

Kurs FEEA nr 1
Oddychanie i klatka piersiowa
16-19 maja 2007 r.
ss. 15-24

ZNIECZULENIE WZIEWNE Z ELEMENTAMI MONITOROWANIA GAZÓW ANESTETYCZNYCH - ZASTOSOWANIE W TORAKOANESTEZJI

RYSZARD GAJDOSZ

*Klinika Anestezjologii i Intensywnej Terapii, Wojskowy Szpital Kliniczny SPZOZ w Krakowie,
Instytut Zdrowia PWSZ Nowy Sącz*

Środki wykorzystywane do znieczulenia ogólnego różnią się istotnie pomiędzy sobą, zarówno jakościowo jak i ilościowo, pod względem swoich cech farmakodynamicznych. Wybór środka anestetycznego do indukcji znieczulenia i jego kontynuacji zależy od wielu czynników, by wymienić tylko: stan chorego, rodzaj operacji, posiadaną aparaturę, tryb wykonywania zabiegów (np. chirurgia dzienna), doświadczenie anestezjologa i jego preferencje itp. Podanie środków wywołujących znieczulenie do zabiegów operacyjnych wymaga uprzedniej oceny stanu chorego i dobrania odpowiedniej metody znieczulenia z użyciem określonych leków. Przygotowanie i monitorowanie chorego znieczulanego musi dostarczyć anestezjologowi adekwatną ilość niezbędnych informacji do bezpiecznego wykonania znieczulenia – dotyczy to funkcjonowania układów ważnych życiowo. Sposób wprowadzenia do znieczulenia (indukcji) uzależniony jest od stanu i wieku chorego, rodzaju anestetyku, jaki planuje się zastosować, konieczności intubacji tchawicy itd.

Należy ocenić potrzebę intubacji tchawicy; jeśli nie jest ona konieczna, to środek anestetyczny wziewny można podawać przez maskę twarzową lub maskę krtaniową, w takim przypadku należy nieustannie kontrolować drożność dróg oddechowych – celem uniknięcia upośledzenia wentylacji.

W ostatnich latach dyskutuje się nad zaletami i wadami indukcji znieczulenia w zależności od drogi podania środka anestetycznego. Rozpatruje się tutaj i porównuje indukcję wziewną oraz dożylną. Zwolennicy konkretnego poglądu dotyczącego wprowadzania do znieczulenia przedstawiają swoje racje, przeciwnicy zaś swoje. Wprowadzenie do leczenia nowoczesnych leków indukujących

anestezję spory te znacznie słyca, metody wprowadzania do znieczulenia (wziewne i dożylne) w wielu dyskusjach uznaje się zaś za równoważne pod względem bezpieczeństwa chorego i farmakoekonomiki. Dotyczy to szczególnie takich leków jak sewofluran i propofol. Jednakże istnieją zwolennicy i przeciwnicy omawianych indukcji do znieczulenia, a w niniejszym artykule zostaną przedstawione wady i zalety obydwu wspomnianych metod. Ze względu na „porównywalność” metod pod względem farmakokinetycznym i farmakoekonomicznym, przedstawiona zostanie indukcja wziewna z użyciem sevofluranu versus indukcja dożylna propofolem. W niniejszym artykule nie będzie bliżej opisywana farmakologia omawianych leków, ani też prawa fizyki dotyczące anestetyków wziewnych, te dane czytelnik znajdzie w innych opracowaniach. Główny nacisk zostanie położony na kliniczny i praktyczny aspekt indukcji znieczulenia.

Podstawowe modele farmakokinetyczne zakładają, że bezpośrednio po podaniu anestetyku dożylnego występuje jego maksymalne stężenie we krwi. Stężenie to następnie zmniejsza się do czasu podania kolejnej dawki leku. W związku z tym sposób podawania leków w dawkach powtarzalnych (bolusach) powoduje, że ich stężenie we krwi waha się od nadmiernego do niewystarczającego. W celu uniknięcia tego niekorzystnego zjawiska stosuje się podaż środka we wlewie ciągłym lub zastosowanie anestetyku wziewnego. W przypadku anestetyków wziewnych, o dużej rozpuszczalności we krwi, maksymalne stężenia we krwi uzyskuje się wolniej niż po podaniu anestetyków dożylnych. Dopiero po uzyskaniu stałego stężenia pęcherzykowego w porównaniu do stężenia z parownika – można otrzymać względnie stałe stężenie anestetyku wziewnego we krwi. Poprzez zrozumienie farmakokinetyki środka wziewnego możliwe jest dobranie adekwatnych jego stężeń i przepływu gazów – dla uzyskania oczekiwanego efektu anestetycznego w pożądanym czasie.

