

федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования "Красноярский государственный медицинский
университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого"

Министерства здравоохранения Российской Федерации

Кафедра анестезиологии и реаниматологии ИПО

Заведующий кафедрой: ДМН, профессор Грицан А.И.

Преподаватель: КМН, доцент Фурсов А.А.

Реферат на тему: «Современные ингаляционные анестетики»

Выполнила: ординатор второго года

обучения специальности

анестезиология-реаниматология

Латышенко Ирина Игоревна

Красноярск, 2021 год

Теории действия общих анестетиков

Существует большое количество веществ, способных вызвать общую анестезию: инертные газы (ксенон), простые неорганические соединения (закись азота), галогенированные углеводороды (галотан), сложные органические соединения (барбитураты). Единая теория действия анестетиков должна объяснять, каким образом такие разнообразные по химической структуре соединения вызывают достаточно стереотипное состояние общей анестезии. В действительности же анестетики реализуют свое действие скорее всего посредством различных механизмов (теория специфичности действия анестетиков). Например, опиоиды взаимодействуют со стереоспецифическими рецепторами, в то время как для ингаляционных анестетиков не характерно точное соотношение между структурой и активностью (опиатные рецепторы могут опосредовать некоторые второстепенные эффекты ингаляционных анестетиков).

На макроскопическом уровне не существует единственной области мозга, где реализуют свое действие все ингаляционные анестетики. Анестетики влияют на ретикулярную активирующую систему, кору больших полушарий головного мозга, клиновидное ядро, обонятельную кору и гиппокамп. Анестетики также подавляют передачу возбуждения в спинном мозге, особенно на уровне вставочных нейронов задних рогов, вовлеченных в рецепцию боли. Различные компоненты анестезии опосредуются влиянием анестетиков на разные уровни ЦНС. Например, утрата сознания и амнезия обусловлены действием анестетиков на кору больших полушарий, тогда как подавление целенаправленной реакции на боль — влиянием на ствол головного мозга и спинной мозг. В исследовании, проведенном на крысах, было установлено, что удаление коры головного мозга не влияет на мощность анестетика.

На микроскопическом уровне общие анестетики значительно сильнее подавляют синаптическую передачу возбуждения по сравнению с аксональным транспортом, хотя аксоны малого диаметра также подвержены их влиянию. Анестетики вызывают депрессию возбуждения как на пре-, так и на постсинаптическом уровне.

Согласно унитарной гипотезе механизм действия всех ингаляционных анестетиков на молекулярном уровне одинаков. Это положение подтверждается наблюдением, из которого следует, что мощность анестетика находится в прямой зависимости от его жирорастворимости (правило Мейера-Овертона).

По этой гипотезе, анестезия возникает благодаря растворению молекул в специфических гидрофобных структурах. Конечно, не все жирорастворимые

молекулы являются анестетиками (некоторые из таких молекул, наоборот, вызывают судороги), и корреляция между мощностью и жирорастворимостью анестетика носит только приблизительный характер (см. рисунок ниже).

