

В. И. Стамов, А. А. Бунятян

ТОТАЛЬНАЯ ВНУТРИВЕННАЯ И КОМБИНИРОВАННАЯ ОБЩАЯ АНЕСТЕЗИЯ

ФГБУ РНЦХ им. акад. Б. В. Петровского РАМН, Москва

В обзоре тотальная внутривенная и комбинированная общая анестезия не противопоставляются друг другу, а рассматриваются с позиции физиологических, клинических, фармакологических, технологических и методологических параллелей. Такой подход позволяет более широко заимствовать полезные свойства каждого метода анестезии.

Ключевые слова: *тотальная внутривенная анестезия, комбинированная общая анестезия*

TOTAL INTRAVENOUS ANAESTHESIA (TIVA) AND COMBINED GENERAL ANAESTHESIA: THE PROBLEM REVISITED

Stamov V.I., Bunatyan A.A.

In this review TIVA and combined general anaesthesia are not opposed to each other, but considered as having common physiological, clinical, pharmacological, technological and methodological features. This approach will help to borrow useful qualities of each anaesthesia method.

Key words: *total intravenous anaesthesia (TIVA), combined general anaesthesia*

С момента практического применения концепции тотальной внутривенной анестезии (ТВВА) ее стали сравнивать со сбалансированной общей анестезией¹. К сожалению, большинство исследователей независимо от симпатий и предпочтений вольно или невольно противопоставляли два метода [2, 25, 44]. Принимая во внимание существование ряда различий между ТВВА и комбинированной общей анестезией (КОА), в том числе принципиальных, было бы интересно определить, что их объединяет. В работе рассмотрены физиологические, клинические, фармакологические, технологические и методологические аспекты двух методов анестезии.

С физиологической точки зрения ингаляционные и неингаляционные анестетики воздействуют на одни и те же рецепторы ЦНС, обуславливая собственно эффект анестезии. Их нейрофармакологические свойства одинаково зависят от химических характеристик (липофильности/гидрофильности), степени связывания с белками, ионных взаимодействий и т. д. Однако точный механизм развития анестезии неясен ни для одних, ни для других. Для некоторых внутривенных гипнотиков (этомидат, пропофол) установлен путь реализации эффектов через ГАМК_A-рецепторный комплекс (субъединицы β_2 и β_3) как наиболее вероятный [6, 21, 49]. Для галогенсодержащих ингаляционных анестетиков ключевая роль рецепторов специфического типа (ГАМК_A, глициновых, калиево-натриевых ионных каналов) отчетливо не определена [13, 41, 45], подтверждается их действие не только на супраспинальном уровне, но и на уровне спинного мозга [35].

¹ В связи с тем что любая анестезия, включая регионарную, в настоящее время рассматривается как сбалансированная, мы будем использовать термин "комбинированная общая анестезия (КОА)", подразумевая использование комбинации общего анестетика (галогенсодержащего, закиси азота или ксенона) с опиоидами и миорелаксантами.

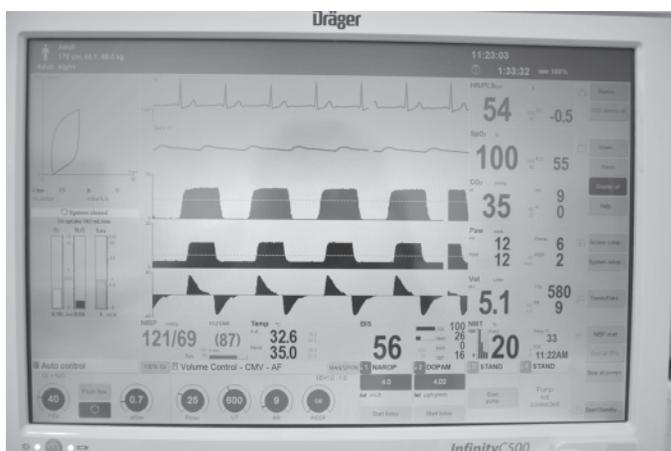
Информация для контакта.

