



UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
"CAROL DAVILA" din BUCUREȘTI



ANUL 2025
UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„CAROL DAVILA”, BUCUREȘTI
ȘCOALA DOCTORALĂ
DOMENIUL MEDICINĂ

MODELE FARMACOCINETICE
ANESTEZICE ÎN EXPLORAREA
ENDOSCOPICĂ A CĂII AERIENE
SUPERIOARE

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

Conducător de doctorat:
PROF. UNIV. DR. ZAINEA VIOREL

Student-doctorand: TĂNASE NARCIS-VALENTIN

ANUL 2025

Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila” din București
Strada Dionisie Lupu nr. 37 București, Sector 2, 020021 România, Cod fiscal:
4192910 Cont: RO57TREZ70220F330500XXXX, Banca: TREZORERIE sect. 2
+40.21 318.0719; +40.21 318.0721; +40.21 318.0722
www.umfcd.ro

CUPRINS

PROBLEMA FUNDAMENTALĂ	2
IPOTEZA DE CERCETARE ȘI OBIECTIVELE TEZEI.....	6
Metodologia generală de cercetare	7
Criterii de includere și de excludere	8
Studiul 1 (Capitolul 5)	8
Studiul 2 (Capitolul 6)	8
Procedura de sedare – studiul 1	9
Procedura de sedare – studiul 2	10
Analiza statistică a datelor	10
Rezultate - Studiul 1 (Capitolul 5).....	10
Rezultate Studiul 2 (Capitol 6)	13
CONCLUZII ȘI CONTRIBUȚII PERSONALE.....	16
BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ.....	23
LISTA CU LUCRĂRILE ȘTIINȚIFICE PUBLICATE.....	25

PROBLEMA FUNDAMENTALĂ

Sindromul de apnee în somn (SAS) reprezintă o patologie cu mare impact social, importanța ei fiind din ce în ce mai des subliniată în literatura ultimilor ani. Prin asocierea cu multiple entități comorbide, SAS contribuie la apariția unui risc crescut de boli cardiovasculare, metabolice și neurologice, afectând calitatea vieții și contribuind la creșterea morbidității și mortalității.

Diagnosticul corect, adecvat al acestei patologii extrem de complexe reprezintă un element fundamental în formularea unei indicații terapeutice complete și personalizate, care să țină cont și care să fie adaptată la multiplele fenotipuri sau endotipuri descrise contemporan în SAS. Un obiectiv major al evaluării preoperatorii pacientului cu SAS propus pentru tratamentul ronhopatiei sau al apneei de somn de tip obstructiv îl reprezintă determinarea tipului de obstrucție a căilor respiratorii, pentru a se putea concepe un plan de tratament adecvat și eficient.

Endoscopia în somn indus (DISE), descrisă pentru prima dată de către Croft și Pringle în 1991 [1], reprezintă fundamentul investigării obstrucției căii aeriene în timpul somnului, o evaluare critică în managementul chirurgical de succes în SAS. După trei decade de evoluție, perfecționarea tehnicii DISE a contribuit major la progresul strategiilor chirurgicale și ghidarea abordării clinice în cazul pacienților cu SAS. Explorarea diagnostică esențială, gold standard în SAS rămâne polisomnografia; DISE este considerată o tehnică diagnostică adjuvantă, oferind date adiționale valoroase asupra dinamicii și conformației căii aeriene superioare și în consecință ajutând clinicianul ORL în elaborarea unui plan terapeutic corect și personalizat. Multiple întrebări și controverse privind rolul DISE în practica actuală persistă însă, în primul rând legate de insuficienta standardizare a tehnicilor de sedare, menită să asigure reproducerea cât mai fidelă a somnului fiziologic și implicit să ofere date de mare acuratețe la evaluarea endoscopică.

Având ca fundament larga disparitate a tehnicilor sedative utilizate în DISE și necesitatea de uniformizare a practicii, ultima întrunire de Consens European asupra DISE care a avut loc în 2018 a reiterat importanța standardizării procedurilor de sedare în DISE, pledând pentru acuratețea tehnicii sedative ca pilon al unei corecte investigații endoscopice și implicit al unei decizii terapeutice adecvate la pacientul cu SAS (chirurgicală sau nonchirurgicală). Absența unei oarecare uniformități în abordarea strategiei de sedare în

DISE s-a apreciat că ar putea sta la baza divergențelor dintre rezultatele obținute în studii, atât sub aspectul datelor culese utilizându-se scala VOTE de cuantificare anatomică a obstrucției, cât și sub aspectul, mai important, al impactului DISE asupra deciziei chirurgicale *per se* și a rezultatului chirurgical final.

Medicamentele sedative cele mai utilizate sunt midazolamul, propofolul, dexmedetomidina și, mai recent, remimazolamul [2]. Agentul sedativ ideal pentru DISE este încă dezbătut în literatură; acesta ar trebui să aibă anumite caracteristici neurofiziologice pentru a putea reproduce tiparele, stadiile normale ale somnului, precum și un impact farmacologic nesemnificativ asupra dinamicii căilor aeriene superioare în timpul sedării. Consacrat drept sedativul de elecție în efectuarea DISE, datorită proprietăților intrinseci farmacocinetice și farmacodinamice, propofolul oferă cele mai multe avantaje în realizarea unei sedări care să imite fazele somnului natural [2]. Tehnicile de administrare a acestuia cunosc o mare variabilitate, cu recunoașterea însă în literatură a superiorității administrării în mod target-controlled infusion (TCI) pentru sedarea în DISE [3]. Aceste medicamente au proprietăți farmacologice care permit menținerea nivelului dorit de sedare și inducerea unei sedări asemănătoare somnului. Posibilitatea de a atinge presiunea de închidere critică a căilor respiratorii este similară cu somnul natural.

Precizia tehnicii de sedare este crucială pentru obținerea de date anatomo-funcționale corecte cu DISE. Procesul de sedare implică inducerea unui somn artificial care ar trebui să imite somnul natural, menținând în același timp siguranța pacientului. Alegerea agentului sedativ, modul de administrare și modelul farmaceutic/farmacodinamic (PK-PD) sunt esențiale pentru asigurarea evaluărilor endoscopice clare și fiabile.

Privitor la profunzimea sedării, monitorizarea obiectivă prin oricare dintre metodele EEG-derivate (indice bispectral BIS sau Cerebral State Index – CSI) [4], care sunt și cele mai studiate, ocupă un rol dominant. Literatura contemporană nu poate face o recomandare fermă în favoarea niciuneia dintre modalitățile de monitorizare a hipnozei, cum de asemenea nu poate face nicio recomandare fermă în favoarea unei anume valori a indicelui BIS care să reflecte acel prag al sedării corelat cât mai corect obstrucției căii aeriene induse în somn. Este sugerată valoarea BIS de 65-75 ca fiind cea mai adecvată [5], însă înțelegerea deplină a interrelației între o anumită profunzime a hipnozei și hipnoza echivalentă somnului fiziologic rămâne să fie elucidată.