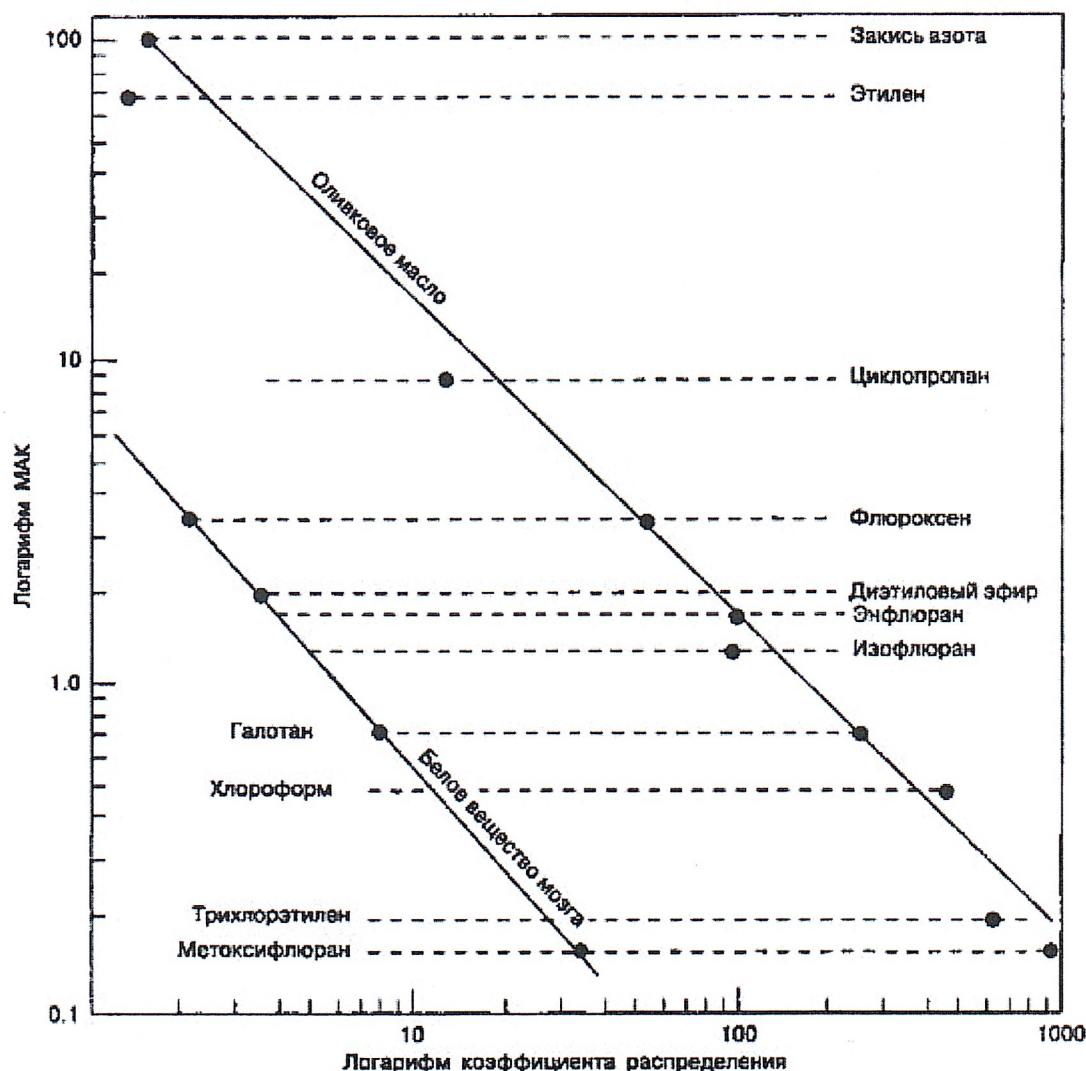


Рисунок. Существует прямая, хотя и не строго линейная зависимость между мощностью анестетика и его жирорастворимостью

Бимолекулярный слой фосфолипидов в клеточных мембранах нейронов имеет в своем составе множество гидрофобных структур. Связываясь с этими структурами, анестетики расширяют фосфолипидный бимолекулярный слой до критического объема, после чего функция мембраны претерпевает изменения (гипотеза критического объема). Несмотря на очевидную сверхупрощенность, эта гипотеза объясняет интересный феномен устранения анестезии под действием повышенного давления. Когда лабораторных животных подвергали действию повышенного гидростатического давления, они приобретали резистентность к анестетикам. Возможно, повышенное давление вытесняет часть молекул с мембраны, увеличивая потребность в анестетике.

Связывание анестетика с мембраной может значительно изменить ее структуру. Две теории (теория текучести и теория разобщения латеральной фазы) объясняют действие анестетика влиянием на форму мембраны, одна теория — снижением проводимости. То, каким образом изменение структуры мембраны вызывает общую анестезию, можно объяснить несколькими механизмами. Например, разрушение ионных каналов приводит к нарушению проницаемости мембраны для электролитов. Могут возникать конформационные изменения гидрофобных белков мембраны. Таким образом, вне зависимости от механизма действия развивается депрессия синаптической передачи. Общие анестетики могут влиять на ионные каналы, функцию вторичных мессенджеров, рецепторы нейротрансмиттеров. Например, многие анестетики усиливают опосредованную гаммааминомасляной кислотой депрессию ЦНС. Более того, агонисты ГАМК-рецепторов углубляют анестезию, в то время как антагонисты — устраняют многие эффекты анестетиков.

Влияние на функцию ГАМК может быть главным механизмом действия многих анестетиков.

Антагонисты N-метил-D-аспартат-рецепторов (NMDA-рецепторов) способны потенцировать анестезию.

