



ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
Σχολή Επιστημών Υγείας
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

UNIVERSITY OF THESSALY

SCHOOL OF MEDICINE

MASTER'S DEGREE PROGRAMME

“ Biomedical Research Methodology, Biostatistics and
Clinical Bioinformatics”

DIPLOMA DISSERTATION

The use of a propofol/midazolam/fentanyl sedation protocol in
interventional pulmonology procedures: drug tolerance, cost, diagnostic
significance and literature review. A prospective observational study.

Athnasiou Nick

AM:00164

Resident of pulmonary medicine/ Evangelismos General Hospital of
Athens

LARISA 2018



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ

ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

“Μεθοδολογία Βιοϊατρικής Έρευνας, Βιοστατιστική
και Κλινική Βιοπληροφορική”

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟ ΠΡΟΟΠΤΙΚΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΗΣ:
Ο συνδυασμός προποφύλης-μιδαζολάμης-φαιντανύλης σε
αναισθησία με μέθη, είναι ασφαλής για το ευρύ φάσμα της
επεμβατικής πνευμονολογίας: Ανοχή, Ακρίβεια, Διαγνωστική
σημασία-Σύγκριση με άλλες μελέτες

Αθανασίου Νικόλαος

AM:00164

Ειδικευόμενος Πνευμονολογίας ΓΝΑ ‘Ο Ευαγγελισμός’

ΛΑΡΙΣΑ 2018

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

ΖΙΝΤΖΑΡΑΣ ΗΛΙΑΣ

ΣΤΕΦΑΝΙΔΗΣ ΙΩΑΝΝΗΣ

ΔΟΞΑΝΗ ΧΡΥΣΟΥΛΑ

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Η παρούσα Διπλωματική Εργασία, εκπονήθηκε στα πλαίσια του Μεταπτυχιακού Προγράμματος «Μεθοδολογία Βιοϊατρικής Έρευνας, Βιοστατιστική και Κλινική Βιοπληροφορική» του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας.

Το αντικείμενο αφορά σε πρωτόκολλο προοπτικής μελέτης παρατήρησης που αφορά τον συνδυασμό προποφόλης-μιδαζολάμης-φαιτανύλης σε αναισθησία με μέθη, ως προς το εάν είναι ασφαλής για το ευρύ φάσμα της επεμβατικής πνευμονολογίας, ως προς την ανοχή, την ακρίβεια, την διαγνωστική σημασία και εν κατακλείδι την σύγκριση με άλλες μελέτες

Η μορφή της διπλωματικής εργασίας ακολουθεί την οδηγία *Guideline for Good Clinical Practice E6 (R1)* του International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH) και υποβάλλεται στην Ελληνική γλώσσα.

Στο σημείο αυτό θα ήθελα να ευχαριστήσω τον διευθυντή μου Γεώργιο Μπουλμπασάκο, τον επιμελητή μου και υπεύθυνο της Μονάδας Επεμβατικής Πνευμονολογίας του ΓΝΑ 'Ο Ευαγγελισμός' Μπαλή Ευάγγελο, για την ανάθεση του θέματος, και τις χρήσιμες υποδείξεις κατά την εκπόνησή της. Επίσης τους καθηγητές μου κ. Ηλία Ζιντζαρά, Στεφανίδη Ιωάννη και Δοξάνη Χρυσούλα, μέλη της τριμελούς εξεταστικής επιτροπής,

για τις πολύτιμες γνώσεις που μου προσέφεραν κατά τη διάρκεια των μεταπτυχιακών μου σπουδών.

Περιεχόμενα

Συντομογραφίες	6
Σύνοψη	7
Περίληψη.....	10
Abstract	11
Υπόβαθρο	12
Κριτήρια εισαγωγής/αποκλεισμού.....	14
Σχεδιασμός	15
Μέγεθος δείγματος	15
Μεθοδολογία	15
Διαδικασία συλλογής δείγματος.....	15
Διαδικασίες, θεραπείες και παρακολούθηση	15
Καταληκτικά σημεία.....	16
Μεταβλητές.....	17
Στατιστική ανάλυση.....	18
Αξιοπιστία και ποιότητα των δεδομένων	19
Ηθικά ζητήματα.....	19

Συντομογραφίες

ΑΕ	Ανεπιθύμητη Ενέργεια
ΠΧΠ	Περίληψη Χαρακτηριστικών Προϊόντος
ISQ	Information Satisfaction Questionnaire
RSS	Ramsay Sedation Score
STAI	State-Trait Anxiety Inventory
VAS	Visual Analogue Scale