Sistemele pe bază de TCI administrează un medicament sedativ în perfuzie folosind pompe controlate de algoritmi de infuzie (așa-numitele modele farmacocinetice-farmacodinamice, PK-PD) pentru a realiza o concentrație țintă dorită de medicament în sânge sau în creier (compartimentul de efect). Această metodă oferă posibilitatea de atingere rapidă a concentrației în compartimentul țintit de clinician și de menținere constantă a efectului dorit, bazându-se pe algoritmi încorporați. Mai multe studii au confirmat superioritatea tehnologiei TCI în administrarea propofolului pentru sedare în DISE, în consecință, această abordare este recomandată în prezent ca abordare standard [6-8]. Principalele modele utilizate în mod convențional sunt cele descrise de Marsh [9] și Schnider [10,11]. Modelul Schnider este un model farmacocinetic consacrat, care a fost utilizat pe scară largă în practica clinică. Este o extensie a modelului Marsh și este proiectat pentru sistemele TCI. Recent, a fost descris un nou model farmacocinetic-farmacodinamic (PK-PD) pentru propofol de către Eleveld *et al.*, valabil pentru diverse categorii populaționale (vârstnici, obezi, copii etc) [12]. Acesta a fost dezvoltat pentru a contrabalansa, pentru a atenua limitările modelelor anterioare și pentru a îmbunătăți acuratețea în predicția concentrațiilor drogului sedativ. Acest model de uz general prezintă teoretic multiple avantaje în reducerea riscului selectării incorecte a unui anumit model pentru un anumit pacient, al extrapolării unui anumit model către un pacient care nu aparține teoretic sub-populației țintă și al lipsei de familiarizare a clinicianului anestezist cu modele preexistente [13].

O analiză comparativă a eficienței și a siguranței modelelor PK-PD în sedarea pentru DISE nu a fost încă realizată în studii clinice. Modele Marsh sau Schnider sunt utilizate în mod egal în diferite studii, iar până în prezent, din cunoștințele noastre, modelul Eleveld nu a fost testat pentru DISE.

Sistemele TCI sunt programate să utilizeze modele farmacocinetice multicompartimentale, care calculează ratele de infuzie necesare pentru a atinge concentrația țintă. Aceste modele cuantifică dinamica temporală a concentrației plasmatice a unui medicament așteptate.

TCI oferă mai multe avantaje față de infuziile controlate manual (MCI). TCI oferă un nivel de sedare mai stabil și predictibil, reducând riscul de sedare excesivă sau insuficientă. TCI permite, de asemenea, un control mai precis al concentrației medicamentului în creier, ceea ce poate îmbunătăți acuratețea rezultatelor DISE.

DISE poate ajuta chirurgii să formuleze indicații chirurgicale optime și să prezică rezultatele după intervenția chirurgicală. DISE este util în identificarea bazei anatomice a eșecului CPAP și a modelului de obstrucție asociat cu această indicație terapeutică.

De asemenea, un alt domeniu dezbătut în ceea ce privește optimizarea strategiei de sedare în DISE este reprezentat de oportunitatea adăugării co-sedativelor la regimurile sedative bazate pe propofol sau midazolam. Controversa asupra suplimentării cu opioid la regimul sedativ cu propofol pentru DISE derivă din incertitudinile echilibrului dintre avantajele potențiale ale acestora (creștere a toleranței pacientului la endoscopie și reducerea concentrației propofolului în compartimentul de efect în timpul procedurii), în contrast cu dezavantajul semnificativ al riscului de depresie ventilatorie, ceea ce impune o evaluare atentă a beneficiilor și riscurilor în fiecare caz clinic.

IPOTEZA DE CERCETARE ȘI OBIECTIVELE TEZEI

Scopul general al cercetării este acela de a aduce îmbunătățiri strategiilor de sedare administrată prin metoda TCI utilizând modele farmacocinetice-farmacodinamice, urmând două perspective: optimizarea sedării cu propofol (utilizat cu modelul PK-PD Schnider) prin co-asocierea de remifentanil TCI cu ajutorul modelului Minto și, în a doua secțiune a cercetării, evaluarea eficienței clinice și a siguranței în utilizare a modelului PK-PD de nouă generație, modelul Eleveld, comparativ cu modelul Schnider consacrat în administrarea propofolului în DISE.

Ipotezele generale ale cercetării: Emitem ipoteza că asocierea remifentanilului în concentrație de 1,0 ng/ml în compartimentul de efect (model Minto) va oferi avantajul reducerii concentrației efective a propofolului în compartimentul de efect (model Schnider), optimizând evaluarea endoscopică a căii aeriene, scurtând durata procedurală, cu efecte adverse tolerabile.

A doua ipoteză a cercetării prezentei teze rezidă în demonstrarea eficienței clinice și a siguranței noului model PK-PD Eleveld de administrare a propofolului pentru DISE. Ipoteza noastră este că modelul Eleveld este cel puțin la fel de eficient ca modelul Schnider în practicarea sedării pentru DISE și că se asociază cu mai puține evenimente adverse de tip hipoxemie periprocedurală.

Obiectivul principal al primului studiu a constat în studierea efectului acestei suplimentări cu remifentanil asupra concentrației propofolului în compartimentul de efect (model Schnider) la momentul efectuării propriu-zise a DISE, propofolul fiind administrat în mod TCI cu modelul Schnider, iar remifentanilul cu modelul Minto.

Obiectivele secundare au constat în evaluarea comparativă a eficienței acestei asocieri din perspectiva succesului tehnicii și a survenirii efectelor secundare: incidența depresiei ventilatorii pe timpul procedurii. Am comparat profunzimea sedării evaluată obiectiv cu indicele bispectral BIS, incidența strănutului și a reflexului de tuse, timpul necesar de la începerea sedării până la debutul efectiv al fibroscopiei, precum și incidența evenimentelor adverse cardiovasculare (hipotensiune, bradicardie).

În cel de-al doilea studiu, ne propunem să investigăm din perspectivă clinică noul model PK-PD de uz general Eleveld în contextul sedării cu propofol în mod TCI pentru

DISE. **Obiectivul principal al acestui studiu** constă în evaluarea comparativă clinică a eficienței celor două modele PK-PD, Schnider și Eleveld, în indicația precizată. Scopul este de a compara concentrația propofolului în compartimentul de efect (CeP) livrată de cele două modele la momentul la care pacienții ating din punct de vedere *farmacodinamic* planul dorit al profunzimii sedării (adică un indice bispectral între 65-75), permițând medicului otorinolaringolog evaluarea endoscopică a căii aeriene, precum și compararea necesarului de propofol pentru efectuarea procedurii.

Obiectivele secundare includ evaluarea comparativă a survenirii depresiei ventilatorii periprocedurale, evaluarea obiectivă a profunzimii sedării prin indicele bispectral, apariția reflexului de tuse sau a strănutului, perioada de timp necesară de la începerea propriu-zisă a sedării până la demararea efectivă a endoscopiei, timpul procedural total, precum și incidența evenimentelor adverse cardiovasculare (hipotensiune, bradicardie).

Sumarizând, cercetarea își propune să răspundă la întrebarea dacă noul model Eleveld ar putea oferi beneficii în termenii unei acuratețe și siguranțe superioare, ai scurtării procedurii de sedare pentru DISE la pacientul cu SAS.

Modelul Eleveld este neinvestigat încă în contextul sedării clinice, iar acest studiu original își propune să aducă unele lămuriri asupra rolului și a beneficiului potențial al utilizării lui. Efectuarea endoscopiei la cea mai redusă CeP de propofol oferă avantaje privind acuratețea datelor extrase în timpul investigației (zonă anatomică sau pattern și grad de obstrucție) și poate în consecință să optimizeze decizia chirurgicală în SAS.

Metodologia generală de cercetare

Studii clinice de tip prospectiv, intervențional, randomizat, care au fost realizate în Spitalul Universitar de Urgență Militar Central „Dr. Carol Davila” și Clinica Ria Cotroceni din București în perioada iulie 2021 – octombrie 2023 (studiul 1) și martie 2023 – iulie 2024 (studiul 2). Studiile au fost aprobate de Comitetul Instituțional de Etică. Studiile au fost înregistrate în **Research Registry** cu numerele unice de identificare *researchregistry10409* (studiul 1) și respectiv *researchregistry10706* (studiul 2). După obținerea aprobării comitetului de etică, pacienții au semnat consimțământul informat pentru participarea la

studiu. Toate procedurile din studiu au fost efectuate în concordanță cu principiile Declarației de la Helsinki privind cercetarea pe subiecți umani.