Pobieranie anestetyków wziewnych w czasie indukcji znieczulenia można ocenić na podstawie wykresów przedstawionych przez Yasuda i wsp. Otrzymane wykresy farmakokinetyczne pobierania różnych anestetyków (halotan, izofluran, desfluran, sevofluran) w określonym czasie wskazują na ich równoległy przebieg, związany z perfuzją i rozpuszczalnością w przedziałach narządowych. Zmniejszenie pobierania powyższych anestetyków wziewnych w czasie indukcji znieczulenia, w warunkach stałego stężenia pęcherzykowego równego 1 MAC zależy od ich właściwości fizycznych (Tab. I), zatem pobieranie anestetyków wziewnych jest funkcją wartości MAC oraz rozpuszczalności we krwi i tkankach. W związku z takim rodzajem pobierania anestetyków wziewnych w czasie indukcji znieczulenia (kiedy pobieranie anestetyku powinno być i jest największe) dostarczanie leku musi być zabezpieczone odpowiednio dużym dopływem świeżych gazów, zapewniającym oddychanie bezzwrotne (5–6 l u osoby dorosłej). Na wartości MAC anestetyków wziewnych wpływa wiek pacjenta; wpływ ten ilustruje Tab. II.

Efekt indukcyjny i podtrzymujący anestezję wziewnych anestetyków pochodzi od miejsca ich działania. Wielu autorów twierdzi, że tym miejscem jest

rdzeń kręgowy. Na tej podstawie wysunięto hipotezę występowania dwóch niezależnych efektów anestezji ogólnej, powodowanej przez anestetyki wziewne, a mianowicie: wpływ na struktury rdzeniowe oraz ponadrdzeniowe (Eger i wsp.). Pierwsze wywołują zahamowanie reakcji ruchowej (motorycznej) na stymulację bólową, drugie zaś wywołują utratę świadomości i niepamięć, zatem anestezja ogólna wywoływana przez anestetyki wziewne polega na koincydencji tych dwóch mechanizmów.

Jak już wcześniej wspomniano, obecnie w anestezjologii niemal równoważne znaczenie posiada indukcja znieczulenia dożylna i wziewna, obydwa sposoby mają swoje zalety i niedogodności. Wybór konkretnego sposobu wprowadzenia do znieczulenia zależy od:

- stanu chorego,
- wieku chorego,
- rodzaju procedury zabiegowej (np. chirurgia ambulatoryjna),
- konieczności intubacji tchawicy,
- umiejętności i preferencji anestezjologa,
- dostępności odpowiednich leków i sprzętu.

Obecnie do indukcji znieczulenia sposobem dożylnym używa się niżej wymienionych leków:

- propofol,
- tiopental,
- brietal
- etomidat,
- midazolam,
- ketamina.

Najchętniej i najczęściej do dożylnego indukcji anestezji używany jest pierwszy propofol. Do indukcji wziewnej można używać:

- sewofluran,
- halotan,
- desfluran,
- enfluran,
- izofluran.

Praktyczne zastosowanie w indukcji znieczulenia wziewnego mają tylko dwa: sewofluran i halotan, ten drugi lek wykorzystywany jest nadal dość powszechnie w anestezjologii pediatrycznej. Ze względu na swoje zalety najbardziej przydatny w indukcji wziewnej jest jednak sewofluran. Z powyższych powodów (największej przydatności w indukcji) porównano propofol i sewofluran.

Zalety propofolu w dożylnego indukcji znieczulenia można scharakteryzować następująco:

- gładkie i przyjemne zasypianie,
- brak drażnienia krtani,
- ułatwienie intubacji,
- ułatwienie implantacji maski krtaniowej lub rurki krtaniowej,

- szybki metabolizm leku (szybka dystrybucja początkowa – 2 do 4 min, oraz szybka eliminacja leku i ustępowanie działania),
- efekt przeciwlękowy i przeciwwymiotny,
- krótki czas działania,
- szybki powrót przytomności i orientacji.