Стамов Виталий Иванович — канд. мед. наук, вед. науч. сотр. отделения анестезиологии и реанимации-1 ФГБУ РНЦХ им. акад. Б. В. Петровского РАМН, Москва. E-mail: bismella@newmail.ru

Для обоих типов анестетиков характерна проблема лекарственных взаимодействий. Если летучие анестетики и закись азота взаимодействуют между собой аддитивно, то взаимодействие между собой внутривенных анестетиков или с ингаляционными чаще синергично, хотя R. S. Harris и соавт. [18] установили простое аддитивное взаимодействие между пропофолом и севофлураном и связали место взаимодействия обоих препаратов с ГАМК-рецепторами типа А.

Известно, что для обоих типов анестетиков существуют достаточно тесные связи между концентрацией анестетика в крови, эффекторной зоне (головном мозге) и эффектом, хотя эти зависимости не всегда линейны. Для обоих видов анестетиков даже с самым коротким началом действия существует задержка эквilibрации между плазменной и эффективной концентрациями (эффект гистерезиса). Ни для пропофола, ни для севофурана пол пациента не оказывает влияния на утрату сознания [29].

К каждому анестетику справедливо применение концепции многокомпарментной фармакокинетической модели, хотя имеются определенные различия в степени органного метаболизма ингаляционных и неингаляционных анестетиков. На скорость снижения концентрации и внутривенных, и ингаляционных анестетиков после прекращения введения влияет продолжительность их применения. Наряду с внутривенными препаратами (гипнотиками, опиоидами) концепция контекстчувствительного периода полувыведения [23] применима также к ингаляционным анестетикам [6, 7]. Для расчета параметров кинетики внутривенных лекарственных средств (ЛС) для анестезии у конкретного пациента на основе оригинальных моделей успешно используются компьютерные программы STANPUMP (Stanford University, США), NONMEM (University of California, США), RUGLOOP II (University of Gent, Бельгия), TIVAtainer (University of Leiden, Нидерланды) и др. [4]. Для представления о компарментной кинетике ингаляционных анестетиков наибольшее распространение у клиницистов получила программа Gas Man® Anesthesia Simulator (Harvard Medical



Экран дисплея рабочей станции Zeus IE (слева) и перфузора Asena® PK.

School, США) [16, 41]. Подобно программам фармакокинетическо-фармакодинамического прогнозирования для внутривенных ЛС симуляционная программа Gas Man® дает возможность моделировать индивидуальное применение ингаляционных анестетиков. В обеих группах ЛС есть лидеры (ремифентанил и пропофол, севофлуран и десфлуран), контекстчувствительный период полувыведения которых либо относительно краток, либо практически не зависит от времени экспозиции.

Клинические эффекты ингаляционных и неингаляционных анестетиков имеют больше сходств, чем отличий. Это касается эффекта выключения сознания, гораздо слабее выраженного анальгетического эффекта, аналогичного влияния возраста на фармакодинамику анестетиков, индивидуальной вариабельности. За известными исключениями (кетамин, ксенон) влияние на гемодинамику в целом депрессивное [1, 34, 36, 49]. Побочные эффекты также во многом сопоставимы: субъективная переносимость (дискомфорт и раздражение дыхательных путей при вдыхании паров или болезненность при внутривенном введении) и послеоперационные тошнота и рвота, дрожь, сонливость и некоторая иммуносупрессия и др. В отношении интраоперационного пробуждения большинство изучающих проблему авторов сходятся во мнении, что существующих объемов исследований недостаточно для выявления разницы в частоте данного осложнения при проведении ТВВА и КОА [12, 28, 31, 43].

Технические аспекты дозирования ингаляционных и неингаляционных анестетиков также похожи. В обоих случаях используется принцип титрования, только в одном применяется градуированный испаритель, с помощью которого создается объемная альвеолярная концентрация препарата, в другом — градуированный шприц, с помощью которого создается весовая концентрация препарата в крови. Как упоминалось, в последние годы с помощью ингаляционных анестетиков (севофлурана, изофлурана) стало возможным проведение седации посредством системы AnaConDa® (Anaesthetic Conserving Device, "Sedana Medical", Швеция) [40, 46].