Минимальная альвеолярная концентрация

Минимальная альвеолярная концентрация (МАК) — это альвеолярная концентрация ингаляционного анестетика, которая предотвращает движение 50 % больных в ответ на стандартизованный стимул (например, разрез кожи). МАК является полезным показателем, потому что отражает парциальное давление анестетика в головном мозге, позволяет сравнивать мощность различных анестетиков и представляет собой стандарт для экспериментальных исследований. Однако следует помнить, что МАК — статистически усредненная величина и ее ценность в практической анестезиологии ограничена, особенно на этапах, сопровождающихся быстрым изменением альвеолярной концентрации (например, при индукции). Значения МАК различных анестетиков складываются. Например, смесь 0,5 МАК закиси азота (53 %) и 0,5 МАК галотана (0,37 %) вызывает депрессию ЦНС, приблизительно сопоставимую с депрессией, возникающей при действии 1 МАК энфлюрана (1,7 %). В отличие от депрессии ЦНС степени депрессии миокарда у разных анестетиков при одинаковой МАК не эквивалентны: 0,5 МАК галотана вызывает более выраженное угнетение насосной функции сердца, чем 0,5 МАК закиси азота.

МАК представляет собой только одну точку на кривой «доза-эффект», а именно — ЭД 50 (ЭД 50 %, или 50 % эффективная доза,— это доза лекарственного препарата, которая вызывает ожидаемый эффект у 50 % больных). МАК имеет клиническую ценность, если для анестетика известна форма кривой «доза-эффект». Ориентировочно можно считать, что 1,3 МАК любого ингаляционного анестетика (например, для галотана $1,3 \times 0,74 \% = 0,96 \%$) предотвращает движение при хирургической стимуляции у 95 % больных (т. е. 1,3 МАК — приблизительный эквивалент ЭД 95 %); при 0,30,4 МАК наступает пробуждение (МАК бодрствования).

МАК изменяется под действием физиологических и фармакологических факторов (табл. 7-4.). МАК практически не зависит от вида животного, его пола и длительности анестезии.

На заре анестезиологии для индукции и поддержания общей анестезии использовались только ингаляционные анестетики — закись азота, эфир и хлороформ. Эфир и хлороформ уже давно запрещены к применению в США (в основном из-за токсичности и огнеопасности).

В настоящее время в арсенале клинической анестезиологии находится семь ингаляционных анестетиков:

- закись азота,
- галотан (фторотан),
- метоксифлюран,
- энфлюран,
- изофлюран,
- севофлюран,
- десфлюран.

Течение общей анестезии подразделяют на три фазы:

1. индукцию;
2. поддержание;
3. пробуждение.

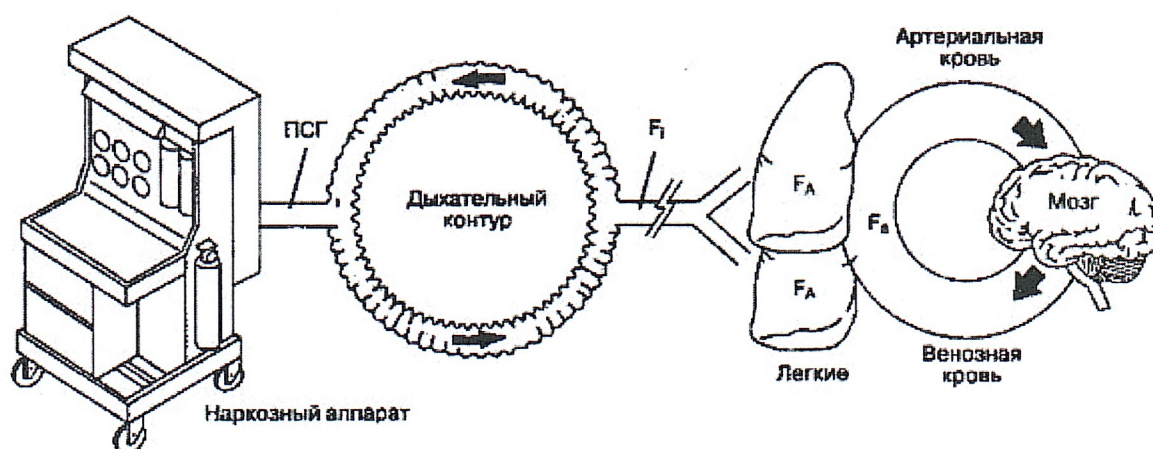
Индукцию ингаляционными анестетиками целесообразно применять у детей, потому что они плохо переносят установку системы для внутривенных инфузий. У взрослых, наоборот, предпочтительна быстрая индукция анестезии с помощью неингаляционных анестетиков. У больных любого возраста ингаляционные анестетики широко применяют для поддержания анестезии. Пробуждение зависит главным образом от элиминации анестетика из организма.