Do wad lub niedogodności indukcji znieczulenia propofolem można zaliczyć:

- depresję oddychania po podaży leku,
- depresję krążenia (istotne obniżenie ciśnienia tętniczego, bradykardia, reakcje wagotoniczne),
- asystolia (opisano pojedyncze przypadki, występujące szczególnie wtedy, gdy łączono propofol z fentanylem),
- ból żyły w czasie podawania leku,
- reakcje alergiczne na lek.

Powyższe wady propofolu można zminimalizować wykorzystując efekt synergizmu leków (propofol i midazolam). Wprowadzenie do znieczulenia łączone (koindukcyjne), poprzez redukcję dawek należnych leków np. o 50% zwiększa bezpieczeństwo chorego.

W przypadku dorosłego chorego – w koindukcji znieczulenia proponuje się następujące dawki midazolamu i propofolu:

- midazolam 0,04 mg/kg c.c.
- propofol 0,8–1,0 mg/kg c.c.

W indukcji znieczulenia sposobem łączonym – synergizm użytych leków zapewnia:

- optymalizację indukcji,
- brak pogorszenia warunków budzenia,
- niepamięć okresu indukcji,
- stabilność hemodynamiczną,
- redukcję zapotrzebowania na leki,
- redukcję kosztów.

Wziewna indukcja znieczulenia sewofluranem jest wyborem optymalnym, dzięki określonym właściwościom tegoż środka, a mianowicie:

- współczynnik krew/gaz 0,6
- MAC 1,7–2,0
- przyjemny i niedrażniący zapach par.

Powyższe cechy sewofluranu zapewniają szybką i przyjemną indukcję znieczulenia. Do zalet sewofluranu w indukcji znieczulenia zalicza się ponadto:

- łatwość w użyciu,
- szybkość wprowadzenia do znieczulenia i eliminacji leku,
- niewielkie zaburzenia rytmu serca (bradykardia),
- niewielki wpływ na krążenie mózgowe (CBF),
- niewielki wpływ na ciśnienie śródczaszkowe (ICP),
- brak nefrotoksyczności.

Sewofluran nie jest jednak pozbawiony pewnych wad, do których można zaliczyć:

- depresyjny wpływ na układ krążenia ze spadkiem ciśnienia tętniczego,
- niestabilność w obecności wapna sodowego i barowego (związki A i B),
- pobudzenie i niepokój w czasie wybudzania,
- pooperacyjne nudności i wymioty,
- cena.

Niezależnie od opisywanych wad (niewielkich i możliwych do zminimalizowania) sewofluran jest lekiem, dzięki któremu anestezjologia osiągnęła kolejny, wyższy poziom rozwoju. Minimalny drażniący wpływ na drogi oddechowe oraz niska rozpuszczalność sewofluranu umożliwiają gładkie i szybkie wprowadzenie do znieczulenia. Wprowadzenie do znieczulenia u dzieci w trybie ambulatoryjnym było istotnie szybsze (czas utraty odruchu rzęsowego) przy użyciu sewofluranu niż halotanu, szybsze było wybudzanie i osiąganie stanu prawidłowego po operacji, oceniane wg skali Aldrete. U większości dorosłych chorych, operowanych w trybie ambulatoryjnym, wprowadzenie i wybudzanie po sewofluranie było znamienne szybsze, z lepszą orientacją chorego w stosunku do izofluranu lub propofolu z izofluranem. Czas ekstubacji u chorych ambulatoryjnych po propofolu i sewofluranie był zbliżony, jednak wśród pacjentów znieczulanych sewofluranem czas ten był bardziej przewidywalny niż u otrzymujących propofol.

W większości wskaźników oceny wybudzania, stanu świadomości i gotowości do wypisania ze szpitala nie stwierdzono znaczących różnic pomiędzy tymi środkami.