В контексте предупреждения непреднамеренного пробуждения во время анестезии очень важен вопрос о фактическом количестве анестетика в контуре доставки. С внутривенными анестетиками задача представляется простой. Для ингаляционных анестетиков типа закиси азота существовали очень приблизительные способы расчета оставшегося количества газа в баллоне. С внедрением системы централизованной подачи анестезиолог этого расчета сделать уже не может и должен следить за показателями давления газа. Количество внутривенного

анестетика в шприце всегда отчетливо видно. К тому же современные перфузоры предупреждают о скором окончании ЛС в шприце и автоматически рассчитывают период времени, на который препарата хватит при существующей скорости инфузии. Традиционные испарители летучих анестетиков имеют в качестве индикатора столбик с уровнем жидкости, но не оснащены системой тревожной сигнализации. И только в системах последнего поколения (типа дозирующего модуля DIVA комплекса Zeus® фирмы "Dräger Medical") на дисплее монитора можно увидеть оставшееся количество анестетика в миллилитрах, получить звуковую, световую и текстовую сигнализацию о снижении количества анестетика в испарителе. Однако даже в этом случае нет указания времени, на которое хватит количества ЛС.

Главным недостатком систем для инфузии с управлением целевой концентрацией (ИЦК) препарата оппоненты считают виртуальность 3-секторной модели и принцип расчета (а не измерения) концентрации ЛС в плазме. Конечно, дозирование ингаляционных анестетиков по уровню МАК имеет определенные удобства, но МАК — величина расчетная, зависящая от ряда факторов (возраста, эффекта второго газа и др.), и во многом условная. Концентрация анестетика в выдыхаемой смеси больше соответствует его концентрации в контуре аппарата, чем в альвеолах и тем более в мозге, к тому же зависит от точности торрирования испарителя, точности газоанализа. Точность производительности испарителей и перфузоров оценивается аналогичным образом — по уровням средней систематической ошибки (bias), медиане абсолютной ошибки предсказания (MDAPE), отклонения (divergence), колебания (wobble) и т. д. МАК характеризуется низкой биологической вариабельностью [48]. Ведущие производители современных испарителей летучих анестетиков разработали конструктивные механизмы, предупреждающие неточности дозирования под влиянием окружающей температуры, несущего газа, перемежающегося противодавления, утечки так называемого эффекта подкачивания и др. [11]. Однако, по данным целого ряда исследований, все же выявляются определенные неточности в дозировании различных испарителей, а также погрешности в работе газоанализаторов [27, 32, 41]. Согласно данным литературы, причиной интраоперационного пробуждения может быть незамеченное вовремя прекращение доставки анестетика: опорожнение шприца, остановка перфузора или перегиб инфузионной линии при проведении ТВВА [42] и опорожнение испарителя в результате утечки [11]. Существенную роль играют качественные характеристики

аппарата и соответствующих узлов. С целью уменьшения этих дефектов рекомендуется проводить калибровку оборудования с определенной периодичностью. В целом погрешность дозирования с помощью современных перфузоров сопоставима с таковой для испарителей (колебания на уровне 10—20%). При применении обоих классов анестетиков точность дозирования снижается при увеличении скорости подачи ЛС.