Criterii de includere și de excludere

Studiul 1 (Capitolul 5)

Am înrolat 31 de pacienți propuși pentru DISE, cu risc anestezic American Society of Anesthesiologists (ASA) I-II, cu vârsta cuprinsă între 18 și 70 de ani la momentul includerii în studiu. Toți subiecții au prezentat un diagnostic documentat de SAS cu un indice de apnee-hipopnee (AHI) >15 înregistrat în polisomnografie anterior înscrierii în studiu. Am înregistrat, de asemenea, din PSG preprocedurală, saturația minimă în oxigen (SpO₂) minimă în timpul somnului natural pentru fiecare pacient. Am înrolat consecutiv toți pacienții care prezentau criteriile de includere, folosind un algoritm de randomizare de tip bloc de 4, cu un raport 2:1.

Am exclus din studiu pacienții cu patologie cardiacă cronică (maladie coronariană ischemică, sau insuficiență cardiacă congestivă), patologie pulmonară obstructivă cronică, astm, tulburare de consum de alcool, boală psihiatrică sau un indice de masă corporală (IMC) > 40 kg/m² și alergie la propofol sau remifentanil.

Toți pacienții au beneficiat de o anamneză detaliată, precum și de o examinare detaliată ORL, constând în nasoendoscopie cu manevră Muller și polisomnografie (PSG).

Pacienții au fost distribuiți aleatoriu în grupul cu propofol (grupul P, $n = 11$) și grupul cu remifentanil - propofol (grupul R-P, $n = 20$).

Studiul 2 (Capitolul 6)

Criterii de includere în studiu: Consimțământ de a participa, vârsta cuprinsă între 18 și 70 de ani la momentul includerii în studiu, starea de sănătate conform American Society of Anesthesiologists (ASA) I sau II, prezența diagnosticului documentat de apnee în somn ușoară (AHI 5-15 evenimente/oră), moderată (AHI 16-30 evenimente/oră) sau severă (> 30 de evenimente/oră).

Criteriile de excludere au constat în: boală pulmonară obstructivă cronică și astm bronșic, boli neurodegenerative sau cerebrovasculare, patologii cardiace cronice (de exemplu, insuficiență cardiacă congestivă și boală cardiacă ischemică), boală renală cronică, insuficiență hepatică cronică, obezitate cu indice de masă corporală (IMC) > 40 kg/m²,

alergie la propofol, antecedente de tulburare de consum de alcool sau consum de droguri psihoactive.

Estimarea dimensiunii eșantionului s-a bazat pe literatura științifică existentă la acel moment, care să evalueze comparativ cele două modele TCI în practica clinică (un singur studiu care a evaluat retrospectiv cele două modele, în anestezia generală) [14]. Am asumat ca relevantă pentru cercetare o diferență medie a CeP de 1,0 $\mu\text{g/ml}$, cu o deviație standard estimată de 0,66 $\mu\text{g/ml}$ pentru modelul Eleveld și de 0,87 $\mu\text{g/ml}$ pentru modelul Schnider. Aplicând un nivel *alpha* de 0.05 și o putere de 80%, dimensiunea minimă necesară a eșantionului a fost calculată la 6-8 pacienți pentru grupul Eleveld și 10-12 pacienți pentru grupul Schnider. În cadrul acestui studiu prospectiv randomizat am înrolat un total de 25 de pacienți. Randomizarea s-a efectuat alocând 12 subiecți în grupul Schnider (S) și 13 pacienți în grupul Eleveld (E).

Procedura de sedare – studiul 1

Sedarea în grupul P a fost efectuată utilizând o pompă cu sistem de perfuzie controlată prin concentrație țintă (TCI) (BBraun, Melsungen, Germany) utilizând 1% propofol (Fresenius Kabi, Germany) cu o concentrație țintă (target) inițială în compartimentul de efect de 1,0 $\mu\text{g/ml}$ folosind TCI și modelul Schnider [11]. Concentrația țintă a fost crescută gradual, în mod treptat cu 0,5 $\mu\text{g/ml}$ la fiecare 2 minute, observând cu atenție starea clinică a pacientului, până la atingerea unui nivel de sedare între BIS 70 și 50, și implicit pacientul a manifestat clinic ciclurile de apnee-hipopnee, iar medicul otorinolaringolog a putut efectua procedura endoscopică.

În grupul R-P, administrarea de remifentanil TCI a fost începută inițiată înaintea propofolului, cu o concentrație țintă în compartimentul de efect de 1,0 ng/ml , utilizând modelul Minto [15]. Această concentrație de remifentanil a fost menținută neschimbată pe parcursul întregii investigații la toți pacienții. După 2 minute de la începerea administrării de remifentanil, am inițiat și administrarea de propofol TCI, urmând aceeași doză de prescripție din grupul P și același model, Schnider.

Au fost înregistrate manual, prin completarea unor *chart*-uri preformate, date privind starea cardiovasculară inițială (parametri vitali), starea de sedare (BIS), momentul în timp al efectuării propriu-zise a endoscopiei de la începutul procedurii, durata totală a procedurii, incidența depresiei respiratorii (definită ca $\text{SpO}_2 < 90\%$), apariția intra-procedurală a strănutului sau a tusei, reacții adverse cardiovasculare (hipotensiune arterială, bradicardie).

Pentru clasificare s-a folosit sistemul VOTE (velum, orofaringe, baza limbii, epiglotă) [16]. Am considerat apariția hipotensiunii arteriale ca tensiune arterială sistolică <90 mmHg și bradicardie ca $HR < 50$ /min. Am considerat eveniment hipoxemic orice desaturare sub 90% cu o durată mai mare de 30 de secunde (situație în care pacienții au beneficiat de administrare de oxigen suplimentar pe canulă nazală). Calea aeriană a fost examinată printr-un abord proximal spre distal, de la nazofaringe până la regiunea hipofaringiană și glotică. Toate endoscoopiile au fost realizate de același otolaringolog cu vastă experiență, având competență suplimentară în medicina somnului, asistat de cel puțin un alt specialist otolaringolog.

Procedura de sedare – studiul 2

În grupul S, propofolul a fost administrat similar cu administrarea descrisă la studiul 1, model PK-PD Schnider CE. În grupul E, sedarea a fost realizată prin setarea concentrației în compartimentul de efect prin utilizarea modelului Eleveld, stabilind de asemenea o țintă inițială de $1 \mu\text{g/ml}$ și aplicând aceeași creștere treptată a concentrației de $0,5 \mu\text{g/ml}$.

Analiza statistică a datelor

Distribuția variabilelor continue a fost analizată cu ajutorul testului Kolmogorov-Smirnov și au fost prezentate deviația medie și deviația standard. Testul t a fost utilizat pentru a compara mediile variabilelor continue între grupurile Schnider și Eleveld. Pentru a compara quartilele Q1, Q2 și Q3 ale variabilelor cantitative s-au folosit diagramele box plot. Variabilele calitative au fost prezentate ca număr absolut și procente, iar compararea distribuției variabilelor calitative între grupurile propofol și propofol-remifentanil, respectiv Schnider și Eleveld a fost analizată folosind testul chi-pătrat/ Fisher exact. O valoare p sub 0,05 a fost considerată semnificativă statistic. Analiza datelor a fost efectuată cu versiunea software SPSS 29.0 (Statistical Package for Social Sciences, IBM SPSS Statistics pentru Windows, Versiunea 29.0. Armonk, NY, SUA: IBM Corp).