Indukcja wziewna zmniejsza ryzyko niezamierzonego, chwilowego powrotu świadomości podczas operacji. Obecnie zalecane są dwie metody prowadzenia indukcji znieczulenia:

1. Indukcja przez oddychanie wysokim stężeniem sewofluranu,
2. Szybka indukcja z wykorzystaniem techniki pojemności życiowej VCRII (vital capacity rapid inhalation induction). Metoda ta wymaga preoksygenacji z innego źródła tlenu i worka oddechowego o pojemności co najmniej 4 litrów, bowiem układ okrężny aparatu do znieczulenia musi być wypełniony parami sewofluranu.

W pierwszym sposobie należy podać do oddychania sewofluran z tlenem lub z mieszaniną tlenu i podtlenku azotu. U dorosłych, a także u dzieci wdychany sewofluran w stężeniu nie przekraczającym 8vol% w zasadzie wywołuje znieczulenie ogólne w czasie poniżej 2 minut.

W drugim sposobie indukcji (szybkie wprowadzenie do znieczulenia metodą pojemności życiowej – VCRII) uzyskuje się szybką indukcję bez fazy pobudzenia, która na ogół towarzyszy tradycyjnej indukcji wziewnej. W metodzie wdychania pojemności życiowej pacjent dokonuje maksymalnego wydechu aż do usunięcia z płuc objętości zalegającej, a następnie wykonuje głęboki wdech, równy pojemności życiowej mieszaniną zawierającą wysokie stężenie anestetyku wziewnego. Takie postępowanie skraca czas wprowadzenia i czas fazy po-

budzenia oraz eliminuje się efekt przeciążenia po znieczuleniu, o ile nie podawano dodatkowo żadnych środków dożylnych.

Sewofluran wykazuje wiele cech idealnego środka do indukcji metodą pojemności życiowej, takich jak: niedrażniący zapach, niski współczynnik rozdziału krew/gaz oraz odpowiednia siła działania pozwalająca na stosowanie wysokich stężeń. Według oceny pacjentów sewofluran – w metodzie pojemności życiowej – okazał się o wiele lepszy od halotanu i izofluranu.

Sewofluran pozwala na intubację tchawicy bez zastosowania blokady nerwowo-mięśniowej. MAC wystarczający do intubacji dorosłych w wieku 18–60 lat wynosi 4,52%, do intubacji dzieci w wieku 1–9 lat wystarcza zaś MAC 2,69–2,83%. Celem umieszczenia maski kraniowej zazwyczaj wystarczający MAC wynosi 2%. Do zalet indukcji wziewnej z zastosowaniem sewofluranu należy zaliczyć:

- możliwość utrzymania oddychania samoistnego – korzystne w przypadku „trudnej intubacji”,
- szybkie wprowadzenie do znieczulenia,
- szybkie budzenie i powrót orientacji pacjenta,
- łatwiejsza akceptacja anestezji u osób szczególnie wrażliwych na ukłucia,
- rzadsze niezamierzone spłycenie znieczulenia.

Bezpieczeństwo i tolerancja sewofluranu, w aspekcie indukcji znieczulenia, nie budzi większych zastrzeżeń, nieco więcej uwag w tym aspekcie pojawia się przy długotrwałej anestezji i anestezji typu low flow i minimal flow. Podnoszono m.in. problem produktów rozpadu sewofluranu (wielofluorowe haloalkeny – związki: A, B, C, D i E). W układach anestetycznych w zasadzie stwierdzano obecność związków A i B. Jednak stwierdzane stężenia tychże związków okazały się niższe od przewidywalnych, nawet w warunkach niskich przepływów, zatem bezpieczeństwo leku jest zachowane. Do niedawna stężenie jonów fluorkowych powyżej 50 mikromol/l uważano za toksyczne, takie przekonanie dotyczyło jednak nefrotoksycznego metoksyfluranu i nie ma odniesienia do sewofluranu czy izofluranu. W wielu ostatnio wykonanych badaniach oceniano potencjalne nefrotoksyczne działanie sewofluranu i izofluranu w warunkach stosowania niskich przepływów w układzie okrężnym z pochłaniaczem. Przez 8 godzin po znieczuleniu nie stwierdzano istotnej korelacji pomiędzy stężeniem związku A, stężeniem jonów fluorkowych oraz parametrami czynności nerek. Pomędzy badanymi grupami nie było znamiennych statystycznie różnic w stężeniach mocznika i kreatyniny w surowicy krwi.