Следует признать, что управление целевой концентрацией внутривенного препарата пока не столь мобильно и предсказуемо, как управление МАК ингаляционного анестетика. В то же время удачный опыт управления целевой концентрацией относительно нерастворимых циклопропана и закиси азота послужил поводом для разработки 3-секторной модели для современных ингаляционных анестетиков [9, 16, 17, 20]. Возможность контролируемого компьютером непосредственного введения жидкого анестетика в дыхательный контур была реализована компанией "Dräger Medical" сначала в наркозно-дыхательном комплексе *physioflex*, затем в аппарате последнего поколения *Zeus Infinity Empowered* как *TCA™* — Target-Controlled Anesthesia. Как и при проведении ТВВА ИЦК, анестезиолог устанавливает целевую концентрацию летучего анестетика в конце выдоха (см. рисунок), а встроенный системный процессор управляет дозирующим модулем *DIVA*. Таким образом, концепция управления целевой концентрацией в эффекторной зоне (*Se* или *Cend-tidal*) оказалась перспективной и для ингаляционных анестетиков. В примитивном варианте применяется методика целевого дозирования ингаляционного анестетика путем управления его концентрацией на выдохе вручную (*target ETAG* — *end-tidal anesthetic gas*) [5].

Разработанный принцип дозирования внутривенных ЛС (гипнотиков, опиоидов) с управлением их концентрацией в плазме и эффекторной зоне по сути близок к неингаляционному испарителю. EC_{50} (минимальная концентрация анестетика) в крови, предотвращающая двигательную реакцию на разрез кожи у 50% пациентов, не что иное как аналогия МАК для ингаляционных анестетиков. J. A. Davidson и соавт. [14] определили EC_{50} и EC_{95} для пропофола, его сочетания с N_2O ; J. Vуuk и соавт. [47] — для сочетания пропофола и опиоидов. Аналогично тому, как МАК ингаляционных анестетиков снижается при добавлении опиоидов [15], так EC_{50} неингаляционных анестетиков при сочетанном введении с опиоидами существенно ниже [26]. В частности, при сочетании с алфентанилом в дозе $250 \text{ нг} \cdot \text{мл}^{-1}$ потребность в пропофоле снижается примерно вдвое [47].

Итак, МАК определяется как концентрация газа, предотвращающая двигательную реакцию на разрез кожи у 50% пациентов, но МАК, обеспечивающая выключение сознания, ниже этой концентрации. Поэтому стремление поддерживать концентрацию газа на уровне известного МАК во время анестезии с использованием опиоидов будет приводить к некоторой передозировке ингаляционного анестетика [33]. Концентрация пропофола, обеспечивающая выключение сознания, составляет около 40% той, которая необходима для предупреждения реакции на разрез кожи. При дозировании неингаляционных анестетиков следует помнить, что в отличие от МАК концентрация ЛС рассчитывается и может существенно отличаться от измеренной [22]. Возможно для большей безопасности целесообразно ориентироваться не на EC_{50} , а на EC_{95} .

Эффекты обоих типов анестетиков оцениваются с помощью ЭЭГ-производных. Причем, за исключением ЛС, реализующих свое воздействие через NMDA- и H-холинергические рецепторы (кетамин, закись азота, ксенон), эта оценка достаточно информативна. При ис-

пользовании ЛС, воздействующих в основном на ГАМК-рецепторы (бензодиазепины, пропофол, летучие анестетики) ЭЭГ и ее производные (*SEF*, *BIS*- и *AAI*-индексы, энтропия) не всегда позволяют предугадать реакцию на болезненные стимулы [3, 10, 12, 30], особенно в присутствии опиоидов [24].

Отрицательные стороны применения ингаляционных анестетиков с точки зрения загрязнения атмосферы и повреждения озонового слоя нашли отражение в Киотском протоколе ООН 1998 г. Однако никто не оценивает различия в степени загрязнении окружающей среды на этапе производства ингаляционных и неингаляционных анестетиков и утилизации их отходов (остатки вещества, флаконы, ампулы, упаковка и т. п.).

Наконец, одним из "снисходительных" упреков в адрес ТВВА был тезис о ее распространенности лишь в небогатых странах. Отчасти с сожалением приходится констатировать, что стоимость современной ТВВА значительно выросла. В эту величину входят цена перфузоров-микрокомпьютеров или инфузионных станций, требующих программного обеспечения и технического обслуживания, недорогих препаратов (например, пропофола, ремифентанила, рокурония), расходного инструментария, нейромониторов. В связи с этим не каждая клиника в развитой стране может себе позволить массовое применение современной ТВВА.