Благодаря уникальному пути введения ингаляционные анестетики проявляют полезные фармакологические свойства, которыми неингаляционные анестетики не обладают. Например, поступление ингаляционного анестетика непосредственно в легкие (и в легочные сосуды) обеспечивает более быстрое его попадание в артериальную кровь по сравнению с внутривенно введенным препаратом.

Учение о взаимоотношениях между дозой лекарственного препарата, концентрацией препарата в тканях и продолжительностью действия называется фармакокинетикой. Учение о действии препарата, включая токсические реакции, называется фармакодинамикой. Фармакокинетика ингаляционных анестетиков

Механизм действия ингаляционных анестетиков остается неизвестным.

Принято считать, что конечный эффект их действия зависит от достижения терапевтической концентрации в ткани головного мозга. Поступив из испарителя в дыхательный контур, анестетик преодолевает ряд промежуточных «барьеров», прежде чем достигает мозга (см. рисунок).



ПСГ (поток свежего газа) зависит от установок испарителя ингаляционных анестетиков

и дозиметра медицинских газов F_i (фракционная концентрация анестетика во вдыхаемой смеси) зависит от следующих факторов:

- 1) скорости ПСГ
- 2) объема дыхательного контура
- 3) абсорбции анестетика в дыхательном контуре F_A (фракционная альвеолярная концентрация анестетика) определяется рядом факторов:
 - 1) поглощением анестетика кровью [поглощение = $\lambda k/\gamma \times C(A-V)$]
 - 2) вентилицией

3)

эффектом
концен
трации и
эффек
том
второг
о газа а)
концен
трационный
эффек
т

б) эффект усиления притока

F_a (фракционная концентрация анестетика в артериальной крови) зависит от состояния вентиляционно-перфузионных отношений

Рисунок. «Барьеры» между наркозным аппаратом и головным мозгом

Клинически это соответствие выражается в быстрой индукции анестезии и быстром пробуждении больного после ее завершения.

Факторы, влияющие на фракционную концентрацию анестетика во вдыхаемой смеси (F_i)

Свежий газ из наркозного аппарата смешивается с газом в дыхательном контуре и только потом поступает к больному. Следовательно, концентрация анестетика во вдыхаемой смеси не всегда равна концентрации, установленной на испарителе. Реальный состав вдыхаемой смеси зависит от потока свежего газа, объема дыхательного контура и абсорбирующей способности наркозного аппарата и дыхательного контура.

Н.В. Чем больше поток свежего газа, меньше объем дыхательного контура и ниже абсорбция, тем точнее концентрация анестетика во вдыхаемой смеси соответствует концентрации, установленной на испарителе.

Факторы, влияющие на фракционную альвеолярную концентрацию анестетика (f_a)

Поступление анестетика из альвеол в кровь

Если анестетик не поступает из альвеол в кровь, то его фракционная альвеолярная концентрация (F_A) быстро станет равна фракционной концентрации во вдыхаемой смеси (F_i). Так как во время индукции анестетик всегда в какой-то степени поглощается кровью легочных сосудов, то фракционная альвеолярная концентрация анестетика всегда ниже его фракционной концентрации во вдыхаемой смеси ($F_A/F_i < 1,0$). Чем быстрее анестетик поглощается кровью, тем медленнее возрастает фракционная

альвеолярная концентрация и ниже отношение F_A/F_i . Концентрация газа прямо пропорциональна его парциальному давлению, поэтому альвеолярное парциальное давление такого анестетика тоже будет возрастать медленно. Альвеолярное парциальное давление — важный параметр, от него зависит парциальное давление анестетика в крови и, в конечном счете, в головном мозге. Парциальное давление анестетика в мозге прямо пропорционально его концентрации в ткани мозга, которая и определяет клинический эффект.

Чем выше скорость поступления анестетика из альвеол в кровь, тем больше разница между F_i и F_a , тем медленнее индукция анестезии.