Rezultate - Studiul 1 (Capitolul 5)

Am inclus un număr total de 31 de pacienți în studiu: 11 în grupul cu propofol (grupul P) și 20 în grupul cu remifentanil-propofol (grupul R-P). Toți pacienții au efectuat endoscopia, fără nicio complicație. Am realizat analiza statistică cu 11 pacienți în grupul P și 20 de pacienți în grupul R-P. Caracteristicile pacienților sunt prezentate în Tabelul 1. Aceste caracteristici nu au fost semnificativ diferite între grupul P și grupul R-P.

Caracteristicile descriptive ale pacienților, pe grupe, sunt prezentate în Tabelul 1. Nu există diferențe semnificative în ceea ce privește vârsta medie, înălțimea, greutatea și indicele de masă corporală. De asemenea, nu există diferențe semnificative în sex, statut ponderal și distribuția riscului ASA.

Tabelul 1. Caracteristicile pacienților, pe grupuri de studiu

Caracteristica	Grup P (n=11)	Grup R-P (n=20)	p-value
Vârsta (ani) (media±SD)	46.5±7.9	48.4±11.8	0.638
Sex			0.645
Masculin (%)	11 (100.0)	19 (95.0)	
Feminin (%)	0 (0.-)	1 (5.0)	
Înălțime (cm) (mean±SD)	177.5±6.2	176.1±6.8	0.587
Greutate (kg) (mean±SD)	94.5±13.2	97.5±16.9	0.621
BMI (kg/m ²) (mean±SD)	30.0±3.8	31.4±5.2	0.427
Status ponderal			0.995
Normoponderal	1 (9.1)	2 (10.0)	
Supraponderal	4 (36.4)	7 (35.0)	
Obez	6 (54.5)	11(55.0)	
ASA I/II	5 (45.5)/6 (54.5)	8 (40.0)/12 (60.0)	0.768

Severitatea SAS, cuantificată prin indexul mediu apnea-hipopnee (index AHI), desaturarea minimă în timpul somnului natural și prevalența fumatului sunt similare în ambele grupe. De asemenea, prevalența hipertensiunii arteriale nu este diferită între grupuri (Tabelul 2).

Tabelul 2. Caracteristicile preprocedurale ale pacienților, pe grupuri de studiu

Caracteristica	Grup P (n=11)	Grup R-P (n=20)	p-value
----------------	---------------	-----------------	---------

Indice de apnee-hipopnee (AHI) (mean±SD)	40.7±19.3	47.8±23.2	0.399
HTA (%)	4 (36.4)	6 (30.0)	0.510
Fumător (%)	2 (18.2)	4 (20.0)	0.646
SpO ₂ minimă în somnul fiziologic(%) (mean±SD)	78.8±6.8	79.9±7.5	0.694

Tabelul 3 arată principalii parametri înregistrați în timpul DISE. Valoarea medie a concentrației în compartimentul efect al propofolului atinsă la inițierea endoscopiei în grupul P (3.4±0.7 μg/ml) a fost semnificativ mai mare (p=0.035) decât în grupul R-P (2.8±0.6 μg/ml). Perioada necesară pentru a obține o sedare adecvată, de la începutul infuziei sedative până la inserarea cu succes a endoscopului și debutul examinării, a fost de 9.5±2.7 min în grupul P, semnificativ mai lungă (p=0.017) decât în grupul R-P (7.1±2.5 min).

Tabelul 3. Parametrii înregistrați în DISE

Parametru în timpul DISE	Grup P (n=11)	Grup 2 R-P (n=20)	p-value
Succes (%)	11 (100.0)	20 (100.0)	1.00
Timp (min) (mean±SD)	9.5±2.7	7.1±2.5	0.017
SpO ₂ minimă în DISE (%)	89.5±6.9	84.8±6.6	0.073
SpO ₂ Preprocedurală(mean±SD)	98.4±1.2	97.2±1.9	0.072
CeP (mean±SD)	3.4±0.7	2.8±0.6	0.035
BIS la începutul endoscopiei (mean±SD)	69.2±5.9	68.9±6.1	0.919
BIS inițial (mean±SD)	97.1±1.4	96.7±1.5	0.486

Cea mai scăzută saturație de oxigen înregistrată în timpul DISE, calculată ca valori medii, nu a diferit statistic între grupuri (89.5±6.9 în grupul P și 84.8±6.6 în grupul R-P, p=0.073). BIS de bază (BIS la începutul sedării) a fost similar în cele două grupuri (p=0.486).

Nivelul de sedare atins în momentul începerii endoscopiei nu a înregistrat diferențe între cele două grupuri (69.3 ± 5.9 vs 68.9 ± 6.1 , $p=0.919$).

Tabelul 4 ilustrează incidența tusei în timpul procedurii și apariția incidentelor cardiovasculare (hipotensiune și bradicardie) în cele două grupuri. Am înregistrat apariția tusei la 3 pacienți în grupul P (27.3%) și la 4 pacienți (20%) în grupul R-P; această diferență nu a fost semnificativă din punct de vedere statistic ($p=0.484$). În grupul P, un pacient a necesitat administrarea de oxigen suplimentar din cauza hipoxemiei severe, iar în grupul R-P, trei pacienți au necesitat oxigen (fără diferență semnificativă între grupuri, $p=0.553$). Valoarea medie a celei mai scăzute saturații de oxigen înregistrate în timpul DISE nu este diferită statistic între grupuri (89.5 ± 6.9 în grupul P și 84.8 ± 6.6 în grupul R-P; $p=0.073$).

Tabelul 4. Incidente înregistrate în timpul DISE, pe grupuri de studiu

Incident survenit	Grup P (n=11)	Grup R-P (n=20)	p-value
Tuse, intoleranța (%)	3 (27.3)	4 (20.0)	0.484
Necesitatea de oxigen suplimentar (%)	1 (9.1)	3 (15.0)	0.553
Hipotensiune	1 (9.1)	2 (10.0)	0.719
Bradycardie	0 (0.0)	2 (10.0)	0.409

Rezultate Studiul 2 (Capitol 6)

Un număr total de 25 de pacienți au fost incluși în acest studiu pragmatic intervențional, prospectiv, randomizat, care cuprinde 12 subiecți în grupul Schnider (Grupul S) și 13 în grupul Eleveld (Grupul E). Toți participanții au finalizat cu succes procedura de endoscopie, fără nicio complicație. Analizele statistice au fost realizate folosind întreaga cohortă de pacienți înscriși din fiecare grup. Caracteristicile demografice, detaliate în Tabelul 5, nu au arătat diferențe semnificative statistice între Grupul S și Grupul E.