Многочисленные сравнительные исследования последних лет демонстрируют некоторое преимущество КОА (речь только о десфлуране и севофлуране) перед ТВВА (речь только о пропофоле, чаще с ремифентанилом) в сроках пробуждения и восстановления после операции. Дальнейшие различия (сроки пребывания в палатах пробуждения, безопасной выписки амбулаторных пациентов и влияние на исход операций у амбулаторных и стационарных больных) либо отсутствуют, либо незначительны [38, 44]. Правда, упоминается о несколько большей дороговизне ТВВА. В исследованиях K. D. Röhm и соавт. [39] анестезия на основе пропофол + ремифентанил чаще заканчивалась ознобом у пациента по сравнению с десфлуран-фентаниловой анестезией. Авторы использовали разные опиоиды, а, по нашему опыту и данным ряда авторов, вероятность озноба выше при применении ремифентанила. Кроме того, для ускорения пробуждения в группе десфлурана с успехом применялся физостигмин, у которого те же авторы в более ранних работах обнаружили свойство предупреждать возникновение послеоперационного озноба [37].

Таким образом, применение ингаляционных и неингаляционных анестетиков в рамках общей анестезии имеет много общих физиологических, клинических, фармакологических, технологических и практических основ. Продолжается сложный процесс создания новых более безопасных и управляемых анестетиков и улучшения свойств уже имеющихся, совершенствование технических средств. Рациональным является не их взаимное противопоставление, а устранение присущих каждому методу анестезии недостатков и совершенствование с использованием заимствования технологических нюансов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Лебединский К. М. Анестезия и системная гемодинамика (оценка и коррекция системной гемодинамики во время операции и анестезии). СПб.: Человек; 2000.
2. Лихванцев В. В. Существует ли проблема выбора метода анестезии? *Анестезиол. и реаниматол.* 2002; 3: 17—19.
3. Субботин В. В. Нейрофизиологический мониторинг ЭЭГ в оценке адекватности различных вариантов общей анестезии: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М.; 2003.