Σύνοψη

Τίτλος	Ο συνδυασμός προποφόλης-μιδαζολάμης-φαιτανύλης σε αναισθησία με μέθη, είναι ασφαλής για το ευρύ φάσμα της επεμβατικής πνευμονολογίας: Ανοχή, Ακρίβεια, Διαγνωστική σημασία-Σύγκριση με άλλες μελέτες
Κύριος ερευνητής	ΑΘΑΝΑΣΙΟΥ ΝΙΚΟΛΑΟΣ
Ημερομηνίες της μελέτης	Έναρξη συμμετοχής: Νοέμβρης 2018 Ολοκλήρωση συμμετοχής: Απρίλιος 2019 Ποιοτικός έλεγχος των δεδομένων: Μάιος 2019 Στατιστική επεξεργασία: Ιούνιος 2019 Ολοκλήρωση μελέτης: Ιούλιος 2019
Στόχοι	Αξιολόγηση του συνδυασμού προποφόλης-μιδαζολάμης-φαιτανύλης σε αναισθησία με μέθη σε ασθενείς που υποβάλλονται σε παρεμβάσεις του ευρέος φάσματος της επεμβατικής πνευμονολογίας ως προς την αποτελεσματικότητα, την ανοχή και την ασφάλεια. Επιπλέον, θα αξιολογηθούν τα επίπεδα ικανοποίησης των ασθενών από τη διαδικασία, καθώς και τα επίπεδα άγχους πριν και μετά τη βρογχοσκόπηση.
Σχεδιασμός μελέτης	Μη παρεμβατική, μονοκεντρική μελέτη με προοπτική συμμετοχή και προοπτική συλλογή δεδομένων.
Πληθυσμός	Ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν τον συνδυασμό προποφόλης-μιδαζολάμης-φαιτανύλης σε αναισθησία με μέθη για να υποβληθούν σε παρεμβάσεις του ευρέος φάσματος της επεμβατικής πνευμονολογίας
Θεραπείες	Στην μελέτη αυτή δεν αξιολογείται κάποια θεραπεία, αλλά η χορήγηση του συνδυασμού προποφόλης/μιδαζολάμης/φαιτανύλης (δόση έναρξης: 10mg/1 mg/50mg) σε αναισθησία με μέθη, στο πλαίσιο της καθημερινής κλινικής πράξης.
Διαδικασίες	Η συμμετοχή των ασθενών θα πραγματοποιηθεί στη Πνευμονολογική Κλινική του Γενικού Νοσοκομείου Αθηνών «Ο Ευαγγελισμός». Οι

	<p>ασθενείς που πληρούν τα κριτήρια ένταξης θα ενημερώνονται για τους στόχους της μελέτης και αναφορικά με τη συλλογή ιατρικών δεδομένων. Εφόσον εκφράσουν την επιθυμία να συμμετέχουν στην μελέτη θα ζητείται η ενυπόγραφη συγκατάθεσή τους.</p>
Μέγεθος δείγματος	Περίπου 300 διαδοχικοί ασθενείς.
Μεταβλητές έκβασης/ Καταληκτικά σημεία	<p>Η αποτελεσματικότητα του συνδυασμού προποφόλης-μιδαζολάμης-φαιντανύλης σε αναισθησία με μέθη θα αξιολογηθεί με τα παρακάτω καταληκτικά σημεία:</p> <ul style="list-style-type: none"> • την διάρκεια από τη χορήγηση της μέθης μέχρι την καταστολή του ασθενή και την διάρκεια παραμονής του ασθενούς σε μέθη (διάρκεια μέχρι την ανάνηψη του ασθενή) • την κατάσταση του ασθενούς κατά τη διάρκεια της μέθης • το ποσοστό ασθενών για τους οποίους απαιτήθηκε αύξημένη σε σχέση με την κανονική δόση αναισθησίας και η μέγιστη αποτελεσματική δόση, στους ασθενείς όπου απαιτήθηκε αύξηση δόσης • το ποσοστό των ασθενών στους οποίους ήταν μη ανεκτή η βρογχοσκόπηση <p>Η αξιολόγηση της ασφάλειας του σχήματος θα γίνει μέσω της καταγραφής των ανεπιθύμητων ενεργειών (A.E.) που σχετίζονται με τη χορήγηση του συνδυασμού προποφόλης-μιδαζολάμης-φαιντανύλης.</p> <p>Η αξιολόγηση της ανοχής θα γίνει από τον ιατρό, σύμφωνα με την ευκολία εκτέλεσης της παρέμβασης για την οποία χορηγήθηκε αναισθησία.</p> <p>Τέλος, η ικανοποίηση του ασθενούς από τη διαδικασία και το άγχος του ασθενούς πριν και μετά την εξέταση θα αξιολογηθούν με χρήση αυτό-αναφερόμενων κλιμάκων (Visual Analogue Scale: VAS), των αυτοαναφερόμενων ερωτηματολογίων Information Satisfaction Questionnaire (ISQ) και Spielberger State-Trait</p>