Tabelul 5. Caracteristicile pacienților pe grupuri

Caracteristica	Grup S (Schnider) (n = 12)	Grup E (Eleveld) (n = 13)	p-Value
Vârsta (year) (mean \pm SD)	45.7 \pm 8.0	50.8 \pm 9.7	0.160
Sex			
Masculin (%)	12 (100.0)	11 (84.6)	0.157
Feminin (%)	0 (0.0)	2 (15.4)	

Înălțime (cm) (mean ± SD)	178.2 ± 6.4	173.4 ± 7.4	0.098
Greutate (kg) (mean ± SD)	96.7 ± 14.7	85.7 ± 14.7	0.073
BMI (kg/m ²) (mean ± SD)	30.4 ± 3.8	28.4 ± 3.9	0.206
Status ponderal			
Normoponderal (BMI 18.5-24.9 kg/m ²)	1 (8.3)	2 (15.4)	0.199
Supraponderal (BMI 25-29.9 kg/m ²)	4 (33.3)	8 (61.5)	
Obez (BMI > 30 kg/m ²)	7 (58.3)	3 (23.1)	

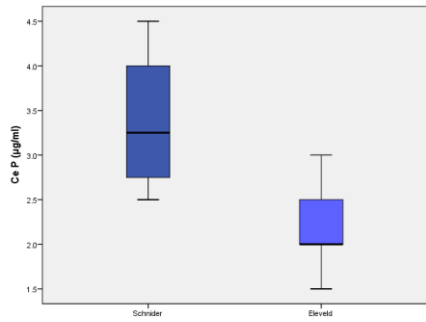
Analizând comparativ parametrii înregistrați în timpul DISE, CeP a fost semnificativ mai mic ($p < 0.001$) în grupul modelului Eleveld, cu o valoare medie de $2.1 \pm 0.4 \mu\text{g/ml}$, comparativ cu grupul modelului Schnider, $3.3 \pm 0.7 \mu\text{g/ml}$ (Tabelul 6, Figura 1).

Tabelul 6. Comparație între parametrii înregistrați în DISE.

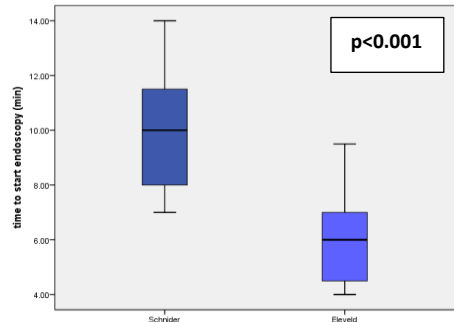
Caracteristica	Grup S (Schnider) (n=12)	Grup E (Eleveld) (n=13)	p-Value
Succes (%)	12 (100.0)	13 (100.0)	1.000
Timpul necesar pentru începerea endoscopiei de la începutul sedării (min) (mean ± SD)	9.8 ± 2.2	6.1 ± 1.7	<0.001
Timpul total al procedurii (min) (mean ± SD)	15.0 ± 2.1	11.2 ± 1.4	<0.001
SpO ₂ minimă în DISE (mean ± SD)	87.4 ± 9.6	88.7 ± 6.1	0.693
SpO ₂ preprocedurală (mean ± SD)	98.3 ± 1.2	98.5 ± 1.5	0.810
CeP* (mean ± SD)	3.3 ± 0.7	2.1 ± 0.4	<0.001
BIS la începutul endoscopiei (mean ± SD)	68.8 ± 5.8	66.0 ± 4.1	0.169
BIS baseline (mean ± SD)	97.2 ± 1.4	95.8 ± 1.8	0.077
Doza de propofol (mg) necesară până la începerea endoscopiei	124.2 ± 38.7	123.6 ± 36.1	0.971
Doza totală de propofol (mg)	182.6 ± 44.9	158.3 ± 40.0	0.166

*CeP = concentrația de propofol în compartimentul de efect.

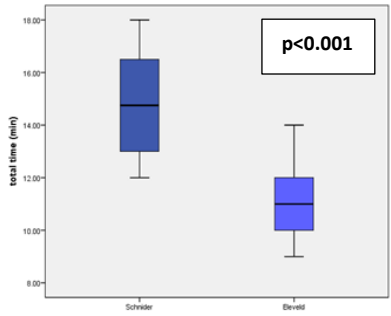
p<0.001



a.



b.



c.

Figura 1. Evaluarea comparativă a concentrațiilor în compartimentul de efect al propofolului (a.), timpul necesar pentru a atinge un plan adecvat de sedare (b.) și timpul total al procedurilor (c.) între modelele Schnider și Eleveld.

Timpul necesar pentru a obține o sedare adecvată, măsurat de la inițierea infuziei sedative până la inserția cu succes a endoscopului și începerea examinării, a fost de 9.8 ± 2.2 minute în grupul S. Această durată a fost semnificativ mai lungă în comparație cu grupul E, care a înregistrat 6.1 ± 1.7 minute ($p < 0.001$). BIS de bază (măsurat la începutul sedării) a fost similar între cele două grupuri ($p = 0.077$). De asemenea, nu a existat o diferență semnificativă în nivelurile de sedare la începutul endoscopiei (68.8 ± 5.8 în grupul S vs. 66.0 ± 4.1 în grupul E, $p = 0.169$). Nivelurile de oxigenare preprocedurală au fost, de asemenea, comparabile între grupuri ($p = 0.810$). În plus, cea mai scăzută saturație de oxigen observată în timpul DISE, exprimată ca valori medii, nu a arătat o diferență semnificativă (87.4 ± 9.6 în grupul S vs. 88.7 ± 6.1 în grupul E, $p = 0.693$). În ceea ce privește dozele de propofol necesare pentru a atinge planul adecvat de sedare, nu am înregistrat diferențe semnificative între cele două grupuri (124.2 ± 38.7 mg în grupul S și 123.6 ± 36.1 mg în grupul E, $p = 0.971$). Nu s-au înregistrat diferențe semnificative în dozele totale de propofol necesare pentru finalizarea investigațiilor între grupuri ($p = 0.166$). Am înregistrat apariția

tusei la patru pacienți în grupul S (33.3%) și la doi pacienți (15.4%) în grupul E; această diferență nu a fost semnificativă din punct de vedere statistic ($p = 0.294$). În fiecare grup, doi pacienți au necesitat administrarea de oxigen suplimentar, pentru hipoxemie severă (fără diferență semnificativă între grupuri, $p = 0.930$).

Rezultatele examinării căii aeriene, cuantificate prin scala VOTE, nu au evidențiat diferențe semnificative asupra pattern-urilor obstrucției decelate și a gradului acestora (detalii în teză).

CONCLUZII ȘI CONTRIBUȚII PERSONALE

În concluzie, prezenta teză a încercat să ofere răspunsuri unor întrebări privind optimizarea strategiilor de sedare pentru DISE utilizând diverse modele farmacocinetice-farmacodinamice. Pornind de la perspectiva potrivit căreia sedarea pentru DISE ar trebui să se bazeze în primă intenție pe tehnici TCI, ne-am propus să studiem opțiuni farmacocinetice și farmacodinamice contemporane în optimizarea sedării pentru DISE.

Există puține studii clinice prospective care să evalueze efectele sedării din DISE asupra acurateței decelărilor elementelor anatomice sau dinamice patologice la examinarea căii aeriene și a impactului asupra deciziei chirurgului privind tehnica operatorie. Ce este cert este faptul că acuratețea DISE depinde de reproducerea cât mai fidelă a modificărilor fiziologiei CAS în somnul fiziologic.

Elementul fundamental care domină o investigație adecvată a CAS este reprezentat de o cât mai adecvată și exactă reproducere de către sedarea clinică a somnului natural, fiziologic și „mimarea” ciclurilor de apnee-hipopnee prezente în somnul fiziologic. Prin asigurarea atingerii unui plan optim al sedării și menținerea acestuia cât mai stabil, tehnicile TCI care au la bază modele farmacocinetice-farmacodinamice (PK-PD) sunt singurele în măsură să ofere și să mențină dezideratele unei sedări optime pentru DISE.

Cercetarea noastră a relevat aspecte semnificative ale utilizării unui anumit model PK-PD și potențialele avantaje ale noilor modele descrise și implementate recent în uz comercial (noi am ales modelul Eleveld, ca și exponent al modelelor de a doua generație, general purpose models). De asemenea, am cercetat optimizarea sedării pentru DISE prin utilizarea

unui co-sedativ cu farmacocinetică rapidă, maniabil, remifentanilul în model PK/PD Minto, alături de propofol administrat cu ajutorul unui model PK/PD (Schnider).

