–277

- 54) H.R Vinik, J.G Reves, D.J Greenblatt, D.R Abernethy and L.R Smith, The pharmacokinetics of midazolam in chronic renal failure patients. *Anesthesiology* **59** (1983), pp. 390–394.
- 55) Trescot AM et al. Opioid Pharmacology. *Pain Physician* 2008; 11: S133-S153.
- 56) Smith HS. Opioid Metabolism. *Mayo Clin Proc* 2009; 84(7): 613-624.
- 57) McCleane G. Pharmacological pain management in the elderly. *Clinical Intervention in Aging* 2007; 2(4): 637-643.
- 58) Bresler R, Bahl JJ. Principles of drug therapy for the elderly patient. *Mayo Clin Proc.* 2003;**78**:1564–77
- 59) Brattberg G, Parker MG, Thorslund M. The prevalence of pain among the oldest in Sweden. *Pain.* 1996;**67**:29–34.
- 60) Chakour MC, Gibson SJ, Bradbeer M, et al. The effect of age on A delta and C fiber thermal pain perception. *Pain.* 1996;**64**:143–52.

61) Lucantoni C, Marinelli S, Refe A, et al. Course of pain sensitivity in aging: pathogenetical aspects of silent cardiopathy. *Arch Gerontol Ger.* 1997;**24**:281–6.

62) Rusten T, Wahhl AK, Hanestad BR, et al. Age and the experience of chronic pain: differences in health and quality of life among younger, middle-aged, and older adults. *Clin J Pain.* 2005;**21**:513–23

63) Verdu E, Ceballos D, Vilches JJ, et al. Influence of age on peripheral nerve function and regeneration. *J Peripher Nerve Syst.* 2000;**5**:191–208.

64) Vuyk J. Pharmacodynamics in the elderly. *Best Prac Res Clin Anaesthesiol.* 2003;**17**:207–18.