W aspekcie wpływu na wątrobę sewofluran jest zupełnie bezpieczny. W przeciwieństwie do innych, halogenowych środków anestetycznych nie ulega on metabolizmowi z powstaniem białek trójfluoroacetylowych, wykazujących określone działanie hepatotoksyczne. Ogólnie unikatowa droga metabolizmu sewofluranu, z szybką glukuronizacją i eliminacją jej metabolitów, sugeruje minimalną i nieistotną predyspozycję tego środka do wywoływania hepatotoksyczności. Powikłania ze strony układu oddechowego są nieliczne i występują

niezwykle rzadko (kaszel, skurcz krtani), są nadto łagodne i przejściowe. Sewofluran jest dobrze tolerowany przez pacjentów z astmą oskrzelową, stosowano go nawet – leczniczo i bez powikłań – u chorych ze stanem astmatycznym w celu rozkurczu mięśniówki gładkiej oskrzeli.

W przebiegu pooperacyjnym częstość występowania nudności i wymiotów po sewofluraniu jest porównywalna z innymi środkami halogenowym i sięga (w zależności od procedury) od 2 do 50% przypadków. W porównaniu z propofolem (gdzie nudności i wymioty występowały w 0–7% przypadków) sewofluran w tym względzie jest lekiem bardziej generującym nudności i wymioty.

Podobnie jak w przypadku innych anestetyków wziewnych – po sewofluraniu obserwowano pobudzenie i niepokój w czasie wybudzania, częstość takich zdarzeń obserwowano (w zależności od konkretnego badania) w 10–60% przypadków. Pobudzenie to było wynikiem szybkiego wypłukiwania anestetyku, powodujące subanestetyczne stężenia sewofluranu, niezapewniające analgezji. Z tego powodu zapewnienie odpowiedniej analgezji (innym środkiem przeciwbólowym) przy wybudzaniu w sposób znaczący redukuje to powikłanie czy niedogodność.

W podsumowaniu można powiedzieć, że sewofluran wykazuje wiele korzystnych cech, takich jak: niedrażniący zapach, niski współczynnik rozdziału krew–gaz, brak wpływu pobudzającego układu nerwowego i stabilizujące działanie w zakresie układu krążenia. Właściwości te są lepsze od pozostałych anestetyków wziewnych, dlatego może on być anestetykiem z wyboru do indukcji znieczulenia zarówno u dorosłych, jak i u dzieci. Sewofluran wydaje się być cenną alternatywą dla propofolu w indukcji i podtrzymaniu znieczulenia, szczególnie u chorych z przewidywaną trudną intubacją, u dzieci oraz u chorych nietolerujących wkłuc igłowych lub u których istnieją inne znaczne trudności uzyskania wkłucia dożylnego. Może sewofluran być wyborem w stosunku do propofolu i innych anestetyków wziewnych we wprowadzeniu i podtrzymaniu znieczulenia w ambulatorium. Niska rozpuszczalność tego środka umożliwia szybkie wprowadzenie, nagłe zmiany w głębokości znieczulenia i szybkie wybudzanie, z równie szybkim powrotem pełnej świadomości, pozwalającym na wypis ze szpitala.

Oddzielnym problemem anestezji wziewnej jest monitorowanie ogólne, w tym szczególnie monitorowanie gazów anestetycznych. Monitorowanie w anestezjologii posiłkuje się techniką, która z wielokrotnia nadzór anestezjologa i dostarcza mu informacji ułatwiających podejmowanie właściwych decyzji w czasie prowadzenia znieczulenia. Celem monitorowania chorego jest pośrednia ocena stanu czynności jego ustroju na podstawie dostarczania tlenu, usuwania dwutlenku węgla i oceny głębokości znieczulenia przy użyciu środków halogenowych. Monitorowanie to może odbywać się w sposób inwazyjny i nieinwazyjny. Wbudowane w aparat monitory obejmują manometry, alarmy niskiego ciśnienia, systemy przełączania parowników, systemy analizy i pomiaru stężeń gazów wydechowych, systemy ostrzegające przed hipoksemią i hiperkapnią

i hipokapnią (kapnometria). Ogólnie można powiedzieć, że monitorowanie gazów anestetycznych opiera się na zastosowaniu technik: spektrometrii masowej, laserów, podczerwieni, polarografii, oksygrafii, ogniów paliwowych itp.