Cercetarea noastră s-a constituit ca o premieră internațională în evaluarea clinică randomizată prospectivă a noului model PK-PD Eleveld atât în sedare în general, cât și pentru sedarea în DISE.

Primul studiu al cercetării a relevat în esență că adăugarea unui co-sedativ, și anume a remifentanilului, administrat în mod TCI cu ajutorul modelului PK-PD Minto setat la compartimentul de efect, la o concentrație de 1,0 ng/ml, suplimentar unui regim "convențional" sedativ (cu propofol TCI în model Schnider având ca target de asemenea concentrația în compartimentul de efect), aduce numeroase avantaje procedurii DISE.

Aceste avantaje decelate prin rezultatele cercetării au constat în demonstrarea oportunității atingerii unui plan sedativ optim pentru efectuarea endoscopiei la o concentrație a propofolului în CE semnificativ mai redusă față de situația utilizării propofolului în monoterapie. Pe cale de consecință, beneficiind de acest sinergism farmacodinamic, vom înregistra un risc semnificativ mai redus în a obiectiva date non-elocvente ale obstrucției CAS (adică elemente de obstrucție ale CAS secundare efectului farmacologic al drogului sedativ mai puțin importante, prevalând acelea aferente imitării somnului natural). Acuratețea DISE în a decela efectiv obstrucție și pattern-ul acesteia specifice somnului natural va înregistra implicit ameliorări, pentru că la o concentrație mai mică a propofolului în CE efectul farmacologic al acestuia asupra CAS este mai redus.

Un alt aspect important care se desprinde din prima cercetare a tezei este acela că validăm prin acesta valoarea CeP eficientă pentru DISE în TCI utilizând modelul Schnider efect. Valoarea înregistrată de noi este similară celei stabilite de studii similare anterioare, citate în secțiunile precedente ale tezei. Adicional, cercetarea propune, argumentând cu date statistice o concentrație în compartimentul de efect optimă a remifentanilului (CeR), anume 1,0 ng/ml în model Minto efect, concentrație la care am decelat beneficii atât în reducerea CeP cât și evitarea creșterii incidenței evenimentelor adverse respiratorii de tip apnee, hipoxemie sau obstrucția inadvertentă a CAS, nelegată de patologia de somn, ci de efectul farmacologic al opioidului adăugat suplimentar. Studii anterioare au eșuat în încercarea de a determina o CeR optimă la care să fie înregistrate ameliorări ale DISE fără a crește incidența evenimentelor adverse (au fost studiate CeR de 0,5 ng/ml, respectiv 1,5 ng/ml).

Apreciem deci ca optimă în asociere cu propofolul TCI Schnider o CeP de remifentanil de 1 ng/ml în model PK-PD Minto pentru DISE.

Legat de reducerea incidenței reflexului de tuse prin co-administrarea remifentanilului, am decelat în studiul nostru doar o tendință în reducerea acestuia, nesemnificativă statistic însă, în contrast cu cercetări anterioare care au obiectivat reducerea incidenței tusei, dar la o CeR de 1,5 ng/ml (cu prețul însă al unui risc mai crescut de desaturare arterială). Deci, în cazul nostru, nu am constatat o ameliorare semnificativă statistic a toleranței procedurale la o CeR de 1,0 ng/ml.

De asemenea, studiul nostru a relevat faptul că putem reduce durata inducției propriuzise a sedării pentru DISE, precum și durata totală a procedurii prin co-administrarea de remifentanil. Acest aspect ar putea prezenta beneficii economice într-un mediu spitalicesc aglomerat, în care se efectuează multe proceduri și se dorește eficientizarea activității medicale. Ambele loturi au fost caracterizate din punct de vedere farmacodinamic de o profunzime similară a BIS, concordantă cu datele obținute de alte grupuri de cercetare (BIS 65 -75, adică o sedare medie) la momentul efectuării endoscopiei.

Metodologia sedativă pentru care am optat în ambele studii a avut ca punct de plecare o inducție foarte lină, foarte blândă, cu o inițiere a sedării la o CeP de 1,0 $\mu\text{g/ml}$ și creștere graduală cu 0,5 $\mu\text{g/ml}$ la 2 minute, o abordare prudentă și în același timp inovativă, menită să reducă riscul suprasedării inadvertente și să crească siguranța evaluării. Deși acest protocol ar putea părea arbitrar ales, el este fundamentat de date de literatură privind farmacocinetica propofolului, precum și pe experiența personală îndelungată în efectuarea TIVA-TCI.

O altă motivație a alegerii unei strategii de inducție lentă a constat în prevenirea și contracararea potențialelor neajunsuri ale utilizării modelului Schnider în rândul pacienților obezi. Modelul Schnider este cunoscut în literatura de specialitate ca nereprezentând opțiunea princeps la pacientul obez din cauza unor particularități conceptuale intrinseci, putând exista riscul livrării unor doze inițiale nedorit de mari și care să expună pacienții noștri riscului supradozării; de aceea, pentru a surmonta acest impediment am optat metodologic pentru strategia de inducție descrisă anterior.

O altă concluzie a studiului a fost aceea că rezultatele efective ale investigației, cuantificate prin clasificarea VOTE, nu diferă între cele două loturi, implicit, consistența datelor decelate nu este afectată de adăugarea remifentanilului TCI la propofol.

În pofida înrolării unui număr relativ redus de pacienți (din mai multe considerente descrise în capitolele anterioare), rezultatele noastre susțin strategia sedativă propusă (asocierea remifentanil-propofol cu modelele PK-PD precizate) ca fiind una viabilă și posibil superioară monoterapiei cu propofol TCI pentru DISE. Studii mai ample, ulterioare, ar putea valida rezultatele acestei cercetări și ar putea crește generalizarea datelor obținute.

Un alt domeniu al cercetării noastre a avut ca perspectivă identificarea și studierea comparativă a două modele PK-PD de administrare a propofolului, Schnider și Eleveld, în sedarea pentru DISE. Din cunoștințele noastre, am realizat primul studiu randomizat care a analizat comparativ două modele farmacocinetice pentru DISE, în încercarea de a decela avantaje în acuratețea tehnicii sau în siguranța acesteia. De asemenea, cercetarea noastră reprezintă, cel puțin în momentul actual, prima evaluare în studiu randomizat clinic a modelului Eleveld.

Am comparat aplicabilitatea unui model consacrat, Schnider, unul dintre cele mai uzuale modele PK-PD în anestezia de tip TIVA-TCI și probabil în DISE (nu există date concludente în literatură care să ateste utilizarea pe scară largă a unui anumit model PK-PD) cu un model descris recent, de nouă generație (generația modelelor supranumite *general-purpose*), modelul Eleveld. Acest model, descris pentru prima dată în 2018, și-a propus conceptual să înglobeze și să țină cont de variabilitatea largă inter-individuală a caracteristicilor pacienților, în ceea ce privește vârsta, greutatea, înălțimea, capacitatea funcțională a anumitor organe, dar și co-administrarea sau nu de opioide.

Modelele de tip *general-purpose*, în speță modelul Eleveld, studiat clinic în premieră pentru sedarea DISE (și pentru sedare în general) în această cercetare, a evidențiat anumite particularități și avantaje, concordante oarecum cu așteptările și premisele teoretice al modelului. Un model PK-PD de nouă generație ar trebui să îmbunătățească acuratețea procedurii sedative și controlul profunzimii acesteia, precum și să reducă riscul alegerii incorecte a unui model PK-PD specific pentru un pacient dat.