На скорость поступления анестетика из альвеол в кровь влияют три фактора: растворимость анестетика в крови, альвеолярный кровоток и разница парциальных давлений альвеолярного газа и венозной крови.

Низкорастворимые анестетики (закись азота) поглощаются кровью значительно медленнее, чем растворимые (галотан). Соответственно, фракционная альвеолярная концентрация галотана возрастает медленнее, а индукция анестезии занимает больше времени, чем при использовании закиси азота. Коэффициенты распределения (см. таблицу) позволяют охарактеризовать относительную растворимость анестетиков в воздухе, крови и тканях.

37 °C

Каждый коэффициент представляет собой отношение концентраций анестетика в двух фазах в состоянии равновесия. Равновесие определяется как состояние, которое характеризуется одинаковым парциальным давлением в обеих фазах. Например, для закиси азота коэффициент распределения кровь/газ ($\lambda_{к/г}$) при 37 °C составляет 0,47. Это значит, что в состоянии равновесия 1 мл крови содержит 0,47 от того количества закиси азота, которое находится в 1 мл альвеолярного газа, несмотря на одинаковое парциальное давление. Другими словами, емкость крови для закиси азота составляет 47 % от емкости газа. Растворимость галотана в крови существенно выше таковой закиси азота; коэффициент

Анестетик	Кровь/Газ	Мозг/Кровь	Мышцы/Кровь	Жир/г
Закись азота	0,47	1,1	1,2	2,
Галотан	2,4	2,9	3,5	60

распределения кровь/газ при 37 °C для него составляет 2,4. Таким образом,

Метоксифлюран	12	2,0	1,3	40
Энфлюран	1,9	1,5	1,7	30
Изофлюран	1,4	2,6	4,0	40
Десфлюран	0,42	1,3	2,0	20
Севофлюран	0,59	1,7	3,1	40

ТАБЛИЦА. Коэффициенты распределения ингаляционных анестетиков при достижении равновесия в крови должно раствориться почти в 5 раз больше галотана, чем закиси азота.

Чем больше коэффициент кровь/газ, тем выше растворимость анестетика, тем больше его поглощается кровью в легких. Вследствие высокой растворимости анестетика альвеолярное парциальное давление растет медленно и индукция занимает много времени.

Поскольку коэффициент распределения жир/кровь у всех анестетиков > 1 , то неудивительно, что растворимость анестетика в крови повышается на фоне постпрандиальной гиперлипидемии (т. е. физиологической гиперлипидемии, возникающей после приема пищи) и снижается при анемии.

Второй фактор, влияющий на скорость поступления анестетика из альвеол в кровь,— это альвеолярный кровоток, который (в отсутствие патологического легочного шунта) равен сердечному выбросу. Если сердечный выброс падает до нуля, то анестетик перестает поступать в кровь. Если сердечный выброс увеличивается, то скорость поступления анестетика в кровь, наоборот, возрастает, темп увеличения альвеолярного парциального давления замедляется и индукция анестезии длится дольше. Для анестетиков с низкой растворимостью в крови изменения сердечного выброса играют небольшую роль, потому что их поступление не зависит от альвеолярного кровотока.

Низкий сердечный выброс увеличивает риск передозировки анестетиков с высокой растворимостью в крови, так как при этом фракционная альвеолярная концентрация возрастает значительно быстрее.

Концентрация анестетика превышает ожидаемую, что по механизму положительной обратной связи приводит к дальнейшему уменьшению сердечного выброса: многие ингаляционные анестетики (например, галотан) снижают сократительную способность миокарда.

Наконец, последний фактор, который влияет на скорость поступления анестетика из альвеол в кровь,— это разница между парциальным давлением анестетика в альвеолярном газе и парциальным давлением в венозной крови. Этот градиент зависит от поглощения анестетика различными тканями. Если анестетик абсолютно не поглощается тканями, то венозное и альвеолярное парциальное давление будут равны, так что новая порция анестетика не поступит из альвеол в кровь. Перенос анестетиков из крови к тканям зависит от трех факторов: растворимости анестетика в ткани (коэффициент распределения кровь/ткань), тканевого кровотока и разницы между парциальным давлением в артериальной крови и таковым в ткани.

В зависимости от кровотока и растворимости анестетиков все ткани можно разделить на 4 группы (см. таблицу).