	<p>Anxiety Inventory (STAI) και μέσω ερώτησης του ιατρού αναφορικά με τους μεγαλύτερους φόβους του ασθενή πριν την παρέμβαση και τη χορήγηση της αναισθησίας. Επιπλέον, κατά τη διάρκεια της παρέμβασης θα συμπληρώνεται από τον θεράποντα ιατρό το Ramsay Sedation Score (RSS).</p>
<p>Στατιστικές μέθοδοι</p>	<p>Η ανάλυση των δεδομένων θα πραγματοποιηθεί με το πρόγραμμα IBM SPSS statistics 24.</p> <p>Το σύνολο των μεταβλητών θα παρουσιαστούν με μεθόδους περιγραφικής στατιστικής.</p> <p>Επίσης, θα πραγματοποιηθούν έλεγχοι: ανεξάρτητων δειγμάτων t-test, ή μη παραμετρικός έλεγχος Mann-Whitney, ανάλυση διασποράς (ANOVA), ή, ο αντίστοιχος μη παραμετρικός έλεγχος Kruskal-Wallis, έλεγχος ανεξαρτησίας X^2, ανάλυση συσχετίσεων Pearson και ανάλυση λογιστικής παλινδρόμησης.</p>

Περίληψη

Η αναισθησία με μέθη κρίνεται απαραίτητη σε ένα ευρύ φάσμα της επεμβατικής πνευμονολογίας. Μια από τις συχνότερα εφαρμοζόμενες μεθόδους είναι η εύκαμπτη βρογχοσκόπηση. Σήμερα, οι διεθνής κατευθυντήριες οδηγίες προτείνουν την καταστολή του ασθενούς κατά την πραγματοποίηση της εύκαμπτης βρογχοσκόπησης, δεν υπάρχει όμως σαφής σύσταση που να ευνοεί ένα σχήμα καταστολής έναντι οποιουδήποτε άλλου. Οι συνδυασμοί δύο εκ των προποφόλης-μιδαζολάμης-φαιντανύλης έχει φανεί ότι αποτελούν αποτελεσματικοί και ασφαλείς αναφορικά με την χορήγησή τους για αναισθησία με μέθη. Η ταυτόχρονη χρήση και των τριών ουσιών θα μπορούσε ενδεχομένως να συνδυάσει τα πλεονεκτήματα και των τριών φαρμάκων και να επιτρέψει μείωση της δοσολογίας της προποφόλης. Ωστόσο, υπάρχουν πολύ περιορισμένα στοιχεία αναφορικά με την ανοχή και την ασφάλεια της συνδυασμένης καταστολής με προποφόλη, μιδαζολάμη και φαιντανύλη. Στόχος της παρούσας μελέτης είναι να αξιολογήσει των συνδυασμό προποφόλης-μιδαζολάμης-φαιντανύλης σε αναισθησία με μέθη σε ασθενείς που υποβάλλονται σε παρεμβάσεις του ευρέος φάσματος της επεμβατικής πνευμονολογίας ως προς την αποτελεσματικότητα, την ανοχή και την ασφάλεια. Επιπλέον, θα αξιολογηθούν τα επίπεδα ικανοποίησης των ασθενών από τη διαδικασία, καθώς και τα επίπεδα άγχους πριν και μετά την επέμβαση.

Λέξεις κλειδιά: αναισθησία; ανοχή; αποτελεσματικότητα; ασφάλεια; επεμβατική; μέθη; μιδαζολάμη; πνευμονολογία; προποφόλη; τριπλός συνδυασμός; φαιντανύλη STAI; VAS; ISQ; RSS

Abstract

Sedation is considered necessary in a wide range of invasive pulmonology procedures. One of the most commonly performed invasive procedures in pulmonary medicine is flexible bronchoscopy. Even though international guidelines suggest that the patient should be sedated while performing flexible bronchoscopy, there is no clear recommendation that favors one sedation regimen over the others. The combinations of two of the propofol-midazolam-fentanyl have been shown to be effective and safe. Concomitant use of all three substances could potentially combine the advantages of all three drugs and allow the dose of propofol to be reduced. However, there are very limited data available on tolerance and safety of combined sedation with propofol, midazolam and fentanyl. The purpose of this study is to evaluate propofol-midazolam-fentanyl for co-induction of sedation in patients undergoing procedures in the field of invasive pulmonology in terms of efficacy, tolerance and safety. In addition, patients' levels of satisfaction with the procedure as well as levels of anxiety before and after the procedure will be assessed.

Keywords: combination; effectiveness; fentanyl; invasive; midazolam; propofol; pulmonology; sedation; safety; triple; tolerance; STAI; VAS; ISQ; RSS

Υπόβαθρο

Οι διαδικασίες του ευρέος φάσματος της επεμβατικής πνευμονολογίας που πραγματοποιούνται στην κλινική μας τόσο διαγνωστικά εύκαμπτη βρογχοσκόπηση, TBNA απλή και EBUS , όσο και θεραπευτικά όπως η ενδοβρογχική ηλεκτροκαυτηρίαση ή διαθερμία, κρυοθεραπεία νεκρωμένων όγκων και κρυοβιοψία μαζών, τοποθέτηση stent, αποτελούν συνήθεις περιπτώσεις όπου η αναισθησία με μέθη κρίνεται απαραίτητη. Η εύκαμπτη βρογχοσκόπηση αποτελεί την κύρια μέθοδο για την εφαρμογή επεμβάσεων που ανήκουν στο ευρύ φάσμα της επεμβατικής πνευμονολογίας.