Studiul nostru a relevat că modelul Eleveld, folosit setând concentrația propofolului în CE, este cel puțin la fel de sigur și eficient ca modelul Schnider. Ambele modele au asigurat atingerea și menținerea în condiții adecvate a unei profunzimi a sedării necesare pentru DISE.

Incidența efectelor adverse a fost similară în cele două grupuri, însă interpretăm cu prudență această concluzie a cercetării, dat fiind numărul relativ limitat al pacienților.

Determinarea dimensiunii eșantionului de studiu, care a avut la bază date de literatură recente, s-a axat fundamental pe aprecierea diferențelor dintre CeP, am asumat astfel ca relevantă pentru cercetare o diferență medie a CeP de 1 $\mu\text{g/ml}$, cu o deviație standard estimată de 0.66 $\mu\text{g/ml}$ pentru modelul Eleveld și de 0.87 $\mu\text{g/ml}$ pentru modelul Schnider.

Diferența semnificativă detectată în cercetarea noastră între valorile CeP eficiente între cele două modele, cu obiectivarea unei concentrații eficiente pentru DISE în compartimentul de efect mai reduse atunci când a fost utilizat modelul Eleveld a fost discutată pe larg în capitolul dedicat discuțiilor celui de-al doilea studiu. Diferența considerăm că are ca substrat dis-similaritățile conceptuale dintre cele două modele, înțelegând prin asta diferențe în V_1 , V_2 , V_3 (sau modalitatea de calcul a acestora), precum și diferențe în ceea ce privește constanta k_{e0} , dar și a ratelor de transfer intercompartimentale.

În aprofundarea înțelegerii acestei diferențe semnificative între CeP eficientă cu cele două modele PK-PD, am luat în considerare acuratețea comparativă în predicția CeP a celor două modele, studiată de către alte grupuri de cercetare, anterior. Ambele modele din studiu, precum și modelul Marsh (nestudiat de noi), au dovedit însă o acuratețe foarte bună a predicției și o MDAPE acceptabilă, element care nu poate sta la baza diferențelor sesizate în studiul nostru. De asemenea, din perspectivă pur tehnică (adică riscul de eroare survenit din cauza inexactității în administrare a pompelor TCI folosite în metodologie), afirmăm că nici acest argument nu ar putea justifica diferențele obținute, întrucât, deși o analiză causală a discrepanțelor în administrarea propofolului utilizând modelul Schnider cu diferite pompe TCI de la diverși producători (publicată recent) a ajuns la concluzia că pot exista diferențe de administrare, noi nu am utilizat însă mai multe tipuri de pompe pe parcursul efectuării studiului la pacienții randomizați în grupul Schnider. Este cunoscut faptul că pompele Alaris PK Nexus nu utilizează o constantă k_{e0} fixă, ci una variabilă în cazul fiecărui pacient, derivată din t_{peak} de 1,6 minute. În schimb, pompele Perfusor Space au încorporată constanta k_{e0} convențională, fixă, de 0,456 min^{-1} .

În pofida acestor discrepante decelate în valorile CeP, doza de propofol necesară atingerii BIS eficient pentru sedare, precum și doza necesară pentru efectuarea întregii proceduri, nu au înregistrat diferențe semnificative. Ambele modele au demonstrat menținerea unor parametri fiziologici stabili pe parcursul examinării, incidența hipoxemiei periprocedurale fiind similară.

În timp ce o legătură causală directă între CeP scăzut și rezultatele clinice îmbunătățite nu este stabilită în mod definitiv de acest studiu, din cauza numărului limitat de pacienți înregistrați, reducerea statistic semnificativă a concentrației la nivelul CE cu modelul Eleveld sugerează avantaje potențiale, inclusiv un risc potențial mai scăzut de evenimente adverse asociate cu administrarea de propofol, cum ar fi depresia respiratorie, și o evaluare potențial mai precisă a dinamicii căilor aeriene în timpul DISE. Cu toate acestea, dimensiunea limitată a eșantionului acestui studiu nu permite concluzii definitive despre relevanța clinică a acestor constatări. Studiile de amploare mai mare sunt necesare pentru a confirma aceste beneficii potențiale.

Apreciem și considerăm foarte relevantă, având ca bază descoperirile noastre privind diferențele semnificative dintre CeP cu cele două modele atunci când se practică DISE, precizarea că trecerea în practica uzuală clinică a clinicianului nefamiliarizat cu diferențele dintre cele două modele, de la modelul Schnider către modelul de nouă generație Eleveld, și utilizarea unor concentrații similare, ar putea expune pacientul la supradozare inadvertentă a sedării și implicit la invalidarea rezultatelor investigației DISE.

Teza prezintă un caracter interdisciplinar, translațional, aducând argumente pentru colaborarea în echipă anestezist – medic otorinolaringolog, colaborare care va concura la abordarea personalizată, corectă, a pacientului cu SAS. În cazul acelor pacienți la care va fi formulată o indicație chirurgicală, DISE va aduce beneficii în abordarea corectă de tip multi-step, multi-stages și multi-modal a actului chirurgical terapeutic. De asemenea, percepția precoce a obstrucției de către clinicianul ORL, alături de aprecierea concretă a naturii țesutului subiacent, care manifestă diferite tipuri de obstrucție și care va fi supus chirurgiei rezecționale, oferă mari avantaje în demersul terapeutic adecvat și în alegerea tehnologiei chirurgicale. DISE corect executată ar putea prezenta avantaje marcate inclusiv în evaluarea postoperatorie a pacientului cu SAS, atunci când criteriile Sher certifică doar o ameliorare insuficientă sau lipsa de răspuns terapeutic după chirurgia SAS. Caracterul dinamic al investigației DISE conferă clinicianului ORL inclusiv posibilitatea evaluării poziționale a obstrucției CAS, devenind astfel posibilă revelarea mai exactă a topografiei și a gradului și caracterului obstrucției în timpul modificării poziției pacientului în somn.

Ameliorarea acurateței datelor extrase la endoscopie prin practicarea unei tehnici sedative exacte, folosind co-sedative sau modele PK-PD avansate, alături de reducerea

timpului efectiv procedural, pot aduce de asemenea avantaje economice și nu în ultimul rând creșterea satisfacției pacientului.