растворимости анестетиков

Головной мозг, сердце, печень, почки и эндокринные органы составляют

Характеристика	Хорошо васкуляризованные ткани	Мышцы	Жир	Слаб васкуляризи- рованные ткани
Доля массы тела, %	10	50	20	20
Доля сердечного выброса, %	75	19	6	0
Перфузия, мл/мин/100 г	75	3	3	0
Относительная растворимость	1	1	20	0

ТАБЛИЦА. Группы тканей, выделенные в зависимости от перфузии и группы хорошо васкуляризованных тканей, именно сюда в первую очередь и поступает значительное количество анестетика. Небольшой объем и умеренная растворимость анестетиков существенно ограничивают емкость тканей этой группы, так что в них быстро наступает состояние равновесия (артериальное и тканевое парциальное давление становятся равны). Кровоток в группе мышечных тканей (мышцы и кожа) меньше, и потребление анестетика происходит медленнее. Кроме того, объем группы мышечных тканей и, соответственно, их емкость гораздо больше, поэтому для достижения равновесия может потребоваться несколько часов. Кровоток в группе жировой

ткани практически равен кровотоку в мышечной группе, но чрезвычайно высокая растворимость анестетиков в жировой ткани приводит к настолько высокой общей емкости (Общая емкость = Растворимость ткань/кровь $\times$ Объем ткани), что для достижения равновесия требуется несколько суток. В группе слабо васкуляризованных тканей (кости, связки, зубы, волосы, хрящи) кровоток очень низок и потребление анестетика незначительно.

Поглощение анестетика можно представить в виде кривой, характеризующей подъем f_a во время индукции анестезии (см. рисунок ниже).

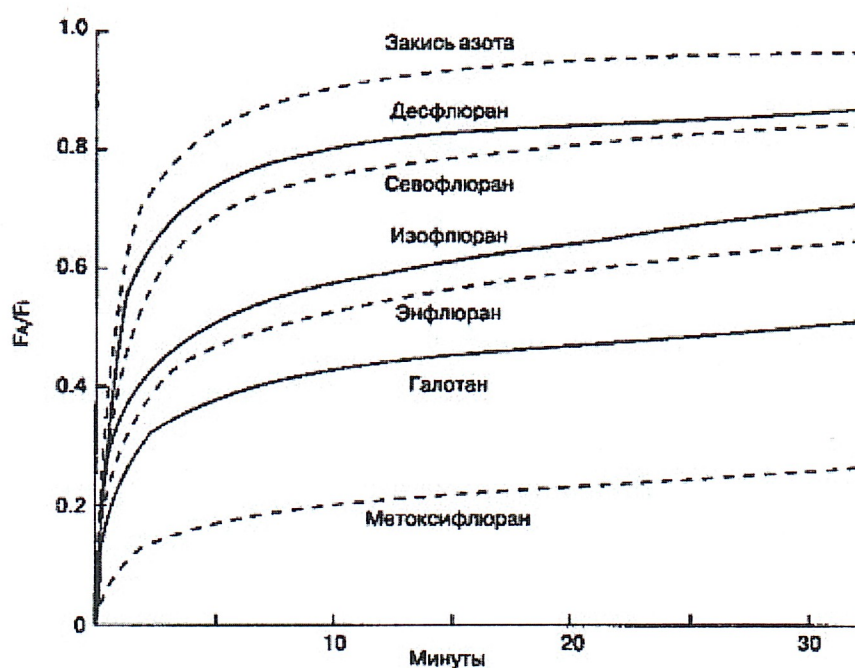


Рисунок. f_a быстрее достигает F_i при использовании закиси азота (анестетик с низкой растворимостью в крови), чем метоксифлюрана (анестетик с высокой растворимостью в крови).

Форма кривой определяется величиной поглощения анестетиков в различных группах тканей (см. рисунок ниже).