Η εύκαμπτη βρογχοσκόπηση αποτελεί μια γενικά επίπονη και μη εύκολα ανεκτή από τον ασθενή εξέταση, η οποία μπορεί να προκαλέσει στρες, φόβο, πόνο, δυσκολία στην αναπνοή, ρινοφαρυγγικό ερεθισμό ή άλλες επιπλοκές (1, 2). Μπορεί να πραγματοποιηθεί είτε με τοπική αναισθησία είτε με αναισθησία με μέθη (3, 4). Η τοπική αναισθησία είναι συχνά ανεπαρκής για την ενίσχυση της άνεσης και της ικανοποίησης του ασθενούς (5). Ως εκ τούτου, απαιτείται η κατάλληλη καταστολή για την βελτίωση της άνεσης και ικανοποίησης του ασθενούς (3, 5-7).

Σύμφωνα με τις τρέχουσες διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες η εύκαμπτη βρογχοσκόπηση προτείνεται να εκτελείται με καταστολή (8, 9), αλλά επί του παρόντος, δεν υπάρχει σαφής σύσταση που να ευνοεί ένα σχήμα καταστολής έναντι οποιουδήποτε άλλου (10). Παρ'όλα αυτά, ο συνδυασμός βενζοδιαζεπινών βραχείας δράσης όπως η μιδαζολάμη και ενός οπιούχου έχει αποδειχθεί ότι είναι ασφαλής ακόμη και σε ασθενείς με προϋπάρχουσα αναπνευστική ανεπάρκεια (11). Έρευνες έχουν δείξει ότι η καταστολή του ασθενούς σχετίζεται με καλή διαγνωστική απόδοση και αποδεκτό προφίλ ασφαλείας σε ένα εύρος επεμβάσεων της παρεμβατικής πνευμονολογίας (12-16).

Οι συνδυασμοί δύο εκ των προποφόλης-μιδαζολάμης-φαιντανύλης έχει φανεί ότι αποτελούν αποτελεσματικοί και ασφαλείς αναφορικά με την χορήγησή τους για αναισθησία με μέθη (17, 18), ενώ παρέχουν αρκετά πλεονεκτήματα σε σύγκριση με την καταστολή με ένα μόνο φάρμακο (10). Ωστόσο, υπάρχουν πολύ λιγότερα στοιχεία αναφορικά με την ασφάλεια της συνδυασμένης καταστολής με μιδαζολάμη, ένα οπιοειδές και προποφόλη. Ένα τέτοιο καθεστώς τριπλής καταστολής θα μπορούσε ενδεχομένως να συνδυάσει τα πλεονεκτήματα και των τριών φαρμάκων (καταστολή, αμνησία, αναλγησία, καταστολή βήχα, γρήγορη έναρξη δράσης και

γρήγορη ανάκαμψη) και να επιτρέψει μείωση της δοσολογίας της προποφόλης (10). Από την άλλη όμως, η εφαρμογή τριών διαφορετικών φαρμάκων για καταστολή θα μπορούσε επίσης να αυξήσει τις επιπλοκές, συμπεριλαμβανομένης της αναπνευστικής δυσχέρειας ή των καρδιο-κυκλοφορικών επεισοδίων.

Στόχος της παρούσας μελέτης είναι η αξιολόγηση του τριπλού συνδυασμού προποφόλης-μιδαζολάμης-φαιντανύλης για αναισθησία με μέθη σε ασθενείς που υποβάλλονται σε παρεμβάσεις του ευρέος φάσματος επεμβατικής πνευμονολογίας, ως προς την αποτελεσματικότητα, την ανοχή και την ασφάλεια. Επιπλέον, θα αξιολογηθούν τα επίπεδα ικανοποίησης των ασθενών με τη διαδικασία, καθώς και τα επίπεδα άγχους πριν και μετά την επέμβαση.

Στόχοι

Κύριος στόχος της μελέτης είναι να αξιολογηθεί ο συνδυασμός προποφόλης-μιδαζολάμης-φαιντανύλης σε αναισθησία με μέθη στο ευρύ φάσμα επεμβατικής πνευμονολογίας ως προς την αποτελεσματικότητα.

Δευτερεύοντες στόχοι της μελέτης της μελέτης είναι οι παρακάτω:

- 1) αξιολόγηση της ανοχής του συνδυασμού προποφόλης-μιδαζολάμης-φαιντανύλης σε αναισθησία με μέθη
- 2) αξιολόγηση της ασφάλειας του συνδυασμού προποφόλης-μιδαζολάμης-φαιντανύλης σε αναισθησία με μέθη
- 3) αξιολόγηση της ικανοποίησης του ασθενούς από τη διαδικασία
- 4) αξιολόγηση του άγχους του ασθενούς πριν και μετά την επέμβαση
- 5) διερεύνηση της σχέσης μεταξύ του άγχους του ασθενή πριν την επέμβαση, της αποτελεσματικότητας της αναισθησίας και της ανοχής του ασθενούς.