Minimalne standardy monitorowania śródoperacyjnego zalecane przez ASA obejmują:

- I. Stałą obecność wykwalifikowanego personelu anestezjologicznego
- II. Ciągłe monitorowanie
 - A. Natlenienie
 1. analizator stężenia tlenu w gazach oddechowych
 2. pulsoksymetria
 - B. Wentylacja
 1. obserwacja
 2. kapnometria
 3. alarm rozłączenia lub spadku ciśnienia w układzie
 - C. Krążenie
 1. EKG
 2. pomiar ciśnienia tętniczego i częstości pracy serca
 3. ciągłe monitorowanie krążenia (palpacja, osłuchiwanie, pletyzmografia)
 4. monitorowanie ciepłoty ciała.

Monitorowanie w anestezjologii można przedstawić jako zespół 4 filarów:

- I Parametry dotyczące anestezjologa (czujność, obserwacja, prowadzenie raportu, kontrolna analiza jakości, statystyka, kształcenie ustawiczne).
- II Parametry dotyczące chorego (ułożenie, wentylacja, czynności układów ważnych życiowo, głębokość znieczulenia, stan neurologiczny, wypełnienie łożyska naczyniowego itp.)
- III Parametry dotyczące aparatu do znieczulenia (manometry, alarmy spadku ciśnienia, alarmy ciśnień w drogach oddechowych, zabezpieczenie przed hipoksją, mierniki przepływu wydechowego, monitory gazów anestetycznych, pomiar temperatury w drogach oddechowych i nawilżaczu)
- IV Metody monitorowania:
 - A. Nieinwazyjne (ciśnienie tętnicze, EKG, stężenie tlenu, gazy anestetyczne, dwutlenek węgla, głębokość znieczulenia, monitorowanie czynności ośrodkowego i obwodowego układu nerwowego, wentylacja, czynność serca, pulsoksymetria, Doppler przedsercowy itp.)
 - B. Inwazyjne (kaniula tętnicza, żyła centralna, cewnik Swan-Ganza, monitory śródczaszkowe, cewnik dopęcherzowy).

Obecnie adekwatne monitorowanie śródoperacyjne jest warunkiem bezpiecznej i nietoksycznej anestezji. Rozszerzenie możliwości monitorowania odgrywa istotną rolę w procesie zmniejszania zachorowalności i umieralności z powodów anestezjologicznych, zatem rola odpowiedniego monitorowania podczas znieczulenia jest nie do przecenienia.

Tabela I. Charakterystyka fizyczna wziewnych środków znieczulających

Parametr	Sewofluran	Desfluran	Izofluran	Halotan
Zapach	przyjemny	przykry	przykry	przyjemny
Ciśnienie par przy 20°C (mm Hg)	157	669	238	243
Siła działania (MAC)	1,7 – 2,05	6	1,15	0,74
Punkt wrzenia w 760 mm Hg (°C)	58,6	23,5	48,5	49 – 51
Współczynnik rozdziela krew / gaz	0,68	0,42	1,38	2,57

Tabela II. Wpływ wieku na wartości MAC sewofluranu

Wiek	W O ₂	W 65% N ₂ O / 35% O ₂
0 – 1 miesięcy	3,3%	–
1 – 6 miesięcy	3,0%	–
6 miesięcy – 3 lata	2,8%	2,0%
3 – 12 lat	2,5%	–
25 lat	2,6%	1,4%
40 lat	2,1%	1,1%
60 lat	1,7%	0,9%
80 lat	1,4%	0,7%