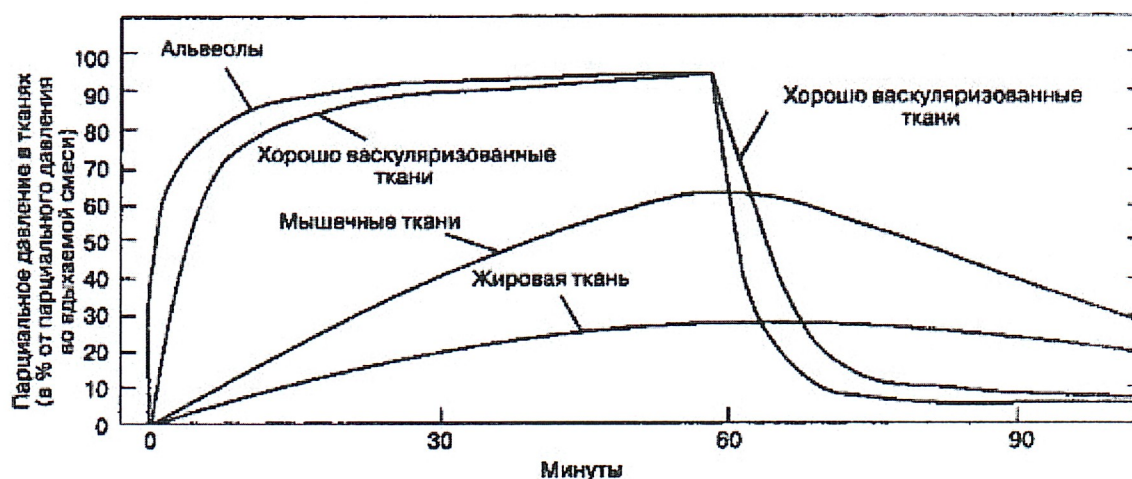


Рисунок. Подъем и снижение альвеолярного парциального давления предшествуют аналогичным изменениям парциального давления в других тканях

Начальный скачкообразный подъем f_a объясняется беспрепятственным заполнением альвеол при вентиляции. После истощения емкости группы тканей с хорошим кровоснабжением и группы мышечных тканей темп подъема f_a существенно замедляется.

Вентиляция

Снижение альвеолярного парциального давления анестетика при поступлении в кровь может быть компенсировано увеличением альвеолярной вентиляции. Иными словами, при увеличении вентиляции анестетик поступает непрерывно, компенсируя поглощение легочным кровотоком, что поддерживает фракционную альвеолярную концентрацию на необходимом уровне.

Влияние гипервентиляции на быстрый подъем F_A/F_i особенно наглядно проявляется при использовании анестетиков с высокой растворимостью, потому что они поглощаются кровью в значительной степени.

При использовании анестетиков с низкой растворимостью в крови увеличение вентиляции дает только небольшой эффект. В этом случае отношение F_A/F_i быстро достигает необходимых значений без дополнительных вмешательств. В противоположность влиянию на сердечный выброс вызванная анестетиками (например, галотаном) депрессия дыхания ослабляет темп роста фракционной альвеолярной концентрации по механизму отрицательной обратной связи.

Концентрация

Снижение альвеолярного парциального давления анестетика при поступлении в кровь может быть компенсировано увеличением фракционной концентрации анестетика во вдыхаемой смеси.

Увеличение фракционной концентрации анестетика во вдыхаемой смеси не только увеличивает фракционную альвеолярную концентрацию, но также быстро повышает F_A/F_i .

Это явление получило название эффекта концентрации и является результатом двух феноменов. Первый из них ошибочно называют концентрационным эффектом. Если в легочный кровоток поступает 50 % анестетика, а фракционная концентрация анестетика во вдыхаемой смеси равна 20 % (20 частей анестетика на 100 частей газа), то фракционная альвеолярная концентрация будет равна 11 % (10 частей анестетика на 90 частей газа). Если

же фракционную концентрацию анестетика во вдыхаемой смеси поднять до 80 % (80 частей анестетика на 100 частей газа), то фракционная альвеолярная концентрация составит уже 67 % (40 частей анестетика на 60 частей газа). Таким образом, хотя в обоих случаях в кровь поступает 50 % анестетика, увеличение фракционной концентрации анестетика во вдыхаемой смеси приводит к диспропорциональному увеличению фракционной альвеолярной концентрации анестетика. В нашем примере 4-кратное увеличение фракционной концентрации во вдыхаемой смеси вызывает 6-кратное увеличение фракционной альвеолярной концентрации. Если взять заведомо нереальный, крайний случай, когда фракционная концентрация анестетика во вдыхаемой смеси равна 100% (100 частей из 100), то, несмотря на поглощение кровью 50 % анестетика, фракционная альвеолярная концентрация анестетика составит 100 % (50 частей анестетика на 50 частей газа).