Κριτήρια εισαγωγής/αποκλεισμού

Κριτήρια εισαγωγής

1. Ενήλικες άνδρες ή γυναίκες
2. Ασθενείς που υποβλήθηκαν σε οποιαδήποτε παρέμβαση του ευρέος φάσματος της επεμβατικής πνευμονολογίας
3. Ασθενείς που κρίθηκαν κατάλληλοι για αναισθησία με μέθη με τον τριπλό συνδυασμό προποφόλης-μιδαζολάμης-φαιντανύλης, σύμφωνα με την Περίληψη Χαρακτηριστικών Προϊόντος (ΠΧΠ).
4. Ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε αναισθησία με μέθη με τον τριπλό συνδυασμό προποφόλης-μιδαζολάμης-φαιντανύλης, σύμφωνα με την Περίληψη Χαρακτηριστικών Προϊόντος (ΠΧΠ).
5. Ασθενείς οι οποίοι μπορούν να διαβάσουν και να κατανοήσουν το έντυπο συγκατάθεσης.

Κριτήρια αποκλεισμού

Στην παρούσα μελέτη δεν θα εφαρμοστούν κριτήρια αποκλεισμού, καθώς αποτελεί μελέτη παρατήρησης όλων των ασθενών του πληθυσμού στόχου, δηλαδή εκείνων που βρογχοσκοπούνται στην Πνευμονολογική Κλινική του Γενικού Νοσοκομείου Αθηνών «Ο Ευαγγελισμός».

Σχεδιασμός

Πρόκειται για μια μη παρεμβατική, μονοκεντρική μελέτη με προοπτική συμμετοχή και προοπτική συλλογή δεδομένων. Η συμμετοχή των ασθενών θα διαρκέσει περίπου 6 μήνες και θα λάβει χώρα στην Πνευμονολογική Κλινική του Γενικού Νοσοκομείου Αθηνών «Ο Ευαγγελισμός». Στη μελέτη θα συμμετέχουν ασθενείς στους οποίους θα έχει χορηγηθεί ο συνδυασμός προποφόλης-μιδαζολάμης-φαιντανύλης για αναισθησία με μέθη για πραγματοποίηση παρέμβασης του ευρέος φάσματος της επεμβατικής πνευμονολογίας, στο πλαίσιο της καθημερινής ιατρικής πρακτικής

Μέγεθος δείγματος

Εκτιμάται ότι καταφθάνουν στην κλινική περίπου 60 ασθενείς/μήνα οι οποίοι υποβάλλονται σε κάποια παρέμβαση του ευρέος φάσματος επεμβατικής πνευμονολογίας και στους οποίους εφαρμόζεται αναισθησία με μέθη με χρήση του τριπλού συνδυασμού προποφόλης-μιδαζολάμης-φαιντανύλης. Συνεπώς, σε διάστημα 6 μηνών το σύνολο των κατάλληλων προς ένταξη ασθενών αναμένεται να είναι περίπου 360 . Υποθέτοντας ότι ένα 15% του δείγματος θα αρνηθεί να συμπληρώσει το έντυπο συγκατάθεσης, το τελικό δείγμα υπολογίζεται περίπου στους 300 ασθενείς. Η εισαγωγή των ασθενών στη μελέτη θα γίνεται διαδοχικά.

Μεθοδολογία

Διαδικασία συλλογής δείγματος

Η συμμετοχή των ασθενών θα πραγματοποιηθεί στο Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών «Ο Ευαγγελισμός». Οι ασθενείς που πληρούν τα κριτήρια ένταξης θα ενημερώνονται για τους στόχους της μελέτης και αναφορικά με τη συλλογή ιατρικών δεδομένων. Εφόσον εκφράσουν την επιθυμία να συμμετέχουν στην μελέτη θα ζητείται η ενυπόγραφη συγκατάθεσή τους.

Διαδικασίες, θεραπείες και παρακολούθηση

Η παρούσα μελέτη δεν αποτελεί μελέτη χορήγησης φαρμάκου. Θα μελετηθούν ασθενείς στους οποίους θα χορηγηθεί ο συνδυασμός προποφόλης-μιδαζολάμης-φαιντανύλης ως αναισθησία με μέθη για την πραγματοποίηση εξετάσεων/άλλων παρεμβάσεων που ανήκουν στο ευρύ φάσμα της επεμβατικής πνευμονολογίας. Η διάρκεια παρακολούθησης του κάθε ασθενή αποτελεί το διάστημα από τη χορήγηση της αναισθησίας μέχρι την πλήρη ανάκαμψη του ασθενούς από την μέθη.