PIŚMIENNICTWO

1. Bito H., Ikeda K.: Renal and hepatic function in surgical patients after low-flow sevoflurane or isoflurane anesthesia. *Anesth.Analg.* 1996, 82, 173–176. — 2. Bito H., et al.: Effects of low-flow sevoflurane anesthesia on renal function: comparison with high-flow sevoflurane and low-flow isoflurane anesthesia. *Anesthesiology* 1997, 86, 1238–1253. — 3. Cunningham D.D. et al.: Sevoflurane degradation to Compound A in anaesthetic breathing system. *Eur.J.Anaesth.* 1996, 77, 537–543. — 4. Dubin S.A. et al.: Multicenter comparative study evaluating sevoflurane versus propofol in anesthesia maintenance and recovery in adult outpatients (abstract) *Anesthesiology* 1994, 81 (Suppl.3A), A2. — 5. Ebert T.J., Frink E.J.: Absence of overt renal and hepatic toxicity from 8 hr sevoflurane anesthesia in volunteers (abstract). *Anesthesiology* 1997, 87, A1135. — 6. Eger E.I. II and al.: Hypothesis: Inhaled anesthetic produce immobility and amnesia by different mechanisms at different sites. *Anesth.Analg.* 1997, 84, 915–921. — 7. Eger E.I. II: New inhaled anesthetics. *Anesthesiology*, 1994, 80/4/, 906–922. — 8. Fredman B. Nad al.: Sevoflurane for outpatient anesthesia: a comparison with propofol. *Anesth.Analg.*: 1995, 81/4/, 823–828. — 9. Frink E.J. et al.: Hepatocellular function following sevoflurane or isoflurane anesthesia in cirrhotic patients (abstract). *Anesthesiology* 1995, 83 (Suppl 3A), A329. — 10. Frink E.J. et al.: Compound A concentrations during sevoflurane anesthesia in children. *Anesthesiology* 1996, 84, 556–571.
11. Fulton B., Goa K.L.: Propofol: a pharmacoeconomic appraisal of its use in day case surgery. *Pharmacoeconomics* 1996, 9/2/, 168–178. — 12. Kharasch E.D.: Biotransformation of sevoflurane. *Anesth.Analg.*, 1995, 81, 527–538. — 13. Kharasch E.D. et al.: Assessment of low-flow sevoflurane and isoflurane effects on renal function using sensitive markers of tubular toxicity. *Anesthesiology*, 1997, 86, 1238–1253. — 14. Kharasch E.D. et al.: Role of renal cysteine conjugate beta-lyase in the mechanism of Compound A nephrotoxicity in rats. *Anesthesiology*, 1997, 86, 160–171. — 15. Lien C. et al.: Efficacy of sevoflurane versus propofol for the induction and maintenance of anesthesia (abstract). *Anesth.Analg.*, 1995, 80 (Suppl. 2S), 5282. — 16. Mazze R.I., Jamison R.: Renal effects of sevoflurane. *Anesthesiology* 1995, 83, 443–445. — 17. Mori N. Et al.: Prolonged sevoflurane inhalation was not nephrotoxic in two

patients with refractory status asthmaticus. *Anesth. Analg.* 1996, 83, 189-191. — 18. Orkin F.K., Gild W.M.: Monitoring and assuring professional performance. *Semin. Anesth.*, 1989, 8, 112-118. — 19. Patel S.S., Goa K.L.: Sevoflurane: a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and its clinical use in general anaesthesia. *Drugs*, 1996, 5, 658-700. — 20. Sloan M.H. et al.: Sevoflurane versus isoflurane: induction and recovery characteristics with single breath inhaled inductions of anesthesia. *Anesth. Analg.* 1996, 82, 528-532.

21. Song D. Et al.: Postoperative nausea and vomiting with sevoflurane vs desflurane in outpatients undergoing laparoscopic cholecystectomy (abstract). *Anesthesiology*, 1996, 85/3A, A34. — 22. Stead S.W. et al. Rapidly of induction and elimination of halothane and sevoflurane in pediatric outpatients (abstract). *Anesthesiology* 1994, 81 (Suppl.3A), A1314. — 23. Sun R. Et al.: Postoperative nausea and vomiting sevoflurane versus desflurane. *Anesth. Analg.* 1997, 84, S552. — 24. Wandel C. Et al.: Recovery characteristics following anaesthesia with sevoflurane or propofol in adults undergoing out-patient surgery. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1995, 48(3/4), 185-188. — 25. Yasuda N. Et al.: Comparison of kinetics of sevoflurane and isoflurane in humans. *Anesth. Analg.* 1989, 72, 316-324. — 26. Yurino M., Kimura H.: Vital capacity rapid inhalation induction technique: comparison of sevoflurane and halothane. *Can. J. Anesth.* 1993, 40/5/, 440-443.