4. *Absalom A. R., Struys M. M. R. F.* Overview of target controlled infusions and total intravenous anaesthesia. 2-nd ed. Gent: Academia Press; 2007.
5. *Avidan M. S., Zhang L., Burnside B. A.* et al. Anesthesia awareness and the bispectral index. *N. Engl. J. Med.* 2008; 358 (11): 1097—1108.
6. *Bailey J. M.* Context-sensitive half-times and other decrement times of inhaled anesthetics. *Anesth. Analg.* 1997; 85 (3): 681—686.
7. *Bailey J. M.* Context-sensitive half-times: what are they and how valuable are they in anaesthesiology? *Clin. Pharmacokinet.* 2002; 41 (11): 793—799.
8. *Bali M., Akabas M. H.* Defining the propofol binding site location on the GABAA receptor. *Mol. Pharmacol.* 2004; 65 (1): 68—76.
9. *Bouillon T., Shafer S. L.* Hot air or full steam ahead? An empirical pharmacokinetic model of potent inhalation agents. *Br. J. Anaesth.* 2000; 84: 429—431.
10. *Bouillon T. W., Bruhn J., Radulescu L.* et al. Pharmacodynamic interaction between propofol and remifentanyl regarding hypnosis, tolerance of laryngoscopy, bispectral index, and electroencephalographic approximate entropy. *Anesthesiology.* 2004; 100 (6): 1353—1372.
11. *Brockwell R. C., Andrews J. J.* Inhaled anesthetic delivery systems. In: Miller R. D., ed. *Miller's anesthesia.* 7th ed. Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone; 2010. Chapt. 25.
12. *Bruhn J., Myles P. S., Sneyd R., Struys M. M. R. F.* Depth of anaesthesia monitoring: what's available, what's validated and what's next? *Br. J. Anaesth.* 2006; 97 (1): 85—94.
13. *Campagna J. A., Miller K. W., Forman S. A.* Mechanisms of actions of inhaled anesthetics. *N. Engl. J. Med.* 2003; 348 (21): 2110—2124.
14. *Davidson J. A., Macleod A. D., Howie J. C.* et al. The effective concentration 50 for propofol with and without 67% nitrous oxide. *Acta Anaesthesiol. Scand.* 1993; 37 (5): 458—464.
15. *Eger E. I. II, Eisenkraft J. B., Weiskopf R. B.* The pharmacology of inhaled anesthetics. 2nd ed.: Baxter Healthcare Corporation, USA; 2003.
16. *Eger E. I. 2-nd, Shafer S. L.* Tutorial: context-sensitive decrement times for inhaled anesthetics. *Anesth. Analg.* 2005; 101 (3): 688—696.
17. *Frei F. J., Zbinden A. M., Thomson D. A., Reider H. U.* Is the end-tidal partial pressure of isoflurane a good predictor of its arterial partial pressure? *Br. J. Anaesth.* 1991; 63 (3): 331—339.
18. *Harris R. S., Lazar O., Johansen J. W., Sebel P. S.* Interaction of propofol and sevoflurane on loss of consciousness and movement to skin incision during general anesthesia. *Anesthesiology.* 2006; 104 (6): 1170—1175.
19. *Hendrickx J. F. A., Soetens M., Van der Donck A.* et al. Uptake desflurane and isoflurane during closed-circuit anesthesia with spontaneous and controlled mechanical ventilation. *Anesth. Analg.* 1997; 84 (2): 413—418.
20. *Hendrickx J. F., De Wolf A.* Special aspects of pharmacokinetics of inhalation anesthesia. *Handb. Exp. Pharmacol.* 2008; 182: 159—186.
21. *Hill-Venning C., Beelli D., Peters J. A., Lambert J. J.* Subunit-dependent interaction of the general anaesthetic etomidate with the GABAA receptor. *Br. J. Pharmacol.* 1997; 120 (5): 749—756.
22. *Hoymork S. C., Raeder J., Grimsmo B., Steen P. A.* Bispectral index, serum drug concentrations and emergence associated with individually adjusted target-controlled infusions of remifentanyl and propofol for laparoscopic cholecystectomy. *Br. J. Anaesth.* 2003; 91 (6): 773—780.
23. *Hughes M. A., Glass P. S. A., Jacobs J. R.* Context-sensitive half-time in multicompartmental pharmacokinetic models for intravenous anesthetic drugs. *Anesthesiology* 1992; 76 (3): 334—341.
24. *Johansen J. W., Sebel P. S.* Development and clinical application of electroencephalographic bispectrum monitoring. *Anesthesiology* 2000; 93 (5): 1336—1344.
25. *Juckenhöfel S., Feisel C., Schmitt H.J., Biedler A.* TIVA with propofol-remifentanyl or balanced anesthesia with sevoflurane-fentanyl in laparoscopic operations. Hemodynamics, awakening and adverse effects. *Anaesthesist* 1999; 48 (11): 807—812.
26. *Kazama T., Ikeda K., Morita K.* Reduction by fentanyl of the Cp50 values of propofol and hemodynamic responses to various noxious stimuli. *Anesthesiology* 1997; 87 (2): 213—227.