Κάθε ασθενής, μετά την ενυπόγραφη συγκατάθεσή του για συμμετοχή στη μελέτη θα καλείται να συμπληρώσει το ερωτηματολόγιο STAI (19) καθώς και μια αυτοαναφερόμενη κλίμακα VAS για την αξιολόγηση του άγχους τού πριν την παρέμβαση. Επιπλέον, θα υποβάλλεται σε μια σύντομη συνέντευξη από τον θεράποντα ιατρό (ερώτηση του ιατρού αναφορικά με τους μεγαλύτερους φόβους του ασθενή πριν την παρέμβαση και τη χορήγηση της αναισθησίας). Τέλος, μετά την πλήρη ανάκαμψη του ασθενούς, θα συμπληρώνονται εκ' νέου από τον ασθενή το ερωτηματολόγιο STAI και η κλίμακα VAS για την αξιολόγηση του άγχους μετά την επέμβαση, ενώ επιπλέον θα συμπληρώνεται το ερωτηματολόγιο ISQ (20), καθώς και μια αυτοαναφερόμενη κλίμακα VAS για την αξιολόγηση της ικανοποίησης του ασθενούς με τη διαδικασία.

Καταληκτικά σημεία

Η αποτελεσματικότητα του σχήματος θα αξιολογηθεί από:

- τη διάρκεια από τη χορήγηση της μέθης μέχρι να κοιμηθεί ο ασθενής
- τη διάρκεια παραμονής του ασθενούς σε μέθη
- την κατάσταση του ασθενούς κατά τη διάρκεια της μέθης
- το ποσοστό ασθενών για τους οποίους απαιτήθηκε αυξημένη σε σχέση με την κανονική δόση αναισθησίας
- το ποσοστό των ασθενών στους οποίους ήταν μη ανεκτή η βρογχοσκόπηση

Η αξιολόγηση της ανοχής του σχήματος θα αξιολογηθεί από τον θεράπον ιατρό, σύμφωνα με την έκβαση της διαδικασίας επεμβατικής πνευμονολογίας.

Για την αξιολόγηση της ασφάλειας του σχήματος θα αξιολογηθεί ο αριθμός των ασθενών που εμφάνισαν κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια (ΑΕ) που σχετίζεται με την χορήγηση του σχήματος.

Τέλος, η ικανοποίηση του ασθενούς από τη διαδικασία θα αξιολογηθεί με χρήση αυτοαναφερόμενης κλίμακας VAS (κλίμακας 1-10) και με το αυτοαναφερόμενο ερωτηματολόγιο ISQ. Επιπλέον, το άγχος του ασθενούς, πριν και μετά την εξέταση, θα αξιολογηθεί με χρήση με χρήση αυτοαναφερόμενης κλίμακας VAS (κλίμακας 1-10) και του ερωτηματολογίου STAI, καθώς και μέσω ερώτησης του ιατρού αναφορικά με τους μεγαλύτερους φόβους του ασθενή πριν την παρέμβαση και τη χορήγηση της αναισθησίας. Τέλος, θα συμπληρωθεί από τον θεράπων ιατρό το RSS κατά τη διάρκεια της επέμβασης.

Μεταβλητές

Θα συλλεχθούν από τους ιατρικούς φακέλους των ασθενών οι παρακάτω πληροφορίες:

- 1) Δημογραφικά & ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά
 - a. φύλο
 - b. ηλικία
 - c. φυλή
 - d. οικογενειακή κατάσταση
 - e. βάρος, ύψος
- 2) Ιατρικό ιστορικό
 - a. Ιστορικό εύκαμπτης βρογχοσκόπησης με μέθη
 - b. Ιστορικό πρόσφατης άλλης αναισθησίας με μέθη
 - c. Πνευμονολογικό Ιστορικό
 - d. Συννοσηρότητες (π.χ. καρδιαγγειακά προβλήματα, διαβήτης τύπου I και II, κλπ)
- 3) Συγχορηγούμενες φαρμακευτικές αγωγές

Επίσης, για τους σκοπούς της μελέτης θα συλλεχθούν πληροφορίες αναφορικά με:

- τον χρόνο μέχρι να κοιμηθεί ο ασθενής
- το πόσο διήρκησε η μέθη του ασθενή (χρόνος από όταν κοιμήθηκε μέχρι την πλήρη ανάκαμψη του ασθενούς)
- η μέγιστη αποτελεσματική δόση που χρειάστηκε ανά ασθενή
- το ποσοστό των ασθενών που χρειάστηκαν μεγαλύτερη από την κανονική δόση
- οι ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με τη χορήγηση της μέθης
- το επίπεδο άγχους των ασθενών πριν από την βρογχοσκόπηση
- η ικανοποίηση των ασθενών από την εξέταση
- η δυσφορία των ασθενών

Επιπλέον, οι ασθενείς επίσης θα ερωτηθούν αν θα ήταν θετικοί στο να υποβληθούν ξανά στο μέλλον σε εύκαμπτη βρογχοσκόπηση, καθώς και αναφορικά με το λόγο της απόφασής τους αυτής. Τέλος, αναφορικά με τη διαγνωστική σημασία της χρήσης της αναισθησίας με μέθη, θα καταγραφούν κατά δήλωση από τον θεράπων ιατρό πληροφορίες αναφορικά με την επιτυχή εφαρμογή και έκβαση της εξέτασης.