În concluzie, această cercetare doctorală a avansat semnificativ înțelegerea noastră asupra optimizării strategiilor sedative pentru endoscopia în somn indus (DISE). Printr-o examinare cuprinzătoare a anumitor tehnici de sedare și prin aplicarea modelelor farmacocinetice-farmacodinamice (PK-PD) moderne, am identificat perspective esențiale care pot îmbunătăți siguranța pacienților și eficacitatea procedurii. Rezultatele demonstrează că abordările de sedare TCI personalizate, care au ca fundament caracteristicile individuale ale pacienților și evident cerințele specifice ale procedurii, pot minimaliza efectele adverse, optimizând în același timp calitatea sedării și acuratețea datelor revelate endoscopic. Pe măsură ce navigăm prin subtilitățile tehnicii sedării în practica clinică, aceste concluzii oferă o bază valoroasă pentru viitoare investigații și subliniază necesitatea continuării rafinării protocoalelor de sedare în DISE. În cele din urmă, această lucrare subliniază importanța unei abordări contemporane, bazate pe dovezi în sedare, cu scopul de a promova atât îmbunătățirea rezultatelor clinice, cât și o experiență mai bună pentru pacienți.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. Croft CB, Pringle M. Sleep nasendoscopy: a technique of assessment in snoring and obstructive sleep apnoea. *Clin Otolaryngol Allied Sci.* 1991 Oct;16(5):504-9. doi: 10.1111/j.1365-2273.1991.tb01050.x. PMID: 1742903.
2. Zhang J, Zhang Y, Fang X, Weng L, Zhu S, Luo N, Huang D, Guo Q, Huang C. Comparison of Remimazolam and Propofol for Drug-Induced Sleep Endoscopy: A Randomized Clinical Trial. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2023 Nov;169(5):1356-1365.
3. de Vito, A., Agnoletti, V., Berrettini, S., Piraccini, E., Criscuolo, A., Corso, R., Campanini, A., Gambale, G., & Vicini, C. (2011). Drug-induced sleep endoscopy: Conventional versus target controlled infusion techniques-a randomized controlled study. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, 268(3), 457–462. <https://doi.org/10.1007/s00405-010-1376-y>
4. Herzog M, Rudzki M, Plöbl S, Plontke S, Kellner P. Depth of sedation during drug induced sedation endoscopy monitored by BiSpectral Index® and Cerebral State Index®. *Sleep Breath.* 2021 Jun;25(2):1029-1035. doi: 10.1007/s11325-020-02180-4. Epub 2020 Aug 28. PMID: 32857320.
5. Öner, Ö., Ecevit, M. C., & Gökmen, A. N. (2023). The relationship between bispectral index and VOTE score in evaluation of drug-induced sleep endoscopy: A systematic meta-analysis. *Medicine*, 102(38), e35209. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000035209>
6. Olszewska, E.; De Vito, A.; Baptista, P.; Heiser, C.; O'Connor-Reina, C.; Kotecha, B.; Vanderveken, O.; Vicini, C. Consensus Statements among European Sleep Surgery Experts on Snoring and Obstructive Sleep Apnea: Part 1 Definitions and Diagnosis. *J. Clin. Med.* 2024, 13, 502. <https://doi.org/10.3390/jcm13020502>
7. de Vito, A., Carrasco Llatas, M., Vanni, A., Bosi, M., Braghiroli, A., Campanini, A., de Vries, N., Hamans, E., Hohenhorst, W., Kotecha, B. T., Maurer, J., Montevecchi, F., Piccin, O., Sorrenti, G., Vanderveken, O. M., & Vicini, C. (2014). European position paper on drug-induced sedation endoscopy (DISE). *Sleep and Breathing*, 18(3), 453–465.
8. de Vito, A., Carrasco Llatas, M., Ravesloot, M. J., Kotecha, B., de Vries, N., Hamans, E., Maurer, J., Bosi, M., Blumen, M., Heiser, C., Herzog, M., Montevecchi, F., Corso, R. M., Braghiroli, A., Gobbi, R., Vroegop, A., Vonk, P. E., Hohenhorst,

- W., Piccin, O., ... Vicini, C. (2018). European position paper on drug-induced sleep endoscopy: 2017 Update. *Clinical Otolaryngology*, 43(6), 1541–1552.
9. Marsh, B., White, M., Morton, N., & Kenny, G. N. C. (1991). Pharmacokinetic model driven infusion of propofol in children. *British Journal of Anaesthesia*, 67(1), 41–48.
 10. Schnider TW, Minto CF, Shafer SL, Gambus PL, Andresen C, Goodale DB, Youngs EJ. The influence of age on propofol pharmacodynamics. *Anesthesiology*. 1999 Jun;90(6):1502-16.
 11. Schnider TW, Minto CF, Gambus PL, Andresen C, Goodale DB, Shafer SL, Youngs EJ. The influence of method of administration and covariates on the pharmacokinetics of propofol in adult volunteers. *Anesthesiology*. 1998 May;88(5):1170-82.
 12. Eleveld DJ, Colin P, Absalom AR, Struys MMRF. Pharmacokinetic-pharmacodynamic model for propofol for broad application in anaesthesia and sedation. *Br J Anaesth*. 2018 May;120(5):942-959. doi: 10.1016/j.bja.2018.01.018. Epub 2018 Mar 12. Erratum in: *Br J Anaesth*. 2018 Aug;121(2):519. doi: 10.1016/j.bja.2018.05.045. PMID: 29661412.
 13. Vellinga, R., Eleveld, D. J., Struys, M. M. R. F., & van den Berg, J. P. (2023). General purpose models for intravenous anesthetics, the next generation for target-controlled infusion and total intravenous anesthesia? In *Current opinion in anaesthesiology* (Vol. 36, Issue 5, pp. 602–607).
 14. Linassi F, Zanatta P, Spano L, Burelli P, Farnia A, Carron M. Schnider and Eleveld Models for Propofol Target-Controlled Infusion Anesthesia: A Clinical Comparison. *Life (Basel)*. 2023 Oct 16;13(10):2065. doi: 10.3390/life13102065. PMID: 37895446; PMCID: PMC10608783.
 15. Minto CF, Schnider TW, Shafer SL. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanyl. II. Model application. *Anesthesiology*. 1997 Jan;86(1):24-33. doi: 10.1097/00000542-199701000-00005. PMID: 9009936.
 16. Kezirian EJ, Hohenhorst W, de Vries N. Drug-induced sleep endoscopy: the VOTE classification. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2011 Aug;268(8):1233-1236. doi: 10.1007/s00405-011-1633-8. Epub 2011 May 26. PMID: 21614467.

LISTA CU LUCRĂRILE ȘTIINȚIFICE PUBLICATE

1. **Tănase, N. V.**, Corneci, D., Torsin, L. I., Hainăroșie, R., & Zainea, V. Sedation Techniques for Drug-induced Sleep Endoscopy in Adult Patients with Sleep-disordered Breathing. *Romanian Journal of Military Medicine*, 127(4), 296-301. July 2024 DOI10.55453/rjmm.2024.127.4.7

Revistă indexată în **ESCI – Web of Science Core Collection of Clarivate Analytics**

Revistă cu **IF 0,1** în 2023 (Capitolele 1-3 în teză, pag. 11-33)

Link - <https://revistamedicinamilitara.ro/wp-content/uploads/2024/01/RJMM-vol-CXXVII-nr-4-din-2024-part-7.pdf>

<https://doi.org/10.55453/rjmm.2024.127.4.7>

2. **Tănase NV**, Hainăroșie R, Brîndușe LA, Cobilinschi C, Dutu M, Corneci D, Zainea V. Study of Two Sedative Protocols for Drug-Induced Sleep Endoscopy: Propofol versus Propofol-Remifentanil Combination, Delivered in Target-Controlled Infusion Mode. *Medicina (Kaunas)*. 2024 Jul 12;60(7):1123. doi: 10.3390/medicina60071123. PMID: 39064552; PMCID: PMC11278807.

Revistă cu **IF 2,4** în 2023 și încadrată **Q1** conform **JCR Category Rank**, indexată PubMed (Capitolul 5 în teză, pag. 34-73)

Link - <https://www.mdpi.com/1648-9144/60/7/1123>

<https://doi.org/10.3390/medicina60071123>

3. **Tănase, N.-V.**; Hainăroșie, R.; Brîndușe, L.-A.; Corneci, D.; Voiosu, C.; Rusescu, A.; Cobilinschi, C.; Stanciu Găvan, C.; Zainea, V. A Clinical Comparative Study of Schnider and Eleveld Pharmacokinetic–Pharmacodynamic Models for Propofol Target-Controlled Infusion Sedation in Drug-Induced Sleep Endoscopy. *Biomedicines* 2025, 13, 822.

<https://doi.org/10.3390/biomedicines13040822>

Revistă cu **IF 3,9** în 2023 și încadrată **Q1** conform **JCR Category Rank**, indexată PubMed (Capitolul 6 în teză, pag. 74-116)

Link - <https://www.mdpi.com/2227-9059/13/4/822>

<https://doi.org/10.3390/biomedicines13040822>