27. *Kelly J. M., Kong K. L.* Accuracy of ten isoflurane vaporisers in current clinical use. *Anaesthesia* 2011; 66 (8): 682—688.
28. *Kerssens Ch., Sebel P. S.* Intraoperative awareness and recall. In: Lobato E. B., Gravenstein N., Kirby R. R., eds. *Complications in anesthesiology.* Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2008. 365—375.
29. *Kodaka M., Johansen J. W., Sebel P. S.* The influence of gender on loss of consciousness with sevoflurane or propofol. *Anesth. Analg.* 2005; 101 (2): 377—381.
30. *Lehmann K. A.* The opioid analgesics - discussion. In: Hammer M., Rosen M., Vickers M. D., eds. *Patient controlled analgesia.* Oxford: Blackwell; 1995. 27.
31. *Mashour G. A., ed.* Consciousness, awareness, and anesthesia. Cambridge: Cambridge University Press; 2010.
32. *Meyer J. U., Kullik G., Wruck N.* et al. Advanced technologies and devices for inhalational anesthetic drug dosing. *Handb. Exp. Pharmacol.* 2008; 182: 451—470.
33. *Padfield N. L., ed.* Total intravenous anaesthesia. Oxford: Butterworth-Heinemann Medical; 2000.
34. *Pagel P. S., Farber N. E., Pratt Ph. F. Jr., Warltier D. C.* Cardiovascular pharmacology. In: Miller R. D., ed. *Miller's anesthesia.* 7th ed. Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone; 2010. Chapt. 23.
35. *Perouansky M., Pearce R. A., Hemmings H. C. Jr.* Inhaled anesthetics: mechanisms of action. In: Miller R. D., ed. *Miller's anesthesia.* 7th ed. Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone; 2010. Chapt. 20.
36. *Reves J. G., Glass P. S. A., Lubarsky D. A.* et al. Intravenous anesthetics. In: Miller R. D., ed. *Miller's anesthesia.* 7th ed. Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone; 2010. Chapt. 26.
37. *Röhm K. D., Riechmann J., Boldt J.* Physostigmine for the prevention of postanaesthetic shivering following general anaesthesia — a placebo-controlled comparison with nefopam. *Anaesthesia* 2005; 60 (5): 433—438.
38. *Röhm K. D., Piper S. N., Suttner S.* et al. Early recovery, cognitive function and costs of a desflurane inhalational vs. a total intravenous anaesthesia regimen in long-term surgery. *Acta Anaesthesiol. Scand.* 2006; 50 (1): 14—18.
39. *Röhm K. D., Riechmann J., Boldt J.* et al. Do patients profit from physostigmine in recovery from desflurane anaesthesia? *Acta Anaesthesiol. Scand.* 2007; 51 (3): 278—283.
40. *Sackey P. V., Marting C. R., Granath F., Radell P. J.* Prolonged isoflurane sedation on intensive care unit patients with the anaesthetic conserving device. *Crit. Care Med.* 2004; 32: 2241—2246.
41. *Schüttler J., Schwilden H.* *Modern Anesthetics.* Berlin: Springer-Verlag; 2008.
42. *Smith I., White P. F. (Смун Й., Ваўм П.).* Тотальная внутривенная анестезия: Пер. с англ. М.: ЗАО Изд-во БИНОМ; СПб.: Невский диалект; 2002.
43. *Sneyd J. R., Mathews D. M.* Memory and awareness during anaesthesia. *Br. J. Anaesth.* 2008; 100 (6): 742—744.
44. *Sneyd J. R., Holmes K. A.* Inhalational or total intravenous anaesthesia: is total intravenous anaesthesia useful and are there economic benefits? *Curr. Opin. Anaesthesiol.* 2011; 24 (2): 182—187.
45. *Sonner J. M., Antognini J. F., Dutton R. C.* et al. Inhaled anesthetics and immobility: mechanisms, mysteries, and minimum alveolar anesthetic concentration. *Anesth. Analg.* 2003; 97 (3): 718—740.
46. *Soukup J., Scharff K., Kubosch K.* et al. State of the art: sedation concepts with volatile anesthetics in critically ill patients. *J. Crit. Care.* 2009; 24 (4): 535—544.
47. *Vuyk J., Mertens M. J., Olofsen E.* et al. Propofol anesthesia and rational opioid selection: determination of optimal EC₅₀—EC₉₅ propofol-opioid concentrations that assure adequate anesthesia and rapid return of consciousness. *Anesthesiology* 1995; 87 (6): 1549—1562.
48. *White D.* Uses of MAC. *Br. J. Anaesth.* 2003; 91 (2): 167—169.
49. *White P. F., Eng M. R.* Intravenous anesthetics. In: Barash P. G., Cullen B. F., Stoelting R. K. et al., eds. *Clinical anesthesia.* Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2009; 444—464.

Поступила 20.10.11