Στατιστική ανάλυση

Η ανάλυση των δεδομένων θα πραγματοποιηθεί με το πρόγραμμα IBM SPSS statistics 24 .

Το σύνολο των μεταβλητών θα παρουσιαστούν με μεθόδους περιγραφικής στατιστικής. Οι συνεχείς μεταβλητές θα παρουσιαστούν με χρήση των βασικών μέτρων θέσης και διασποράς (μέσος όρος, τυπική απόκλιση, διάμεσος, ελάχιστη-μέγιστη παρατήρηση), ενώ οι κατηγορικές μεταβλητές θα παρουσιαστούν σε πίνακες απόλυτων και σχετικών συχνοτήτων.

Για την σύγκριση των τιμών συνεχών μεταβλητών μεταξύ δύο κατηγοριών μιας κατηγορικής μεταβλητής θα πραγματοποιηθεί έλεγχος ανεξάρτητων δειγμάτων t-test, ή μη παραμετρικός έλεγχος Mann-Whitney (ανάλογα με την κατανομή των μεταβλητών).

Για την σύγκριση των τιμών συνεχών μεταβλητών μεταξύ περισσότερων από δύο κατηγοριών μιας κατηγορικής μεταβλητής θα πραγματοποιηθεί ανάλυση διασποράς (ANOVA), ή ο αντίστοιχος μη παραμετρικός έλεγχος Kruskal-Wallis (ανάλογα με την κατανομή των μεταβλητών).

Ο έλεγχος ανεξαρτησίας χ^2 θα πραγματοποιηθεί για την αξιολόγηση της σχέσης μεταξύ δύο κατηγορικών μεταβλητών. Για την αξιολόγηση της συσχέτισης μεταξύ δύο συνεχών μεταβλητών θα παρουσιαστεί ο συντελεστής συσχέτισης Pearson και το αντίστοιχο p-value του ελέγχου.

Τέλος, αν το επιτρέψουν τα δεδομένα, θα πραγματοποιηθεί ανάλυση λογιστικής παλινδρόμησης ώστε να διερευνηθούν παράγοντες που ίσως σχετίζονται με την πιθανότητα μη επάρκειας της κανονικής δόσης της αναισθησίας. Ως εξαρτημένη μεταβλητή θα χρησιμοποιηθεί η δίτιμη μεταβλητή με τιμές 1: αν χρειάστηκε να χορηγηθεί αυξημένη δόση στον ασθενή, 0: αν η αρχική (κανονική) δόση αποδείχθηκε επαρκώς αποτελεσματική. ως ανεξάρτητοι παράγοντες θα χρησιμοποιηθούν ο χρόνος από την χορήγηση της αναισθησίας μέχρι την καταστολή του ασθενή, το άγχος πριν της αναισθησία (ISQ και STAI) κ.α.

Στην παρούσα μελέτη, το όριο στατιστικής σημαντικότητας (αποδεκτό σφάλμα τύπου I) θα οριστεί στο 5%.

Αξιοπιστία και ποιότητα των δεδομένων

Η καταγραφή των δεδομένων που θα αναλυθούν στην παρούσα μελέτη θα πραγματοποιηθεί σε ηλεκτρονική βάση συλλογής δεδομένων (μορφή αρχείου SPSS, EXCEL, ACSES ή άλλη κατάλληλη μορφή). Η αξιοπιστία και η ποιότητα των δεδομένων θα πιστοποιηθούν από τον ερευνητή. Η διαδικασία αναφορικά με τον έλεγχο των δεδομένων θα αποτελείται από δύο μέρη:

- 1) Έλεγχος συμφωνίας των δεδομένων που καταγράφηκαν στην ηλεκτρονική φόρμα και των στοιχείων του ιατρικού φακέλου ασθενούς.
- 2) Ιατρικός έλεγχος και κριτική ανάγνωση δεδομένων συγκεκριμένων μεταβλητών.

Ηθικά ζητήματα

Οι ασθενείς θα εισέρχονται στη μελέτη μόνο αφού έχουν υπογράψει τη φόρμα συγκατάθεσης, ενώ η καταγραφή των δεδομένων που ορίζονται από το πρωτόκολλο θα πραγματοποιείται μετά τη λήψη της ενυπόγραφης συγκατάθεσης. Κάθε ασθενής θα διατηρεί το δικαίωμα να αποσυρθεί ανά πάσα στιγμή από τη μελέτη. Όσα δεδομένα έχουν συλλεχθεί μέχρι τη στιγμή της αποχώρησης του ασθενή από τη μελέτη μπορούν να χρησιμοποιηθούν για λόγους ανάλυσης, εκτός αν ορίσει διαφορετικά ο ασθενής. Εφόσον ληφθεί η συγκατάθεση του ασθενή, δεδομένα αναφορικά με την ανοχή, την ακρίβεια και την διαγνωστική σημασία θα συλλεχθούν και θα καταγραφούν σε ηλεκτρονική φόρμα καταγραφής από τον ερευνητή. Τα δεδομένα των ασθενών θα είναι ανωνυμοποιημένα, ενώ δεν θα συλλεχθούν ευαίσθητα προσωπικά δεδομένα.