Эффект усиления притока — второй феномен, благодаря которому возникает эффект концентрации. Вернемся к описанному выше примеру. Для предотвращения коллапса альвеол 10 частей абсорбированного газа должны быть замещены эквивалентным объемом вдыхаемой 20 % смеси. Таким образом, фракционная альвеолярная концентрация будет равна 12%(10 + 2 части анестетика на 100 частей газа). После поглощения кровью 50 % анестетика с фракционной концентрацией во вдыхаемой смеси 80 % необходимо заместить недостающие 40 частей газа эквивалентным объемом 80 % смеси. Это приведет к увеличению фракционной альвеолярной концентрации с 67 до 72 % (40 + 32 части анестетика на 100 частей газа).

Эффект концентрации имеет наибольшее значение при использовании закиси азота, потому что ее, в отличие от других ингаляционных анестетиков, можно применять в очень высоких концентрациях.

Если на фоне высокой концентрации закиси азота вводить другой ингаляционный анестетик, то увеличится (благодаря тому же механизму) поступление в легочный кровоток обоих анестетиков. Влияние концентрации одного газа на концентрацию другого получило название эффекта второго газа.

Факторы, влияющие на фракционную концентрацию анестетика в артериальной крови (F_a)

Нарушение вентиляционно-перфузионных отношений

В норме парциальное давление анестетика в альвеолах и в артериальной крови после достижения равновесия становится одинаковым. Нарушение вентиляционно-перфузионных отношений приводит к появлению значительного альвеоло-артериального градиента: парциальное давление

анестетика в альвеолах увеличивается (особенно при использовании высокорастворимых анестетиков), в артериальной крови — снижается (особенно при использовании низкорастворимых анестетиков).

Таким образом, ошибочная интубация бронха или внутрисердечный шунт замедляют индукцию анестезии закисью азота в большей степени, чем при использовании галотана.

Факторы, влияющие на элиминацию анестетика

Пробуждение после анестезии зависит от снижения концентрации анестетика в ткани головного мозга. Элиминация анестетика происходит через легкие, а также путем биотрансформации и чрескожной диффузии.

Биотрансформация, как правило, лишь незначительно влияет на скорость снижения парциального давления анестетика в альвеолах. В наибольшей степени подвергаются метаболизму высокорастворимые анестетики (например, метоксифлюран). Биотрансформация галотана выше биотрансформации энфлюрана, поэтому элиминация галотана, несмотря на его более высокую растворимость, происходит быстрее. Диффузия анестетиков через кожу мала.

Наиболее важную роль играет элиминация ингаляционных анестетиков через легкие.

Многие факторы, ускоряющие индукцию анестезии, убыстряют также и пробуждение: удаление выдыхаемой смеси, высокий поток свежего газа, небольшой объем дыхательного контура, незначительная абсорбция анестетика в дыхательном контуре и наркозном аппарате, низкая растворимость анестетика, высокая альвеолярная вентиляция.

Элиминация закиси азота происходит так быстро, что альвеолярная концентрация кислорода и углекислого газа снижается. Развивается диффузионная гипоксия, которую можно предотвратить ингаляцией 100 % кислорода в течение 5-10 мин после отключения подачи закиси азота. Пробуждение обычно занимает меньше времени, чем индукция, потому что в некоторых тканях для достижения равновесия требуется очень много времени и они продолжают поглощать анестетик до тех пор, пока тканевое парциальное давление не превысит альвеолярного. Например, жировая ткань продолжает поглощать анестетик уже после отключения его подачи до тех пор, пока тканевое парциальное давление не превысит альвеолярного, тем самым ускоряя пробуждение. После длительной анестезии такое перераспределение не возникает (все группы тканей насыщены анестетиком), поэтому скорость пробуждения зависит еще и от продолжительности применения анестетика.

Список используемой литературы:

1. Дж. Эдвард Морган-мл., Мэгид С. Михаил, Майкл Дж. Марри. Клиническая анестезиология / Изд. 4-е, испр. – Пер. с англ. – М.: Издательский дом БИНОМ, 2017. – 2016 с., ил.
2. Лихванцев В.В. Практическое руководство по анестезиологии. М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2011.
3. Лихванцев В.В. Опасности и осложнения общей анестезии. М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2014.
4. Миллер Р. Анестезия Рональда Миллера. Издательство «Человек», 2015.
5. Edmond I Eger II. The pharmacology of inhaled anesthetics, 2010.