Αναφορές

1. Poi P, Chuah S, Srinivas P, Liam C. Common fears of patients undergoing bronchoscopy. *European Respiratory Journal*. 1998;11(5):1147-9.
2. Leiten EO, Martinsen EMH, Bakke PS, Eagan TML, Grønseth R. Complications and discomfort of bronchoscopy: a systematic review. *European clinical respiratory journal*. 2016;3(1):33324.
3. José RJ, Shaefi S, Navani N. Sedation for flexible bronchoscopy: current and emerging evidence. *Eur Respiratory Soc*; 2013.
4. Goudra BG, Singh PM, Borle A, Farid N, Harris K. Anesthesia for advanced bronchoscopic procedures: state-of-the-art review. *Lung*. 2015;193(4):453-65.
5. Ni Y-L, Lo Y-L, Lin T-Y, Fang Y-F, Kuo H-P. Conscious sedation reduces patient discomfort and improves satisfaction in flexible bronchoscopy. *Chang Gung Med J*. 2010;33(4):443-52.
6. Gonzalez R, De-La-Rosa-Ramirez I, Maldonado-Hernandez A, Dominguez-Cherit G. Should patients undergoing a bronchoscopy be sedated? *Acta anaesthesiologica scandinavica*. 2003;47(4):411-5.
7. Matot I, Kramer M. Sedation in outpatient bronchoscopy. *Respiratory medicine*. 2000;94(12):1145-53.
8. Wahidi MM, Jain P, Jantz M, Lee P, Mackensen GB, Barbour SY, et al. American College of Chest Physicians consensus statement on the use of topical anesthesia, analgesia, and sedation during flexible bronchoscopy in adult patients. *Chest*. 2011;140(5):1342-50.
9. Du Rand I, Barber P, Goldring J, Lewis R, Mandal S, Munavvar M, et al. British Thoracic Society guideline for advanced diagnostic and therapeutic flexible bronchoscopy in adults. *Thorax*. 2011;66(Suppl 3):iii1-iii21.
10. Müller T, Thümmel K, Cornelissen CG, Krüger S, Dreher M. Analogosedation during flexible bronchoscopy using a combination of midazolam, propofol and fentanyl—A retrospective analysis. *PloS one*. 2017;12(4):e0175394.

11. Dreher M, Ekkernkamp E, Storre JH, Kabitz H-J, Windisch W. Sedation during flexible bronchoscopy in patients with pre-existing respiratory failure: Midazolam versus Midazolam plus Alfentanil. *Respiration*. 2010;79(4):307-14.
12. Dhooria S, Sehgal IS, Gupta N, Aggarwal AN, Behera D, Agarwal R. Diagnostic yield and complications of EBUS-TBNA performed under bronchoscopist-directed conscious sedation. *Journal of bronchology & interventional pulmonology*. 2017;24(1):7-14.
13. Szczeklik W, Andrychiewicz A, Górka K, Konarska K, Soja J, Śladek K. Flexible bronchoscopy under conscious sedation with midazolam and fentanyl can be safely performed by nonanesthesiologists. *Pol Arch Med Wewn*. 2015;125:869-71.
14. d'Hooghe JN, Eberl S, Annema JT, Bonta PI. Propofol and remifentanil sedation for bronchial thermoplasty: a prospective cohort trial. *Respiration*. 2017;93(1):58-64.
15. Goneppanavar U, Magazine R, Periyadka Janardhana B, Krishna Achar S. Intravenous dexmedetomidine provides superior patient comfort and tolerance compared to intravenous midazolam in patients undergoing flexible bronchoscopy. *Pulmonary medicine*. 2015;2015.
16. Goyal G, Pisani MA, Murphy TE, Araujo KL, Puchalski JT. Advanced diagnostic bronchoscopy using conscious sedation and the laryngeal nerve block: tolerability, thoroughness, and diagnostic yield. *Lung*. 2014;192(6):905-13.
17. Wang H, Yang C, Zhang B, Xia Y, Liu H, Liang H. Efficacy of target-controlled infusion of propofol and remifentanil with high frequency jet ventilation in fibre-optic bronchoscopy. *Singapore medical journal*. 2013;54(12):689-94.
18. Cressey D, Claydon P, Bhaskaran N, Reilly C. Effect of midazolam pretreatment on induction dose requirements of propofol in combination with fentanyl in younger and older adults. *Anaesthesia*. 2001;56(2):108-13.
19. Spielberger CD. *Manual for the State-Trait Anxiety Inventory STAI (form Y) (" self-evaluation questionnaire")*. 1983.
20. Thomas R, Kaminski E, Stanton E, Williams M. Measuring information strategies in oncology—developing an information satisfaction questionnaire. *European Journal of Cancer Care*. 2004;13(1):65-70.

